



HAL
open science

Impact de la cinétique de décroissance de la charge virale du virus de l'hépatite C sous antiviraux d'action directe : étude chez les transplantés hépatiques au CHU de Rennes

Antoine Rolland

► **To cite this version:**

Antoine Rolland. Impact de la cinétique de décroissance de la charge virale du virus de l'hépatite C sous antiviraux d'action directe : étude chez les transplantés hépatiques au CHU de Rennes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01758259

HAL Id: dumas-01758259

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758259>

Submitted on 5 Jun 2018

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

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



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

THÈSE EN VUE DU
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Antoine Rolland

né(e) le 29 septembre 1991 à Auray

**Impact de la cinétique
de décroissance de la
charge virale du virus
de l'hépatite C sous
antiviraux d'action
directe: étude chez les
transplantés hépatiques
au CHU de Rennes.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 21 mars 2016**

devant le jury composé de :

Michèle DAVID

MCU Chimie Rennes / *président*

Jean Briac LE LEYEUR

Docteur en Pharmacie / *Juge*

Latifa BOUSARGHIN

MCU Microbiologie Rennes / *directeur de thèse*

Université de Rennes 1
Faculté de pharmacie
Année universitaire 2015-2016

Professeurs

Boustie Joël	Le Corre Pascal
Burgot Gwenola	Lorant Elisabeth
Donnio Pierre Yves	Morel Isabelle
Faili Ahmad	Sergent Odile
Fardel Olivier	Sparfel-Berlivet Lydie
Felden Brice	Tomasi Sophie
Gambarota Giulio	Uriac Philippe
Gougeon Anne	Van de Weghe Pierre
Lagente Vincent	Vernhet Laurent

Professeurs associés

Bureau Loïc	Davoust Noëlle
-------------	----------------

Professeurs émérites

Cillard Josiane

Maitres de conférences

Abasq-Paofai Marie-Laurence	Delmail David
Aninat Caroline	Dion Sarah
Aubagneur Yoann	Dollo Gilles
Begrache Karima	Gilot David
Bousarghin Latifa	Gouault Nicolas
Brandhonneur Nolwenn	Hitti Eric
Bruyere Arnaud	Jean Mickaël
Bunetel Laurence	Lecureur Valérie
Chollet-krugler Marylène	Le Ferrec Eric
Collin Xavier	Le Pabic Hélène
Corbel Jean-Charles	Legouin-Gargadennec Béatrice
David Michèle	Lohezic-Le Devehat Françoise
Delalande Olivier	Martin-Chouly Corinne

Minet Jacques

Podechard Normand

Mouret-Pleiber Liza

Potin Sophie

Noury Fanny

Renault Jacques

Pinel-Marie Marie-Laure

Rouillon Astrid

Assistant hospitalo-universitaire (AHU)

Gicquel Thomas

ATER

Smida Imen

Pascreau Gaëtan

Savary Camille

Remerciements

Tout d'abord, je tenais à remercier madame la présidente d'avoir été présente pour cette thèse et d'y avoir contribué. Je remercie également ma directrice de thèse pour avoir su m'encadrer et me laisser la liberté dans le choix des axes de ma thèse et de sa forme.

Merci aussi au dernier membre de ce jury, ce beau gars qui rend service, il ne fait pas de cheval et ne ressemble pas non plus à Kevin Costner, mais merci à toi Bibi, tu n'es pas là par hasard.

Je remercie également le service d'hépatologie du CHU de Rennes, tout particulièrement le Pr Guyader et au Dr Jezequel de m'avoir donné accès à ces informations pour pouvoir traiter ce sujet.

Je ne pourrai pas oublier la rencontre précoce avec mes futurs confrères, je l'ignorais à l'époque, mais un grand merci à toute la bande de mon frère, vous rencontrer n'est jamais sans effet, COOL ! D'ailleurs, François, mon seul coloc', merci de m'avoir guidé tout au long de ce cursus et ailleurs encore, tu es mon frère et je suis super content de ça.

Le groupe de la grosse déconne est ouvert et le restera je l'espère, putain que c'est bon de vous avoir les copains ! Je n'oublierai jamais ces moments passés tous ensemble, ce projet mené à bien avec Jean wave, alias de Jean-michel jarre et d'un courant musical, j'en ai eu de la chance de tomber sur un binôme comme toi. Mon pote Marcus, derrière son look de rital toujours raffiné se cache un dénicheur de galettes hors pair. Kevin, dit prez' ou Keen'V (le vrai) la dégaine d'un Bro', tu seras toujours mon fidèle de festoch'. Bibi et ses blagues, d'ailleurs à ce propos popeye, promis je vais arrêter de te charrier sur les burgers, c'est une légende urbaine ou un quiproquo (tu rayeras la mention inutile).

Je pense aussi à toutes les coupines des coupains, vous êtes toutes super chouettes et j'espère qu'on passera encore pas mal de moments tous ensemble.

Du lycée à la fac il y en a eu d'autres de belles rencontres et de sacrés moments, je ne l'oublierai jamais.

Il y en a une à qui je dois beaucoup de ce que je suis, qui me supporte, me tempère et m'accompagne, tu partages ma vie depuis quelques années, un grand merci Marion pour ton amour et ta tendresse.

Je voudrai remercier aussi mes parents et ma mamie, vous avez toujours été là pour moi quand il le fallait, dès le début et aujourd'hui plus encore, je suis fier des valeurs que vous m'avez inculquées.

Je ne peux écrire ces lignes sans penser à mon grand père qui serait plus qu'heureux, et qui doit être fier en ce moment ca c'est sûr, sans oublier les autres à qui je pense chaque jour.

Table des matières

Table des matières	6
Liste des figures.....	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des abréviations.....	13
Introduction.....	14
Chapitre 1 : le Virus de l'Hépatite C.....	16
1. Le virus de l'hépatite C	17
1.1. Taxonomie	17
1.2. Structure	17
1.2.1. Particules virales	17
1.2.2. Génome viral.....	18
1.2.2.1. Régions non codantes	19
1.2.2.2. Régions codantes	19
1.2.2.2.1. Protéines structurales.....	20
1.2.2.2.2. Protéine p7.....	20
1.2.2.2.3. Protéines non structurales.....	21
1.2.3. Variabilité génétique.....	23
1.2.3.1. Les différents génotypes.....	23
1.2.3.2. Les quasis-espèces	24
1.2.3.3. La répartition géographique	25
1.3. Cycle de réplication.....	27
1.3.1. Interactions entre différents partenaires cellulaires.....	28
1.3.1.1. Les facteurs d'attachements.....	28
1.3.1.2. Les récepteurs.....	30
1.3.2. Entrée du virus et fusion membranaire.....	31
1.3.3. Traduction et apprêtement de la polyprotéine	32
1.3.4. Réplication de l'ARN viral.....	32
1.3.5. Assemblage et sécrétion des nouveaux virions.....	32
2. Physiopathologie de l'infection au virus de l'hépatite C.....	33
2.1. Histoire naturelle de la maladie	33
2.1.1. Hépatite aiguë	34
2.1.2. Hépatite chronique	35
2.1.2.1. Hépatite chronique à transaminases normales	35
2.1.2.2. Hépatite chronique minime	36
2.1.2.3. Hépatite chronique modérée ou sévère.....	36
2.1.3. Fibrose.....	37
2.1.4. Cirrhose	38
2.1.5. Décompensation de cirrhose.....	39
2.1.6. Carcinome hépatocellulaire	40
2.1.7. Manifestations extra-hépatiques.....	41
2.1.8. Survie – Mortalité	41
2.1.9. Transplantation hépatique (TH).....	42
2.1.10. Co-infection avec le virus de l'hépatite B (VHB)	42
2.1.11. Co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	43
2.1.12. Consommation alcoolique	43
2.2. Dépistage	43
2.2.1. Les marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite C.....	45
2.2.1.1. Détection et quantification de l'antigène de capsid du VHC.....	45
2.2.1.2. Détection des anticorps totaux anti-VHC	45

2.2.1.3. Détection simultanée de l'Ag-HC et des anticorps anti-VHC.....	45
2.2.2. Génomes viraux.....	46
2.2.2.1. Détection et quantification de l'ARN du VHC.....	46
2.2.2.2. Détermination du génotype du VHC.....	46
2.2.3. Les différents acteurs	46
2.2.4. Le dépistage du VHC en pratique	46
2.2.4.1. Les marqueurs sérologiques dans le dépistage.....	46
2.2.4.2. Les TROD dans le dépistage.....	47
2.3. Diagnostic et suivi de l'hépatite virale C.....	48
2.3.1. Diagnostic de l'hépatite aiguë C	48
2.3.2. Diagnostic de l'hépatite chronique C	48
2.3.3. Suivi de l'hépatite C virale	49
2.4. Evaluation clinique	49
2.4.1. La fibrose.....	49
2.4.2. La ponction de biopsie hépatique = méthode invasive.....	52
2.4.3. Les alternatives = méthodes non invasives	52
2.4.3.1. Le Fibroscan®.....	52
2.4.3.2. Le Fibrotest®	53
2.5. Epidémiologie	54
2.5.1. Prévalence	54
2.5.1.1. Prévalence en France.....	54
2.5.1.2. Prévalence dans le monde	56
2.5.2. Incidence	56
2.5.3. Morbidité.....	56
2.5.4. Mortalité.....	56
2.5.5. Transmission.....	57
Chapitre 2 :	60
Prise en charge de l'hépatite C.....	60
1. Introduction.....	61
2. Evaluation pré-thérapeutique	61
2.1. Evaluation de la fibrose hépatique	61
2.2. Les facteurs aggravants la fibrose.....	62
2.3. Les manifestations extra-hépatiques.....	62
2.4. Evaluation du virus	63
3. Les indications du traitement de l'hépatite C chronique : Qui traiter ?.....	64
4. Les traitements	65
4.1. Les médicaments de l'hépatite C chronique	65
4.1.1. La Ribavirine	66
4.1.2. L'interféron alpha pégylé.....	69
4.1.3. Le Sofosbuvir - Sovaldi®.....	71
4.1.4. Le Simeprevir - Olysio®	73
4.1.5. Le Daclatasvir - Daklinza®.....	75
4.1.6. Ledipasvir ; association Ledipasvir + Sofosbuvir - Harvoni®	76
4.1.7. Le Dasabuvir - Exviera®	78
4.1.8. L'association Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir - Viekirax®	80
4.1.9. Grazoprevir + Elbasvir	82
4.2. Les traitements selon le génotype du VHC.....	83
4.2.1. Génotype 1.....	83
4.2.2. Génotype 2.....	86
4.2.3. Génotype 3.....	87
4.2.4. Génotype 4.....	88

4.2.5. Génotypes 5 et 6.....	89
5. Le suivi de traitement.....	89
5.1. Les règles d'arrêt de traitement.....	90
5.2. Le suivi après l'arrêt du traitement.....	90
6. Les populations particulières	91
6.1. La coinfection VHB	91
6.2. La coinfection VIH.....	91
6.3. Les insuffisants rénaux sévères ou les hémodialysés	93
6.4. Les transplantés d'organes.....	94
6.5. Les hémoglobinopathies et l'hémophilie.....	94
6.6. Le personnel soignant.....	94
6.7. Les enfants et adolescents	94
6.8. La grossesse.....	95
6.9. Les usagers de drogues.....	95
6.10. Les détenus.....	96
7. L'Hépatite Aiguë.....	96
Chapitre 3 :	98
Impact de la cinétique de la décroissance virale sous antiviraux directs chez les transplantés hépatique au CHU de Rennes	98
1. La cohorte ANRS CO 23 : CUPILT	99
2. Objectif de mon étude concernant la cohorte ANRS CO23	100
3. Patients et méthode.....	100
3.1. Paramètres épidémiologiques.....	100
3.2. Paramètres thérapeutiques.....	100
3.3. Paramètres virologiques.....	100
3.4. Paramètres hépatiques	101
3.5. Méthode d'analyse.....	101
4. Caractéristiques et description de la population générale.....	102
5. Les différents schémas thérapeutiques.....	104
6. Réponse au traitement.....	104
7. Etude des facteurs de risques d'une cinétique de décroissance virale lente. 105	105
7.1. La cinétique virale en fonction du sexe.....	107
7.2. La cinétique virale en fonction de la charge virale à l'inclusion.....	109
7.3. La cinétique virale chez les prétraités.....	110
7.4. La cinétique virale en fonction de l'immunosuppression à l'inclusion.....	112
7.5. La cinétique virale en fonction du génotype	113
8. Discussions.....	115
Conclusion :	118

Liste des figures

Figure 1 : les particules du VHC et les lipoprotéines cellulaires.

Figure 2: Organisation génétique du VHC

Figure 3: Arbre phylogénétique de l'Hépatite C

Figure 4 : représentation mondiale des différents génotypes du virus de l'hépatite C d'après l'OMS.

Figure 5 : cycle viral du VHC au niveau de l'hépatocyte

Figure 6 : représentation des interactions cellulaires dans la phase précoce du cycle du VHC.

Figure 7 : Histoire naturelle de l'infection virale C.

Figure 8 : corrélations entre forme clinique et score METAVIR

Figure 9 : estimations de la prévalence des anticorps anti-VHC par inter-région de résidence pour la population de France métropolitaine âgée de 18 à 20 ans, 2003-2004.

Figure 10 : prévalence mondiale de l'infection du VHC

Figure 11 : structure chimique de la Ribavirine

Figure 12 : structure chimique du Sofosbuvir

Figure 13 : structure chimique du Simeprevir

Figure 14 : Structure chimique du Daclatasvir

Figure 15 : structure chimique du Ledipasvir

Figure 16 : structure chimique du Dasabuvir

Figure 17 : structure chimique du Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir

Figure 18 : structure chimique du Grazoprevir + Elbasvir

Figure 19 : illustration des différents mécanismes d'action des médicaments utilisés dans le VHC.

Figure 20 : synthèse des taux de réponse virologique soutenue obtenus

Figure 21 : représentation des courbes de cinétique virale chez les hommes et les femmes.

Figure 22 : représentation des courbes de cinétique virale en fonction de la charge virale à l'inclusion.

Figure 23 : représentation des courbes de cinétique virale chez les prétraités et les naïfs de traitement

Figure 24 : représentation des courbes de la cinétique virale chez les patients ayant ou non reçu du MMF comme immunosuppresseur.

Figure 25 : représentation des courbes de la cinétique virale pour les différents génotypes.

Liste des tableaux

Tableau 1 : répartition des principaux génotypes selon les différentes zones géographiques

Tableau 2 : facteurs prédictifs d'apparition d'un CHC

Tableau 3 : manifestations extra-hépatiques liées au VHC

Tableau 4 : score METAVIR représentant l'activité A et la fibrose F

Tableau 5 : corrélation entre le fibrotest® et le stade de fibrose.

Tableau 6 : rappel sur les facteurs aggravants la fibrose

Tableau 7 : indication des traitements de l'hépatite C chronique

Tableau 8 : classe thérapeutique et molécules actuellement utilisées dans la prise en charge de l'hépatite C chronique en 2015

Tableau 9 : forme et posologies des médicaments de l'hépatite C chronique

Tableau 10 : Posologies de la Ribavirine en fonction du poids du patient

Tableau 11 : proposition des différents schémas thérapeutiques pour le Génotype 1

Tableau 12 : proposition des différents schémas thérapeutiques pour le Génotype 2

Tableau 13 : proposition des différents schémas thérapeutiques pour le Génotype 3

Tableau 14 : proposition des différents schémas thérapeutiques pour le Génotype 4

Tableau 15 : proposition des différents schémas thérapeutiques pour le Génotype 5 et 6

Tableau 16 : Stratégie de traitement des patients coinfectés VHC-VIH

Tableau 17 : Caractéristiques générales des patients inclus dans l'étude

Tableau 18 : Caractéristiques hépatiques des patients inclus dans l'étude

Tableau 19 : Paramètres médicamenteux des patients inclus dans l'étude

Tableau 20 : Les différents traitements des patients

Tableau 21 : étude de la virémie au cours du traitement

Tableau 22 : Facteur associé à une décroissance lente

Tableau 23 : calcul d'odds ratio chez les hommes pour une cinétique virale lente

Tableau 24 : Calcul d'odds ratio pour une cinétique de décroissance de charge virale lente chez les patients avec une charge virale élevée à l'inclusion

Tableau 25 : Calcul d'odds ratio pour une cinétique de décroissance virale lente chez les prétraités.

Tableau 26 : calcul d'odds ratio pour une cinétique de décroissance lente chez les patients ayant reçu du MMF à l'inclusion

Tableau 27 : Calcul d'odds ratio pour une cinétique de décroissance virale lente chez les patients de génotype 1a

Liste des abréviations

AAD : Antiviraux d'action directe
AASLD : American association for the study of liver diseases
ADN : Acide désoxyribonucléique
AFEF : association française pour l'étude du foie
Ag : Antigène
ALAT : Alanine amino transférase
ARN : Acide ribonucléique
ASAT : Aspartate amino transférase
CDAG : centre de dépistage anonyme et gratuit
CHC : Carcinome hépato cellulaire
CHU : centre hospitalo-universitaire
CIDIST : centre d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles
EIA : enzyme immunosorbant assay
G-GT : Gamma-glutamyl-transpeptidase
GAG : glycosaminoglycanes
HAS : Haute autorité de santé
HLA : human leukocyte antigen
IC : intervalle de confiance
IMC : indice de masse corporelle
IMPDH : inosine monophosphate deshydrogénase
InVS : institut de veille sanitaire
IPP : inhibiteur de la pompe à proton
IRES : internal ribosom entry site
LDL : low density lipoprotein
MEC : matrice extra-cellulaire
MMF : mycophénolate mofétil
NC : non codante
NK : natural killer
OR : Odds ratio
PBH : ponction biopsie hépatique
PCR : polymerase chain reaction
PEG-IFN : interféron pégylé
PKR : protéine kinase R
RBV : ribavirine
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RE : réticulum endoplasmique
RVS : réponse virologique soutenue
TFG-B : transforming growth factor-B
TH : transplantation hépatique
TP : taux de prothrombine
TROD : test rapide d'orientation diagnostic
UI : unité internationale
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VLDL : very low density protein

Introduction

Le virus de l'hépatite C touche environ 170 millions de personnes à travers le monde, et en France on estime qu'environ 220 000 personnes sont atteintes d'une hépatite C chronique. Ces chiffres démontrent l'enjeu de santé publique qu'est la prise en charge de l'hépatite C, puisque l'évolution de la maladie entraîne fibrose, cirrhose ou encore carcinome hépatocellulaire entre autre.

Le virus de l'hépatite C a été découvert en 1989, avec au départ une classification non-A non-B. Cependant, grâce aux nombreux travaux de recherche menés depuis, il est possible aujourd'hui de bien caractériser ce virus d'un point de vue classification, structure, cycle de multiplication etc...

Tous ces travaux ont permis un développement important du traitement thérapeutique pour tenter d'endiguer la maladie. Il y a d'abord eu l'ère de la découverte du traitement par Ribavirine combiné à l'interféron pégylé, donnant les premiers succès thérapeutiques sur la maladie mais avec un taux d'efficacité encore trop faible. Aujourd'hui la maladie est traitée grâce aux récents antiviraux à action directe, les AAD, fruits de la recherche, qui ciblent plus précisément les mécanismes de multiplication du virus.

Avant il n'y avait pas de guérison possible de la maladie alors qu'aujourd'hui c'est le cas. On redoutait alors la perte de fonctionnalité hépatique conduisant le plus souvent à une transplantation hépatique dans les cas les plus extrêmes. Se posaient alors les problèmes de la survie du greffon et sa future très probable réinfection par le VHC.

C'est donc sur cette problématique que s'inscrit mon mémoire de thèse, à savoir la place des antiviraux d'action directe dans la prise en charge de la maladie chez les transplantés hépatiques avec une question posée : l'impact de la cinétique de la décroissance de la charge virale au cours du traitement par ces antiviraux d'action directe.

Pour répondre à cette question, j'ai suivi une cohorte, une étude française, intégrant le CHU de Rennes. Avant d'aborder les résultats de cette étude, je vais vous présenter tout d'abord le virus, où j'aborderai sa structure et son cycle de réplication, la physiopathologie de la maladie et son dépistage avant de parler d'épidémiologie. Ensuite, je traiterai de la prise en charge de l'hépatite C chronique et aigüe au moment où s'écrit ce mémoire, l'année 2015.

Chapitre 1 : le Virus de l'Hépatite C

1. Le virus de l'hépatite C

1.1. Taxonomie

Le virus de l'hépatite C VHC fait partie de la famille des flaviviridae qui sont des virus enveloppés, ayant un génome composé d'un ARN simple brin de polarité positive. Le VHC fait partie du genre Hepacivirus et de l'espèce Virus de l'Hépatite C. Il fait entre 50 et 60 nm de diamètre. (1)

1.2. Structure

1.2.1. Particules virales

La nucléocapside, qui est formée de l'ARN viral et des protéines de capsid a un diamètre d'environ 30 à 40 nm (2) et est entourée d'une enveloppe lipidique (figure 1), provenant fort probablement du réticulum endoplasmique (RE), sur laquelle sont ancrées deux glycoprotéines virales, E1 et E2 (3).

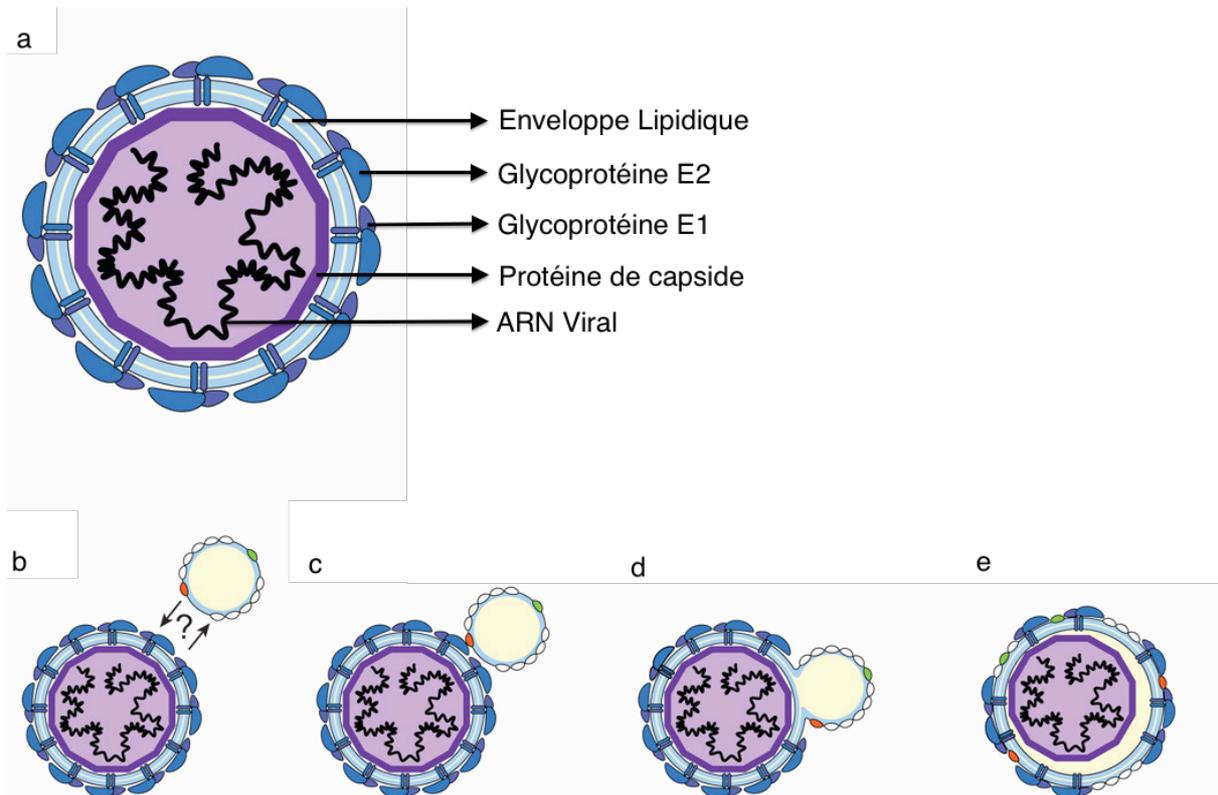


Figure 1 : les particules du VHC et les lipoprotéines cellulaires. (a) modèle d'une particule du VHC basée sur la structure des flavivirus. (b-e) illustration des interactions putatives entre une particule du VHC et une particule VLDL. (5).

1.2.2. Génome viral

Le génome du VHC a une longueur d'environ 9600 nucléotides.

Il présente un seul cadre de lecture ouvert et code pour environ 10 protéines structurales et non structurales qui sont encadrées par deux régions non codantes (NC) aux extrémités 5' et 3' de l'ARN (figure 2).(4)

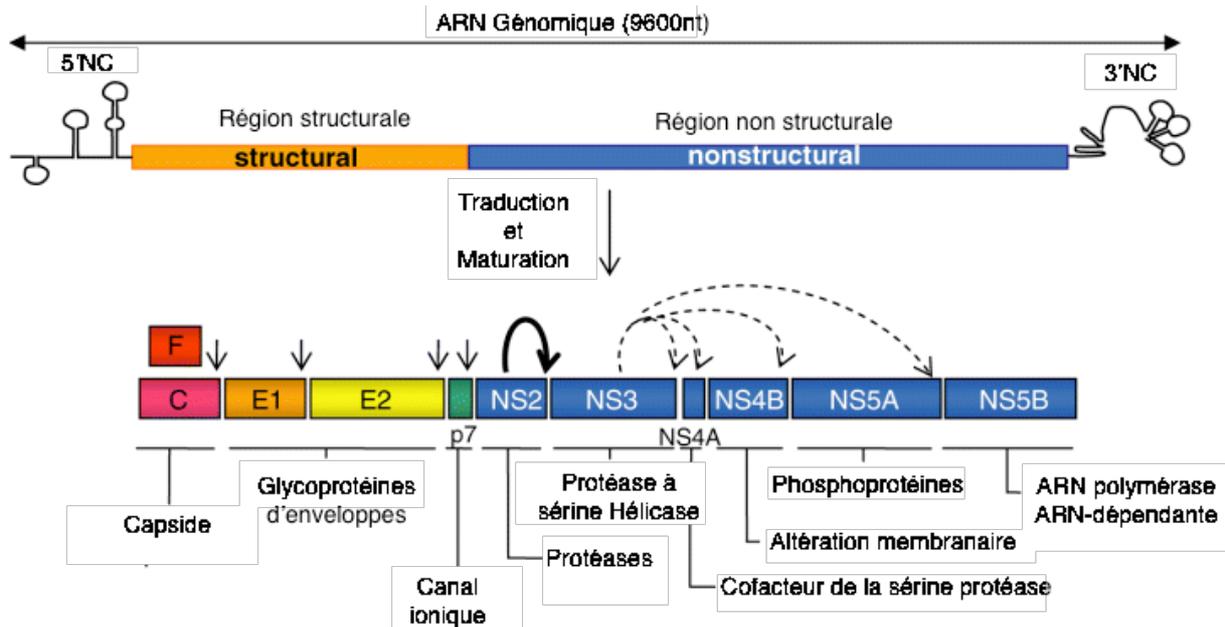


Figure 2 : Organisation génétique du VHC. La structure du génome viral du VHC est représentée avec ses 2 régions non codantes en 5' et 3', et son cadre ouvert codant pour les protéines structurales et non structurales. (8)

1.2.2.1. Régions non codantes

La traduction du génome du VHC dépend d'un Site Interne d'Entrée du Ribosome (IRES) contenu dans la région 5'NC, car en effet c'est celui-ci qui permet l'initiation de la traduction (figure 2).

La région 3'NC possède 3 parties importantes : une région très variable d'environ 30 à 40 nucléotides, une queue poly-U très variable selon les souches, et une région X très conservées d'environ 98 nucléotides.

Cette région 3'NC est très importante pour la synthèse du brin d'ARN négatif et permet également de réguler la traduction des protéines virales. (5)(6)

1.2.2.2. Régions codantes

Une fois initiée, la traduction du génome viral du VHC conduit à la production de plus d'une dizaine de protéines dites structurales ou non structurales.

Le premier tiers de l'extrémité N-Terminale, code pour les protéines structurales : C, E1 et E2 tandis que les protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) occupent le reste de la partie C-Terminale.

Il y a également 2 autres protéines, la protéine p7, qui ferait le lien entre les protéines structurales et non structurales, et la protéine F, qui est la conséquence d'un décalage du cadre de lecture au moment de la traduction.

1.2.2.2.1. Protéines structurales

➤ Protéine de capsid C

Sa structure est très conservée d'une souche virale à l'autre et est fortement antigénique. Cette protéine de capsid a pour fonction de servir à la formation des capsides virales par polymérisation.

➤ Glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2

Les glycoprotéines E1 et E2 sont des protéines transmembranaires, de type I.

En effet, elles ont toutes les deux, un ectodomaine N-terminal, ainsi qu'un domaine transmembranaire hydrophobe C-terminal.

Ce sont ces domaines transmembranaires qui permettent l'ancrage des glycoprotéines dans la membrane du RE. Ils participent également à la formation des hétérodimères E1/E2. (7)

E1 et E2 étant présents à la surface de l'enveloppe du VHC, ils forment des constituants essentiels de la reconnaissance des corécepteurs.

Ces glycoprotéines jouent donc un rôle très important dans la phase d'attachement et d'entrée du virus dans la cellule hôte. (8).

Les glycoprotéines E1 et E2 présentent des structures très variables, ce qui participe à l'échappement de la réponse immune de l'hôte.

1.2.2.2.2. Protéine p7

La protéine p7 forme la jonction entre les protéines structurales et les protéines non structurales. Elle présente deux domaines transmembranaires, qui sont tous les deux ancrés dans le RE et elle fonctionne comme un canal ionique.(9)(10)

Elle est essentielle pour la production de virions infectieux *in vivo*, ainsi que pour l'adressage de la protéine NS2 aux complexes de réplication, et à l'interaction de la protéine NS2 avec la protéine NS5A. (11)(12)

1.2.2.2.3. Protéines non structurales

➤ Protéine NS2

La protéine NS2 est une protéine transmembranaire qui forme trois ou quatre domaines transmembranaires au sein du RE.

La partie C-terminal de NS2 forme avec la partie N-terminal de NS3 une protéase autocatalytique NS2/NS3 dont l'activité semble stimulée par le zinc.(13) Cette protéase sert à cliver les deux protéines l'une de l'autre, et ce clivage est essentiel pour libérer une protéine NS3 complètement fonctionnelle. (14)

C'est pour cette raison que l'on peut dire que NS2 promeut la réplication de l'ARN viral.

La protéine NS2 sert également à l'assemblage du virion, ainsi qu'à la production de particules infectieuses. (15)(16)(17)

➤ Protéines NS3 et NS4A

La protéine NS3 est une protéine hydrophile et multifonctionnelle.

Son principal intérêt réside dans son domaine sérine-protéase.(18) Cette protéase assure par la suite le clivage protéolytique des jonctions NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B et permet également la réplication de l'ARN viral.

Pour que NS3 ait cette activité protéase, il lui faut son cofacteur, la protéine NS4A. (19) Cette association permet la stabilisation du domaine protéase de NS3 ainsi que l'activation de cette protéase.

La protéine NS4A quant à elle, est petite. Sa partie N-terminale hydrophobe forme un segment transmembranaire requis pour ancrer dans le RE le complexe NS3/NS4A dans la membrane du RE. (20)

➤ Protéine NS4B

La protéine NS4B est une petite protéine intégralement associée à la membrane du RE. Elle contiendrait au moins 4 domaines transmembranaires. (21)

Sa principale fonction provient de son expression qui induit la formation d'un réseau membranaire, qui est important lors du processus de réplication de l'ARN viral. (22)

➤ Protéine NS5A

La protéine NS5A se trouve sous 2 formes différentes, l'une hypophosphorylée et l'autre hyperphosphorylée. Elle est ancrée au niveau du RE via une hélice alpha dans sa partie N-terminale. (23)

NS5A contient 3 domaines. Le domaine I se dimérise, et intervient dans l'interaction avec les protéines. Il présente également une cavité interagissant avec l'ARN Viral. La région N-terminale du domaine I contient 4 résidus cystéines qui génèrent un motif d'attachement au zinc, et une mutation empêchant soit l'ancrage de NS5A au niveau de la membrane du RE, soit une mutation empêchant l'attachement au zinc, sont fatales à la réplication de l'ARN viral. (24,25)

Le domaine II a été suggéré comme un déterminant important pour la réplication du génome viral, ainsi que pour l'interaction des protéines virales. (26)

Le domaine III, et plus particulièrement sa partie C-terminale est responsable de l'état de phosphorylation de la protéine NS5A. Il serait également requis pour l'assemblage. (27)

Par ailleurs, NS5A est la cible de plusieurs mutations adaptatives.(28). D'une part, ces mutations augmentent sensiblement l'efficacité de la réplication.(29) D'autre part, ces mutations favorisent l'état d'hypophosphorylation de la protéine NS5A, sachant qu'une forte phosphorylation entraîne quant à elle une diminution de l'efficacité de la réplication.

On peut penser que NS5A intervient par son état de phosphorylation dans la balance réplication/assemblage.(30-34)

➤ Protéine NS5B

La protéine NS5B est ancrée dans la membrane du RE grâce à sa partie C-terminale.

Elle présente un motif GDD (résidus Glycine ; Acide-aspartique ; Acide-aspartique) caractéristique des ARN polymérases virales ARN-dépendante.

C'est donc l'ARN polymérase virale ARN-dépendante du VHC, catalysant la réplication du génome viral.

L'association au RE de NS5B est essentielle à la réplication de l'ARN viral. (35)

1.2.3. Variabilité génétique

Après l'identification du virus de l'hépatite C, des séquences de nucléotides ont été analysées après amplification génomique, et des variations ont été observées.

Le VHC est un virus avec une haute variabilité génétique qui s'exprime à plusieurs niveaux.

Tout d'abord la variabilité inter-génotypique : les différents génotypes ; puis la variabilité intra-génotypique : les différents sous types ; et enfin la variabilité intra-hôte : quasi espèce. (36)

Cette variabilité est due premièrement par le fait d'une très grande production quotidienne de nouveaux virions chez les patients infectés, on parle de 10^9 à 10^{12} nouveaux virions par jour. (37)

Cette forte production associée à l'absence d'activité de relecture de l'ARN polymérase virale (la protéine NS5B) conduit à de nombreuses erreurs.

Il en découle un taux d'erreur de 10^{-4} à 10^{-6} par nucléotides. (38)

L'homologie de séquence est de l'ordre de 70 % entre différents génotypes, de 80% entre différents sous-types, et de l'ordre de 90 % entre les quasis-espèces, qui sont des populations virales rencontrées chez un même individu.

1.2.3.1. Les différents génotypes

Une analyse phylogénétique de différentes souches du VHC dans le monde a permis de classer le VHC en 6 différents génotypes, numérotés de 1 à 6, différant d'environ 30 % dans leur séquence nucléotidiques (figure 3).

Parmi ces génotypes, il existe des subdivisions, les sous-type (a,b,c...).

Les différents génotypes et sous-types ne sont pas représentés dans le monde de manière uniforme.

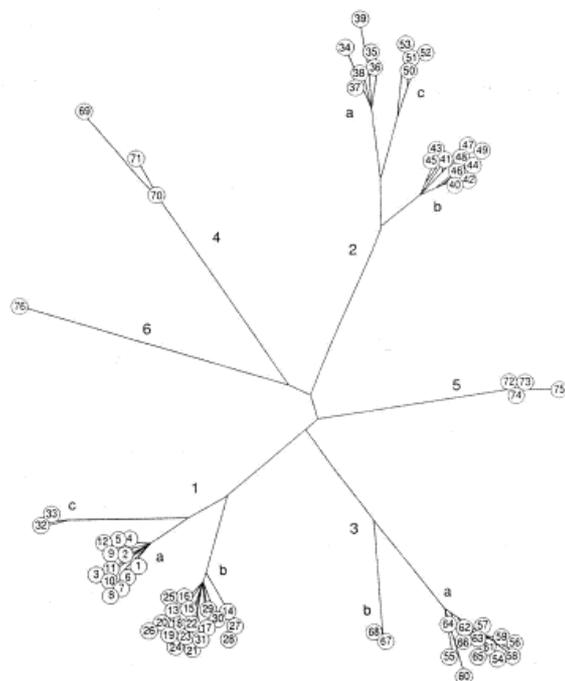


Figure 3 : arbre phylogénétique de l'Hépatite C. (36)

Cet arbre représente les 6 différents génotypes (1 à 6) ainsi que leurs différents sous-types (a-...).

1.2.3.2. Les quasis-espèces

Suite aux erreurs introduites de manière aléatoire par les ARN polymérases ARN-dépendantes, des variants génomiques émergent. En ce qui concerne le VHC, il y a coexistence de plusieurs molécules d'ARN différentes, mais très proches, chez un même hôte.

Les mutations peuvent être des mutations ponctuelles, des délétions ou bien des insertions. Il peut également y avoir des mutations silencieuses, c'est à dire que la mutation code pour le même acide aminé.

On qualifie de quasi-espèce la population constituée de l'ensemble des variants viraux présents chez un même malade à un instant donné.

L'ensemble de ces variants appartient à un même génotype.

La quasi-espèce est, d'une part, engendrée par une défaillance de l'ARN polymérase ARN-dépendante et, d'autre part, sélectionnée par le système immunitaire de l'hôte.

Les quasi-espèces donnent au VHC une grande capacité d'adaptation et de résistance, qui peut être probablement à l'origine de la persistance virale ou de la non réponse aux traitements.

1.2.3.3. La répartition géographique

Les génotypes ne sont pas distribués de façon hétérogène à travers le monde (figure 4). Les génotypes 1 à 3 sont répartis à travers le monde, alors que les génotypes 4 à 6 ont une distribution plus localisée.

L'Europe de l'Ouest et de l'Est ainsi que l'Amérique du Nord et latine présentent une prépondérance pour le génotype 1. Les génotypes 4 et 5 vont être principalement retrouvés en Afrique. Le génotype 4 étant surtout présent en Afrique centrale et occidentale ainsi qu'au Moyen Orient. Le génotype 5 est principalement observé en Afrique australe et de l'Est.

En Asie, les génotypes 1 et 3 prédominent et c'est en Asie du Sud-Est que le génotype 6 est le plus fréquent. (39)

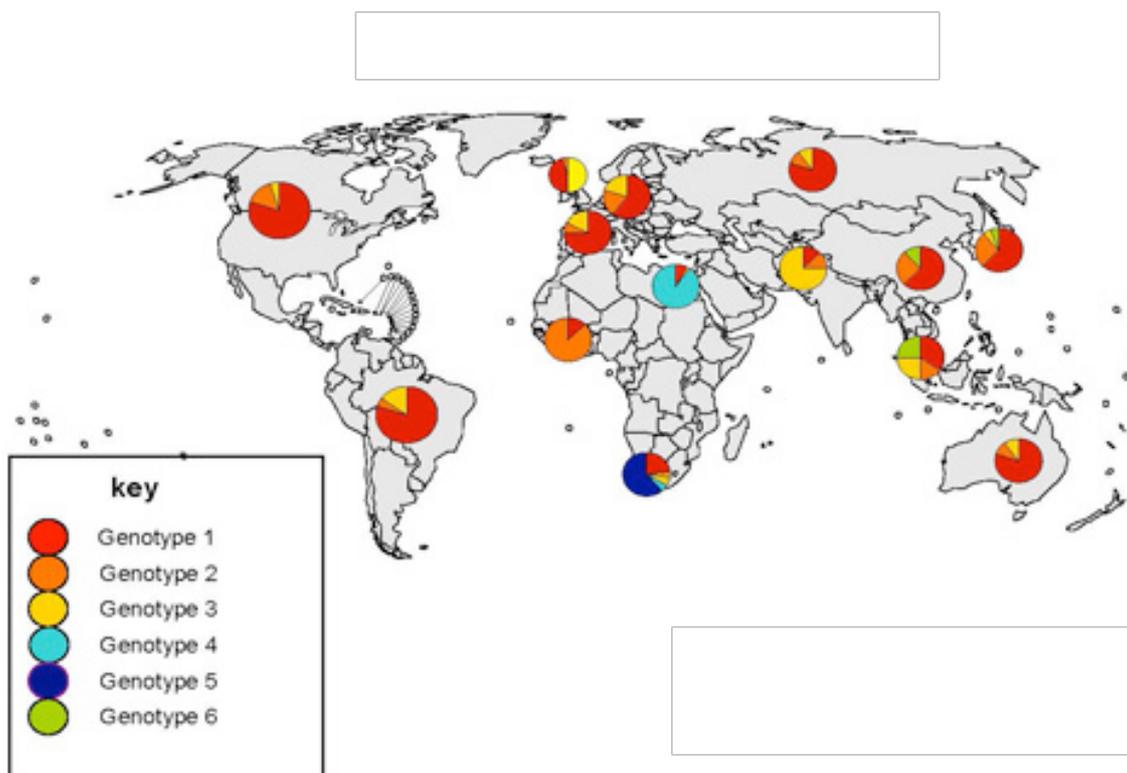


figure 4: représentation mondiale des différents génotypes du virus de l'hépatite C d'après l'OMS.

Remarque : Un septième génotype a été découvert récemment, et un seul cas est répertorié au Canada, il s'agissait d'un immigré d'Afrique centrale.(40)

On peut détailler de façon plus précise quels génotypes sont présents dans les différents pays (tableau 1)(41).

Tableau 1 : répartition des principaux génotypes selon les différentes zones géographiques

Zones géographiques	Principaux génotypes
Amérique	
Etats-Unis et Canada	1a, 1b, 2a, 2b, 3a
Amérique du Sud	1a, 1b, 2, 3a
Europe	
Europe du Nord	1a, 1b, 2b, 3a
Europe de l'Ouest	1a, 1b, 2a, 2b, 3a
Europe du Sud	1b, 2c
Europe de l'Est	1b
Asie	
Turquie	1b
Moyen Orient	4
Chine	1b, 2a, 2b
Afrique	
Région nord-africaine	4
Egypte	4a
Afrique du Sud	1, 2, 3, 5a
Pacifique	
Australie	1a, 1b, 2a, 2b, 3a
Taiwan	1b, 2a, 2b
Japon	1b, 2a, 2b
Hong Kong	6a, 1b, 2a, 2b
Thaïlande	1b, 2, 3, 6
Malaisie	1b, 2, 3
Vietnam	1b, 2, 6

1.3. Cycle de réplication

Les virus doivent exploiter les particules cellulaires ainsi que leurs mécanismes présents chez la cellule hôte pour pouvoir réaliser leur cycle biologique.

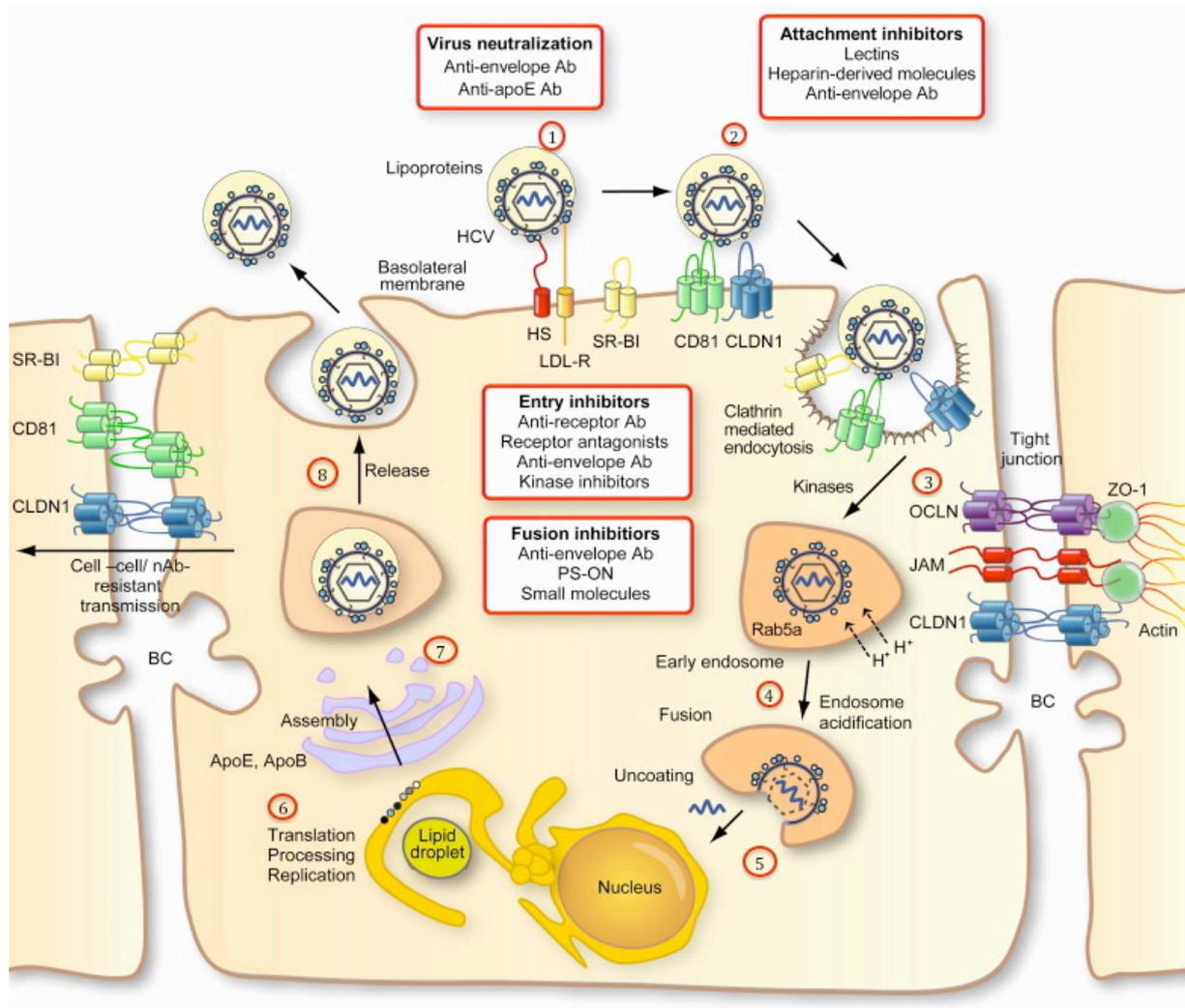


Figure 5: cycle viral du VHC au niveau de l'hépatocyte. (42)

- 1 : Interaction de la particule virale avec l'héparane sulfate et le récepteur des LDL à la surface de la membrane basolatérale de l'hépatocyte.
- 2 : Interaction avec SR-BI ; CD81 ; CLDN1 ; OCLN.
- 3 : Internalisation via l'endocytose médiée par la clathrine.
- 4 : Fusion entre la membrane virale et l'endosome.
- 5 : Libération du génome viral dans le cytosol.
- 6 : Traduction et réplication virale.
- 7 : Assemblage des protéines
- 8 : Relargage du virus.

La première étape de ce cycle est naturellement l'entrée du virus. Par la suite, une succession d'évènements va permettre de continuer ce cycle, avec notamment la pénétration du virus, son relargage dans le cytoplasme, la traduction du génome, la maturation des protéines virales pour assurer le déroulement de la réplication virale (figure 5).

Tout ceci débouche sur la synthèse de l'ARN viral et son assemblage ainsi que sa sécrétion extracellulaire.

Le cycle cellulaire du virus de l'hépatite C concerne majoritairement les hépatocytes et est cytoplasmique.

1.3.1. Interactions entre différents partenaires cellulaires

La fixation et l'entrée du virus dans la cellule hôte, sont des étapes pour lesquelles les protéines de surfaces du VHC ainsi que des molécules de surfaces cellulaires impliquées dans le complexe du récepteur, ont un rôle prédominant.

En effet, les glycoprotéines E1 et E2 ont un rôle à quasiment chaque étape de l'entrée virale. On les retrouve que ce soit pour l'attachement du virus à la surface membranaire des cellules, l'endocytose du virus ou bien la fusion des endosomes. (43)

L'infection de l'hôte débute par l'interaction de la particule virale et des protéines spécifiques, situées à la surface des cellules.

Parmi ces protéines, on distingue 2 catégories, à savoir les facteurs d'attachement et les récepteurs (figure 6).

1.3.1.1. Les facteurs d'attachements

Les facteurs d'attachements ont pour principale fonction de lier et concentrer les particules virales à la surface cellulaire.

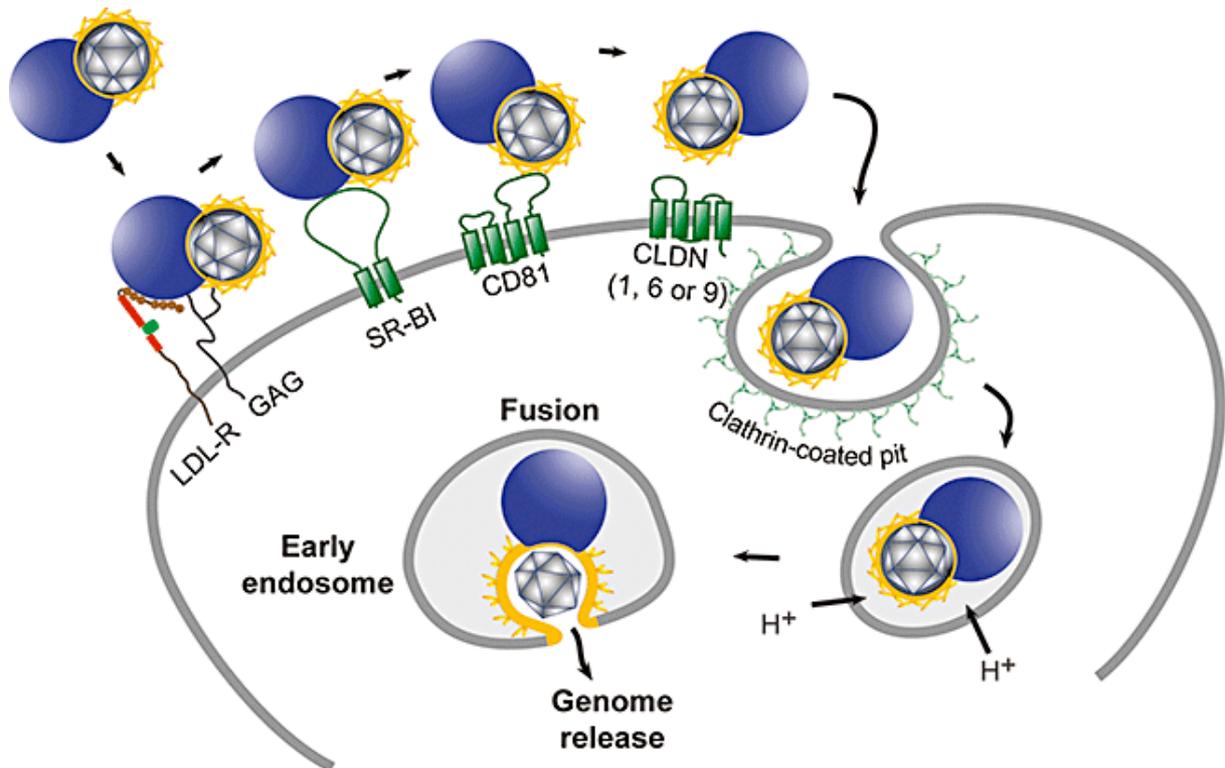


figure 6: représentation des interactions cellulaires dans la phase précoce du cycle du VHC (44)

➤ Glycosaminoglycanes

Les glycosaminoglycanes (GAG) représentent le premier site d'attachement du virus. Dans le foie, ce sont des GAG hautement sulfatés qui sont présents, les héparanes sulfates. (45)

Ces GAGs constituent le premier site d'ancrage du VHC.

➤ Lectines C

Les lectines de type C ont plusieurs fonctions: un rôle d'adhésion cellulaire, et un rôle de récepteur d'identification des pathogènes.

DC-SIGN (exprimée à la surface des cellules dendritiques, lymphocytes) et L-SIGN (exprimée dans le foie au niveau des cellules endothéliales) sont des formes membranaires de ces lectines.

En tant que molécule d'adhésion, DC-SIGN facilite le contact entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T, et L-SIGN induit des interactions entre les lymphocytes et les cellules épithéliales des sinusoides du foie.

Le VHC exploite ces lectines comme facteur d'attachement et d'entrée cellulaire.

En effet, DC-SIGN et L-SIGN vont se lier à la glycoprotéine E2 du VHC sous sa forme soluble et la transmet à des cellules sensibles voisines. (46)

➤ Récepteur des LDL

Les virions circulants sont associés à des lipoprotéines enrichies en triglycérides ce qui inclus les VLDL et les LDL.

Il a donc été suggéré que le récepteur aux LDL jouait un rôle dans l'entrée du virus.

Cela a été démontré avec une étude sur des cultures d'hépatocytes humains, lors d'infection réalisées avec du VHC sérique avec des anticorps dirigés contre le LDL-R, il a été mis en évidence une inhibition de l'infection par le VHC. (47)

1.3.1.2. Les récepteurs

Les récepteurs ont pour principale fonction de changer la conformation des glycoprotéines virales et/ou l'activation des voies de signalisations.

➤ CD81

Le récepteur CD81 fait partie de la famille des tétraspanines, c'est un récepteur ubiquitaire.

De tels domaines riches en tétraspanine ont des rôles variés, à savoir, la signalisation, la migration, l'adhérence, la fusion, la réorganisation du cytosquelette et la prolifération. (48)

Il a été démontré que CD81 interagit avec une forme soluble de la glycoprotéine E2. C'est donc un facteur de liaison dans le cas du VHC. (49)

➤ SRBI

Le récepteur *scavenger* SRBI est une glycoprotéine, très présente dans les tissus hépatiques.

SRBI sert notamment à l'assimilation des esters de cholestérol à partir des lipoprotéines de fortes densités (HDL)

C'est également un récepteur pour les lipoprotéines de faible densité, il permet donc d'induire la liaison et l'internalisation de particules virales de faible densité.

Sa fonction dans l'entrée du VHC réside dans sa capacité à se lier à la forme soluble de la glycoprotéine E2.

➤ Claudine-1

La claudine-1 est une molécule impliquée dans la formation et le maintien des jonctions serrées dans les cellules épithéliales et endothéliales.

Elle participe aux étapes tardives de l'entrée virale, c'est à dire après CD81 et SR-BI.

Claudine-1 interagit avec CD81 pour former un complexe participant à l'internalisation du VHC. (50)

➤ Occludine

L'occludine est un autre constituant majeur des jonctions serrées au niveau hépatique.

C'est la quatrième molécule requise pour l'internalisation du VHC. (51)

1.3.2. Entrée du virus et fusion membranaire

L'entrée du virus se fait par endocytose, et est pH dépendante. En effet, il a été montré par l'utilisation d'inhibiteurs d'acidification des endosomes que l'entrée du virus se faisait à pH acide.

Cette acidification est un signal pour la fusion membranaire permettant la pénétration et la décapsulation du VHC, et ensuite de la libération du génome viral dans la cellule hôte. (52)

1.3.3. Traduction et apprêtement de la polyprotéine

Le génome du VHC, virus à ARN simple brin positif, est directement traduit lors de sa libération dans le cytoplasme grâce à la machinerie cellulaire de la cellule hôte.

La traduction se fait après la liaison de la sous-unité ribosomique 40S au domaine II de l'IRES.

C'est cette liaison qui va permettre le recrutement du facteur d'initiation eucaryote eIF3, puis l'assemblage par la suite d'un complexe ribosomal complet.

Ce complexe traduira le génome viral en polyprotéine.(53)

Une peptidase cellulaire au niveau du RE assure le clivage de la protéine de capsid, des deux glycoprotéines E1 et E2 ainsi que de la protéine p7. Deux protéases virales s'assurent quant à elles du clivage des protéines non structurales.(38)

1.3.4. Réplication de l'ARN viral

La synthèse de l'ARN viral génomique se fait avec la polymérase virale ARN-dépendante (NS5B) qui va s'assembler avec les autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B et NS5A) et les protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication viral.

Ce complexe se forme notamment grâce à NS4B au niveau des structures membranaires du RE, ce que l'on appelle le réseau membranaire. (5,38)

Le complexe de réplication possède toute la machinerie cellulaire nécessaire à la réplication de l'ARN viral.

Un brin d'ARN simple brin de polarité négative est synthétisé par NS5B à partir du génome viral.

Ce brin intermédiaire va servir de matrice pour la synthèse de l'ARN simple brin de polarité positive, toujours également grâce à la NS5B.

1.3.5. Assemblage et sécrétion des nouveaux virions

Les processus d'assemblage et de sécrétion du VHC ne sont pas bien compris.

Il apparaît cependant un lien étroit avec le métabolisme des lipides. (54)

2. Physiopathologie de l'infection au virus de l'hépatite C

2.1. Histoire naturelle de la maladie

Les différentes étapes successives que comporte l'histoire naturelle de l'infection par le VHC peuvent être décrites selon (figure 7) :

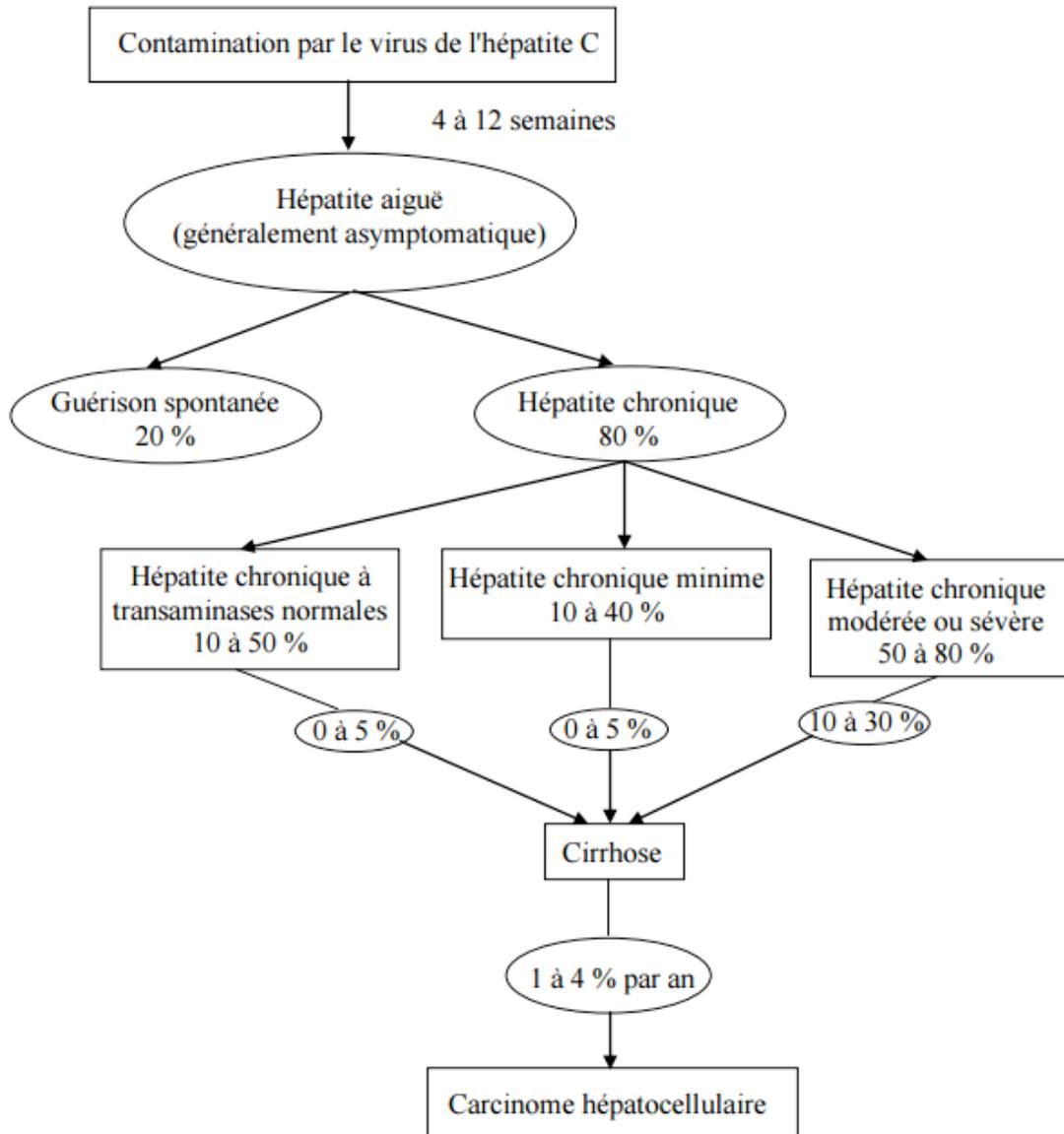


figure 7 : Histoire naturelle de l'infection virale C (55)

- la contamination entraîne une hépatite aiguë qui est le plus souvent asymptomatique.
- la majorité des sujets va rester porteur du virus.
- la persistance de l'infection entraîne des lésions d'hépatite chronique, développement de fibrose pouvant se convertir en cirrhose.

- Les complications cliniques apparaissent exclusivement au stade cirrhotique et sont responsables de la mortalité de l'affection.

2.1.1. Hépatite aigüe

Il est rare de découvrir la maladie au stade aigüe, puisque dans environ 90 % des cas, la maladie est asymptomatique. (56)

L'infection aigüe peut être résumée comme suit :

- L'ARN du VHC apparaît 7 à 21 jours après la contamination.
- Au-delà du quinzième jour (voire même quatre semaines), les transaminases sériques augmentent jusqu'à dix fois la normale.
- Les symptômes cliniques sont visibles dans seulement 10 % des cas 2 à 12 semaines après la contamination puis s'estompent rapidement.
- Les Anticorps anti-VHC vont apparaître dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination.

De plus, quand il y a des symptômes, ils sont non-spécifiques. On retrouve :

- Fatigue.
- Nausées.
- Douleur à l'hypochondre droit.
- Urines foncées.
- Ictère.

On observe une guérison spontanée dans environ 20 % des cas, définie par une absence persistante de l'ARN du VHC dans le sérum, signifiant une absence d'ARN du VHC dans le foie. (57)

Cette guérison est fonction du mode de contamination, de la présence de symptômes, de l'âge ou bien encore du génotype. (56)

On note une plus fréquente guérison lors de forme ictérique de l'infection aigüe.

A l'inverse, une persistance de la positivité de l'ARN dans le sérum évolue vers les formes chroniques de la maladie.

2.1.2. Hépatite chronique

Comme en atteste le schéma ci-dessus (figure 7), environ 80 % des sujets touchés par une hépatite aigüe va évoluer vers une forme chronique. C'est à ce stade de la maladie qu'ils vont être identifiés par la détection d'anticorps sériques anti-VHC. L'infection chronique est définie par la présence d'ARN du VHC dans le sérum, et il y est présent tout au long de l'évolution de l'infection chronique.

Des études ont été menées sur le suivie de la charge virale qui est globalement stable, qui peut toutefois dans certains cas diminuer fortement voire devenir indétectable. On peut rencontrer cette évolution en cas de cirrhose très sévère, et cela traduirait la réduction de la masse hépatocytaire. (57)

Tant que la maladie n'est pas à un stade évolué, la maladie reste habituellement asymptomatique. Il a été cependant remarqué que les patients se plaignaient spontanément d'asthénie, de troubles somatiques variés (douleurs articulaires ou musculaires). De plus a été également noté, des troubles psychiques tels que la dépression ou l'anxiété.

2.1.2.1. Hépatite chronique à transaminases normales

Les sujets atteints d'hépatite chronique à transaminases normales représentent 10 à 50 % des sujets atteints d'hépatite chronique.

Il faut pour cela que les transaminases sériques soient normales sur trois prélèvements distincts sur un intervalle de 6 mois.

Le mécanisme impliqué dans cette forme d'hépatite chronique serait une faible réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection virale.

Les lésions histologiques sont le plus souvent modérées, elles sont moins importantes que dans les formes à amino-transférases élevées, les sujets sont le plus souvent asymptomatiques bien que dans 90 % des cas, des lésions hépatiques sont observées à la biopsie hépatique.

Les facteurs associés à ce type de forme d'hépatite chronique sont :

- Le sexe féminin
- La présence d'un certain type d'allèle HLA

Par ailleurs, il n'existe pas de différence que ce soit sur le mode de contamination, la durée de l'infection, la consommation d'alcool, le génotype, la charge virale ou les quasi-espèces virales entre une forme à transaminases élevées ou normales.

En terme d'évolution, dans la plus grande majorité des cas, environ 75 %, il n'y aura pas d'augmentation des transaminases. (55)

2.1.2.2. Hépatite chronique minime

L'hépatite chronique minime est sur le plan hépatique asymptomatique.

Histologiquement, on voit un infiltrat inflammatoire au niveau de l'espace porte sans envahissement de la lame bordante et sans fibrose.

En ce qui concerne l'évaluation par le Score Metavir (définie dans le chapitre 1 2.4.1), il n'est jamais supérieur à A1 et inférieur ou égal à F1.

La fourchette basse de la prévalence se situe aux environs de 10 %, mais ce chiffre pourrait être bien plus élevé (10 à 40 %) car de nos jours le dépistage de l'hépatite C concerne essentiellement des jeunes, contaminés récemment souvent par toxicomanie.

Ces facteurs sont associés à une gravité moindre de l'hépatite C. (58)

2.1.2.3. Hépatite chronique modérée ou sévère

L'hépatite chronique modérée ou sévère est le plus souvent asymptomatique. On observe parfois une asthénie ou bien des manifestations extra-hépatiques.

C'est la forme d'hépatite chronique la plus fréquente (plus de 50 % des cas).

L'évaluation de la gravité est assurée par la ponction-biopsie hépatique où l'on va retrouver des lésions hépatiques associant inflammation portale, nécrose, follicules lymphoïdes et fibrose.

Le bilan hépatique révèle une augmentation des ALAT sériques.

On observe une surcharge intra-hépatique en fer dans 38 à 42 % des cas.

Par ailleurs, la stéatose, plutôt de type macrovasculaire, est quant à elle présente dans 38 à 70 % des cas, est plus sévère chez les hommes ainsi qu'en cas d'indice de masse corporel (IMC) élevé. La stéatose disparaît au stade cirrhose, et les facteurs liés à son apparition sont l'IMC, l'activité des ALAT sérique ainsi que le génotype 3.

Les facteurs liés aux lésions inflammatoires histologiques sont :

- L'absence de l'allèle HLA.
- Une activité importante des lymphocytes CD4+ Th1.
- Une augmentation des taux sériques de l'ASAT et de l'ALAT.
- Une longue durée d'évolution.
- Une consommation excessive d'alcool.
- Une consommation tabagique.

2.1.3. Fibrose

La fibrose surtout portale est un phénomène dynamique.

- Progression de la fibrose

L'appréciation de sa progression est essentielle dans la prise en charge des malades infectés par le VHC. Cette estimation s'apprécie avec un ratio entre 2 scores Metavir (définie dans le chapitre 2 2.4.1) selon un intervalle entre 2 biopsies. Cette appréciation est difficile car cela nécessite d'avoir des biopsies répétées et d'inclure un grand nombre de patients.

La progression est non linéaire et se fait en 4 phases:

- Phase 1 : progression très faible
Durée : environ 10 ans
- Phase 2 : progression faible puis modérée
Durée : 15 ans
- Phase 3 : progression faible puis modérée
Durée : 10 ans
- Phase 4 : progression rapide
Durée : environ 5 ans

- Facteurs associés à la progression de la fibrose :
 - Age.
 - Sexe masculin.
 - Consommation d'alcool.
 - Autres : surpoids, diabète non insulino-dépendant, mutation hétérozygote HFE, lésion stéatohépatique, augmentation sérique taux TGF-B.

A titre d'exemple, le taux annuel de progression chez une femme de moins de 40 ans ne consommant pas d'alcool est de 0,095 comparé à un homme de plus de 40 ans ne consommant pas non plus d'alcool qui est à 0,301.

2.1.4. Cirrhose

C'est presque exclusivement à ce stade de la maladie que vont intervenir les complications responsables de la morbidité et de la mortalité de la maladie.

Ces complications sont la décompensation de la cirrhose et le CHC (carcinome hépatocellulaire) (57).

Sur le plan symptomatique, cette cirrhose peut rester très longtemps silencieuse et se manifester par des signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire tardif.

La cirrhose peut être découverte lors d'une ponction-biopsie hépatique, lors d'une complication (hémorragie par rupture de varice œsophagienne ; ascite ; ictère ; encéphalopathie) ou bien au stade du CHC.

Le diagnostic se fait sur la clinique, l'échographie ainsi qu'avec des tests hépatiques.

Quelques chiffres :

- Dans la population cirrhotique, les anticorps anti-VHC sont présents dans 20 à 72 % des cas.
- La prévalence de la cirrhose lors du diagnostic est de 14 à 56 %.
- Le délai de survenue d'une cirrhose au cours de l'évolution de la maladie varie entre 10 à 40 ans. Ce paramètre est à interpréter en fonction des populations étudiées, s'il s'agit d'études menées dans des services

d'hépatologie, avec des malades transfusés, chez des donneurs de sang ou chez des malades à risque.

- Facteurs associés à la survenue d'une cirrhose :
 - L'âge
 - Le sexe masculin
 - La consommation d'alcool
 - La présence de l'allèle HLA
 - La présence d'une mutation hétérozygote du gène HFE
 - Le génotype de type 1b
 - L'augmentation sérique des taux d'ASAT et G-GT

2.1.5. Décompensation de cirrhose

Une cirrhose peut rester longtemps asymptomatique, on la qualifie alors de cirrhose « compensée ». La décompensation, c'est la détérioration de la fonction hépatique, une aggravation de l'hypertension portale, du fait de la persistance et de l'aggravation des lésions d'hépatique chronique.

Cliniquement, apparaît de l'ascite, un ictère, ou bien une hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes.

Quelques chiffres :

- Le délai d'apparition est de 20 à 27,5 ans.
- L'incidence annuelle de la survenue d'une décompensation de la cirrhose dans les 5 ans qui suivent la découverte de la cirrhose est de 4 %.
- La probabilité à 15 ans de développer une hémorragie digestive est d'environ 62 %.
- Celle de développer une encéphalopathie, de 54,5 %.
- De développer des varices œsophagiennes, de 94 %
- De développer une décompensation ascitique, de 82 % (55)

2.1.6. Carcinome hépatocellulaire

Un carcinome hépatocellulaire (CHC) est une altération pré-cancéreuse du parenchyme cirrhotique.

L'infection chronique virale C est la principale cause de CHC avec une prévalence des anticorps anti-VHC de 34 à 72 %.

On observe dans la plus grande majorité des cas un CHC sur un foie cirrhotique mais cela peut également arriver sur un foie non-cirrhotique dans 7 à 20 % des cas.

La pathogénie serait liée à un effet indirect du CHC, résultant de l'inflammation chronique, de l'augmentation du renouvellement des hépatocytes et de la stimulation continue de la prolifération cellulaire par des facteurs de croissance (tableau 2).

Tableau 2: facteurs prédictifs d'apparition d'un CHC. (55)

Les facteurs prédictifs du CHC seraient :
• Le sexe masculin
• L'âge élevé
• La consommation excessive d'alcool
• La contamination sporadique ou inconnue
• Le génotype 1b
• La co-infection VHB
• Une fibrose sévère lors de la première PBH
• cirrhose
• diminution de l'albumine sérique
• élévation de la bilirubine sérique
• élévation de l'activité sérique de la G-GT

2.1.7. Manifestations extra-hépatiques

Tableau 3 : manifestations extra-hépatiques liées au VHC. (59)

Atteintes extra-hépatiques liées au VHC :
• Cryoglobulinémies mixtes : 36-55 %
• Neuropathie périphériques : 9-45 %
• Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives : 4-6 %
• Fatigue : 35-67 %
• Arthralgies-myalgies : 23-35 %
• Syndromes yeux secs : 9-67 %
• Production d'auto-anticorps
• Vascularites systémiques de type périartérite noueuse : 1-2 %
• Lymphoproliférations malignes : 0-39 %
• Prurit : 15-20 %
• Thrombopénies auto-immunes : 10 %
• Porphyries cutanées tardives : 1-5 %
• Diabète sucré : 14-33 %
Atteintes extra-hépatiques dont l'association au VHC paraît fortuite :
• Leucoencéphalite multifocale progressive
• Ulcère cornéen de mooren
• Polyradiculonévrite chronique
• Erythème noueux
• Fibrose pulmonaire
Atteintes extra-hépatiques induites par l'interféron :
• Sarcoidose
• Lichen
• Psoriasis
• Vascularité cutanée
• Dysthyroïdie
• Thrombopénie auto-immune

2.1.8. Survie – Mortalité

La maladie hépatique augmente la mortalité.

Le risque annuel de mortalité et de transplantation hépatique dans les 5 ans est compris entre 2 et 5 %.

Les probabilités de mortalité par maladie hépatique après 25 et 40 ans d'évolution de cirrhose sont respectivement de 15,5 et 35 %.

La survie moyenne est de 42 ans après la contamination.

Au stade cirrhotique, la survie globale du patient est diminuée.

Après décompensation de cirrhose, le risque annuel de mortalité passe à 10 %, et la probabilité d'une espérance de vie supérieure à 5 ans est inférieure à 50 % en absence de transplantation hépatique.

Les facteurs prédictifs sont:

- Age supérieur à 55 ans.
- Sexe masculin.
- Signes d'un caractère évolué de la cirrhose: bilirubinémie, albuminémie, nombre de plaquettes, la présence de varices œsophagiennes, taux de prothrombines.
- La contamination sporadique ou par toxicomanie.

2.1.9. Transplantation hépatique (TH)

Indications :

- La cirrhose C occupe actuellement en Europe et aux Etats-Unis la première place comme cause de TH.
- Suit ensuite la cirrhose alcoolique

La TH va être indiquée en cas de décompensation clinique de cirrhose.

On entend par là, une ascite réfractaire, une infection spontanée du liquide d'ascite.

Elle est également indiquée en cas de risque non contrôlé d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes ainsi qu'en cas de CHC.

2.1.10. Co-infection avec le virus de l'hépatite B (VHB)

La prévalence de la co-infection (présence d'antigène du virus de l'hépatite B (HBs)) est de 1,8 à 4,2 %. Celle des anticorps (anti-HBc) est de 32 %, elle est plus élevée chez les personnes ayant des antécédents de toxicomanie (44 %) et/ou de consommation excessive d'alcool (53 %).

Cette co-infection est associée à un risque accru de cirrhose ou de CHC. On observe également des lésions histologiques plus sévères chez ces co-infectés. Par ailleurs, la charge virale est moins importante.

2.1.11. Co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

L'association du VIH et du VHC entraîne une aggravation des lésions hépatiques avec notamment une évolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose.

Pour illustrer ces propos, le pourcentage de cirrhotiques après 10 ans d'infection par le VHC passe de 2,6-11 % à 14,9-22 % pour une personne atteinte également par le VIH.

2.1.12. Consommation alcoolique

La consommation d'alcool va avoir un rôle dans l'aggravation de la progression de la fibrose ainsi que pour le risque de survenue d'une cirrhose.

2.2. Dépistage

En France, selon le dernier rapport de l'INVS sur la prise en charge des hépatites virales B et C, il est recommandé d'effectuer le dépistage du VHC systématiquement pour :

- Les personnes ayant reçu des produits sanguins stables ou labiles avant 1998.
- Les personnes ayant reçu une greffe de tissu, de cellules ou d'organe avant 1992.
- Les personnes ayant fait l'usage au moins une fois dans leur vie de drogue par voie intraveineuse.
- Les hémodialysés.
- Les enfants nés de mères séropositives pour le VHC.
- Les personnes atteintes du VIH.
- Le ou les partenaires sexuels ainsi que les membres d'une famille pour un sujet séropositif pour le VHC.
- Les personnes séjournant ou ayant séjournées en milieu carcéral.
- Les personnes originaires de, ou ayant séjournées dans des pays à forte prévalence pour le VHC.
- Les personnes ayant fait des tatouages, des piercings, de la mésothérapie, de l'acupuncture sans utiliser de matériel à usage unique ou personnel.
- Les personnes présentant des ALATs très élevées sans causes connues.

Il est également obligatoire pour tout don de sang.

Il existe pour cela des tests biologiques classiques dits de référence qui vont détecter et quantifier les antigènes viraux ou les anticorps spécifiques dirigés contre des antigènes. Ils se font à l'aide de tests immuno-enzymatiques (enzyme immunosorbent assay, EIA). Ces méthodes sont faciles à utiliser, rapides et automatisables. De ce fait, ces tests permettent de traiter un grand nombre d'échantillons, et sont en plus peu coûteux.

On distingue des techniques qualitatives, permettant de conclure sur la présence ou non de l'antigène ou de l'anticorps et des techniques quantitatives pour analyser la quantité de l'élément détecté.

Les techniques quantitatives doivent être étalonnées par rapport à des standards internationaux, donc standardisées. Les résultats sont exprimés en unités internationales (UI/mL).

Par ailleurs il y a également des tests rapides d'orientation diagnostiques (TROD) qui constituent des alternatives aux méthodes de références. Ils utilisent des matrices biologiques telles que le sang total capillaire prélevé au bout du doigt ou bien le liquide carviculaire (liquide prélevé entre le sillon des gencives et les lèvres).

Les résultats sont obtenus en une trentaine de minutes.

Il en existe trois :

- OraQuick® HCV rapid antibody test
- TOYO® anti-HCV test
- Labmen HCV test

Une étude soutenue par l'ANRS et le ministère de la santé a permis de démontrer une spécificité satisfaisante (98,3 à 100 %) pour les trois TROD.

La sensibilité était globalement satisfaisante sur le sang total capillaire (95,9 à 99,1 %) et le liquide carviculaire (97,8 %), excepté pour le test Labmen HCV sur le sang total (63,1 %).

A noter qu'ils sont généralement moins performants dans certaines populations, notamment les patients co-infectés par le VIH.

Remarque :

- Spécificité d'un test : c'est la capacité d'un test à donner un résultat négatif quand l'hypothèse n'est pas vérifiée.
- Sensibilité d'un test : c'est la capacité d'un test à donner un résultat positif quand l'hypothèse est vérifiée.

2.2.1. Les marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite C

Il existe deux types de marqueurs virologiques du virus de l'hépatite C :

- Les marqueurs directs : un des constituants du virus, un antigène (Ag HBs) ou un acide nucléique (ARN) du VHC.
- Les marqueurs indirects : l'anticorps dirigé contre les protéines virales, signifiant une réponse immune spécifique.

2.2.1.1. Détection et quantification de l'antigène de capsid du VHC

L'antigène de capsid du VHC (Ag-HC) peut être détecté et quantifié dans le sang des personnes infectées. C'est un marqueur indirect de la réplication virale, son titre est corrélé à la charge virale.

2.2.1.2. Détection des anticorps totaux anti-VHC

Entre le moment de la contamination et l'apparition des anticorps anti-VHC, il faut compter une moyenne de 70 jours, c'est ce que l'on appelle la « fenêtre sérologique ».

Les anticorps anti-VHC persistent chez les sujets développant une hépatite chronique C. Ces tests sont utilisés à la fois pour le dépistage et le diagnostic de l'infection par le VHC. Ces tests détectent les anticorps dirigés contre des protéines structurales (protéine de capsid) et non-structurales (protéines NS3, NS4 et NS5), ils sont très spécifiques et très sensibles.

2.2.1.3. Détection simultanée de l'Ag-HC et des anticorps anti-VHC

Ces tests dit « combo » permet de réduire la « fenêtre sérologique » de 20 à 30 jours en moyenne. Ces tests sont faciles à utiliser mais ils sont moins sensibles que les tests de troisième génération pour la détection des anticorps anti-VHC.

Ils sont peu utilisés dans les laboratoires de diagnostic car aucune information d'intérêt clinique n'a été apportée.

2.2.2. Génomes viraux

Les génomes viraux sont détectés et quantifiés à l'aide de méthode d'amplification de la cible : la PCR en temps réel (polymerase chain reaction).

2.2.2.1. Détection et quantification de l'ARN du VHC

Pour poser le diagnostic d'hépatite C, pour identifier les patients qui ont une indication de traitement, pour évaluer la réponse aux traitements antiviraux et pour détecter l'émergence de variants viraux résistants au cours des traitements sans interféron, il est indispensable de détecter et de quantifier l'ARN du VHC.

2.2.2.2. Détermination du génotype du VHC

Comme on a vu précédemment il existe plusieurs génotypes. Ces différents génotypes sont susceptibles de répondre différemment aux traitements antiviraux.

Il est donc très important de déterminer le génotype avant la mise sous traitement, pour en choisir le plus approprié.

2.2.3. Les différents acteurs

Pour proposer et réaliser ces tests, différents acteurs vont jouer un rôle clef.

On compte parmi eux les médecins généralistes, les consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) et les centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST).

2.2.4. Le dépistage du VHC en pratique

2.2.4.1. Les marqueurs sérologiques dans le dépistage

Un rapport de l'HAS (Haute Autorité de Santé) de 2011-2012, recommande le dépistage de l'hépatite C par des tests sériques immunoenzymatiques (EIA).

Il est nécessaire de rechercher l'anticorps anti-VHC avec un test EIA de troisième génération.

Par la suite, deux cas sont à envisager :

- Cas N°1 : Résultat négatif et absence de situation d'exposition récente ou d'immunodépression sévère.
=> absence de contact avec le VHC.

Remarques :

- Si un contact récent avec le VHC est suspecté, la HAS recommande de réaliser un second test après une période de trois mois, car on a vu qu'il y avait une « fenêtre sérologique ».
 - Chez les immunodéprimés, il est recommandé de faire une recherche de l'ARN du VHC car les anticorps peuvent ne pas être détectés
- Cas N°2 : Résultat positif:
=> second test EIA sur un second prélèvement :
 - Résultat positif:
=> contact avec le VHC
=> recherche de l'ARN du VHC sur le second prélèvement.

2.2.4.2. Les TROD dans le dépistage.

Récemment l'HAS recommande leur utilisation pour le dépistage, car ils constituent un outil complémentaire aux méthodes sérologiques classiques en présentant l'avantage de pouvoir cibler des populations particulièrement exposées pour lesquelles actuellement le dépistage est insuffisant.

Sont donc visés :

- les personnes à risque les plus isolées et éloignées du système de soins et/ou les plus précaires, vulnérables socialement tels que les usagers de drogue marginaux ou les personnes originaires de pays très touchés par le virus.
- les personnes insuffisamment dépistées mais fréquentant les structures de soins de proximité tels que les usagers de drogue suivis dans le dispositif commun (notamment en médecine générale) ou dans des centres spécialisés et les

personnes en milieu carcéral. Ils pourraient se laisser convaincre par un dépistage faisable immédiatement et au résultat disponible rapidement.(56)

En cas de résultat positif :

La personne concernée est systématiquement invitée à réaliser un examen de biologie médicale de confirmation auprès, d'un médecin, d'un établissement ou d'un service de santé selon son choix. (60)

2.3. Diagnostic et suivi de l'hépatite virale C

2.3.1. Diagnostic de l'hépatite aiguë C

La méthode est identique au dépistage. C'est à dire qu'il faut commencer par la recherche d'anticorps anti-VHC par un test EIA de troisième génération. S'il est positif, en refaire un second, sur un second prélèvement comme le prévoit la nomenclature des actes biologiques. Si le second confirme le premier test, il faut ensuite faire une recherche de l'ARN du VHC par un test sensible avec un seuil de détection de l'ordre de 10 à 15 UI/mL.

La présence d'anticorps anti-VHC et d'ARN viral permet d'affirmer la contamination par le VHC mais ne permet pas de distinguer une infection aiguë d'une infection chronique.

Si les anticorps anti-VHC sont absents mais que l'ARN du VHC est bien présent, il s'agit à coup sûr d'une hépatite aiguë. Ceci sera confirmé par une nouvelle recherche d'anticorps anti-VHC quelques semaines plus tard qui sera positive.

Si les anticorps anti-VHC ainsi que l'ARN viral du VHC sont tous les deux absents, le diagnostic d'une hépatite aiguë C peut être exclu.

2.3.2. Diagnostic de l'hépatite chronique C

Le diagnostic d'hépatite C chronique est posé devant une persistance au-delà de 6 mois d'ARN viral du VHC.

Elle est caractérisée par la présence d'ARN viral et d'anticorps anti-VHC chez des patients présentant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatopathie chronique.

On a vu précédemment que les anticorps anti-VHC peuvent dans certains cas être indétectables chez des patients immunodéprimés notamment ou bien hémodialysés.

2.3.3. Suivi de l'hépatite C virale

Les tests virologiques vont être importants pour la prise en charge de l'hépatite C virale. C'est notamment le cas pour débiter le traitement de l'hépatite C aiguë par l'interféron α . En effet compte tenu d'une clairance virale spontanée possible dans un délai de 8 à 12 semaines après la contamination, l'EASL recommande un suivi virologique toutes les quatre semaines après le diagnostic de l'infection aiguë et seuls les patients présentant un ARN viral du VHC détectable à la semaine 12 seront éligibles au traitement.

L'efficacité du traitement va être appréciée par des mesures répétées de la charge virale (ARN du VHC) avec une technique moléculaire sensible ayant un large intervalle de quantification linéaire. Les patients doivent être suivis avec le même test, fait dans le même laboratoire.

Cette mesure de charge virale doit être faite à différents temps afin d'évaluer l'adhésion au traitement, un arrêt précoce du traitement, de modifier la durée du traitement ou d'évaluer le succès du traitement.

2.4. Evaluation clinique

L'évaluation clinique de la maladie va être réalisée via un bilan clinique. Ce bilan clinique passe par une évaluation de la fibrose par différentes méthodes.

2.4.1. La fibrose

La fibrose est la conséquence d'un processus inflammatoire chronique due à la persistance du VHC dans l'organisme ainsi qu'à l'activation du système immunitaire.

Elle se caractérise par l'accumulation d'une matrice extra-cellulaire (MEC).

Cette MEC va de plus présenter une composition anormale, en effet on va trouver du collagène à la place du contingent parenchymateux hépatique (les hépatocytes).

Les causes de l'accumulation de la MEC :

- Une production abondante de molécules matricielles.
- Une défaillance des mécanismes physiologiques assurant le renouvellement de ces molécules.

Les effets néfastes de la fibrose sont :

- La modification phénotypique des cellules parenchymateuses et non parenchymateuses.
- La perturbation des échanges entre les compartiments sanguins et hépatocytaires.
- La modification d'une architecture lobulaire en une architecture nodulaire.

La fibrose est évaluée en termes de scores semi-quantitatifs non linéaires dont les 2 principaux sont les scores METAVIR et de ISHAK.

Nous allons nous intéresser au score METAVIR qui est le plus utilisé, car plus simple (tableau 4). Il permet de répondre à 2 questions :

- Y a-t-il des lésions hépatiques significatives ?
- Y a-t-il un risque de complications hépatiques (CHC, hémorragies digestives...) à court terme ?

Ce score associe 2 paramètres:

- L'activité de l'hépatique : représentée par la lettre A.
- Le stade de fibrose : représenté par la lettre F.

L'activité hépatique est graduée de 0 à 3, et la fibrose de 0 à 4. (61)

Tableau 4 : score METAVIR représentant l'activité A et la fibrose F. (61)

Score METAVIR	
Activité (nécrose et inflammation)	Fibrose
A0 : activité absente	F0 : pas de fibrose portale
A1 : Activité minime	F1 : élargissement des espaces portes sans septa
A2 : activité modérée	F2 : élargissement des espaces portes avec septa peu nombreux
A3 : activité sévère	F3 : élargissement des espaces porte avec de nombreux septa
	F4 : cirrhose

Grâce à ce score les informations relatives à la fibrose sont condensées et compréhensibles. Cela facilite également la comparaison de biopsies séquentielles réalisées chez un même patient, malgré la possibilité d'interprétation par des anatomopathologistes différents.

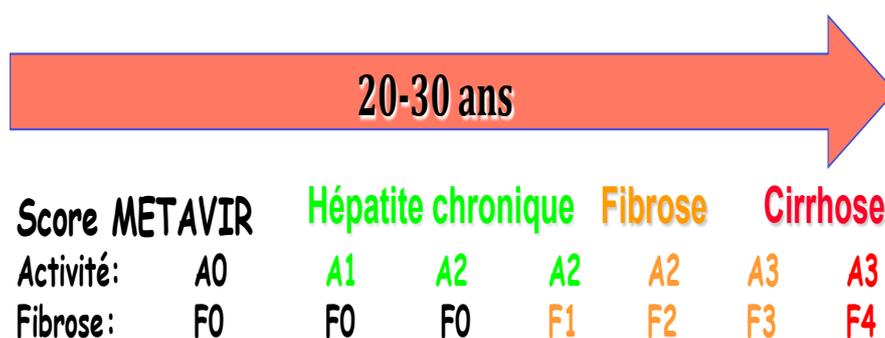


Figure 8 : corrélation entre forme clinique et score METAVIR (d'après Dr Felix Agbalika Université paris 7)

2.4.2. La ponction de biopsie hépatique = méthode invasive

La ponction de biopsie hépatique (PBH) est le seul moyen pour apprécier directement les lésions anatomiques dues au virus et à l'activation du système immunitaire induite par l'infection.

La PBH apporte des éléments au diagnostic et au pronostic.

Cela reste l'examen de référence pour la décision thérapeutique et pour le diagnostic lésionnel de l'hépatite C. (62)

Les buts de cette PBH sont:

- Estimer le risque de progression de la maladie
- Estimer le bénéfice potentiel du traitement antiviral

C'est un geste invasif, avec une faible morbidité et mortalité, qui engage la responsabilité médicale. La PBH doit permettre d'obtenir un fragment d'une taille idéale supérieure à 20mm et d'un diamètre au moins d'1mm.

Les limites de la PBH sont :

- Un temps d'hospitalisation ambulatoire ou d'hospitalisation conventionnelle.
- Echantillon de PBH possiblement non représentatif
- Une douleur fréquente.
- Les risques de complications majeures.

=> C'est pour cela que pour chaque malade, il convient d'évaluer l'apport de la PBH, ses risques, et d'améliorer les conditions de sa réalisation.

2.4.3. Les alternatives = méthodes non invasives

2.4.3.1. Le Fibroscan®

Le fibroscan® utilise une technique d'élastographie impulsionnelle ultrasonore. C'est une mesure de l'élasticité du foie corrélée au stade de fibrose.

La technique :

Une onde ultrasonore est produite à la surface de la peau, au niveau d'une zone intercostale, dirigée vers le lobe droit du foie.

L'élasticité du foie va être estimée à partir de mesures de la vitesse de l'onde sonore.

Il faut effectuer une dizaine de mesures validées, et cela prend environ 5 minutes.

Les mesures sont comprises entre 2 et 75 kilopascals (kPa).

Les résultats :

L'interprétation des résultats doit se faire en fonction du contexte clinique, et doit prendre en compte des facteurs confondants pouvant être source de surestimation.

Les intérêts :

- Simplicité
- Rapidité
- Reproductibilité
- Acceptabilité par le patient

Les limites :

L'applicabilité est moins bonne qu'avec les marqueurs sanguins, 80 % au lieu de 95 %.

Ce qui induit un taux d'échec compris entre 3 et 4 % et des résultats non fiables dans 15 à 16 % des cas.

L'applicabilité est moins bonne en cas d'obésité (à cause d'une graisse thoracique trop épaisse), en cas d'ascite ou en cas d'un manque d'expérience de l'opérateur.

2.4.3.2. Le Fibrotest®

Le principe du fibrotest® est de combiner 5 marqueurs indirects de la fibrose, par dosage sanguin, avec un ajustement selon l'âge et le sexe.

Les 5 marqueurs sont : l' α 2 macroglobuline, la bilirubine totale, l'haptoglobine, l'apolipoprotéine A1 et les γ -GT.

Les intérêts :

- Garder une linéarité par rapports aux stades de fibrose
- Garder une valeur diagnostique constante entre tous les stades adjacents de fibrose
- Validation de la valeur pronostique à 5 ans des stades de gravité
- Diagnostiquer les évolutions de la fibrose sous traitement (63)

Les limites :

- Situation clinique particulière, pouvant modifier un ou plusieurs paramètres étudiés : notamment, la maladie de Gilbert, l'hémolyse ou un syndrome inflammatoire
- Une fiabilité d'environ 80 %
- Etre à jeun (64)

Tableau 5 : corrélation entre le fibrotest® et le stade de fibrose. (65)

Indication du Fibrotest	Estimation du stade de fibrose
0,75 - 1,00	F4
0,73 - 0,74	F3 - F4
0,59 - 0,72	F3
0,49 - 0,48	F2
0,32 - 0,48	F1 - F2
0,28 - 0,31	F1
0,22 - 0,27	F0 - F1
0,00 - 0,21	F0

2.5. Epidémiologie

2.5.1. Prévalence

2.5.1.1. Prévalence en France

La dernière étude française de prévalence de l'hépatite C, qui traduit le rapport du nombre de cas par rapport à l'effectif total de la population sans distinction entre les nouveaux et anciens cas à un moment précis, remonte à 2004 et a été estimée par l'InVS. (Institut de Veille Sanitaire) (figure 9).

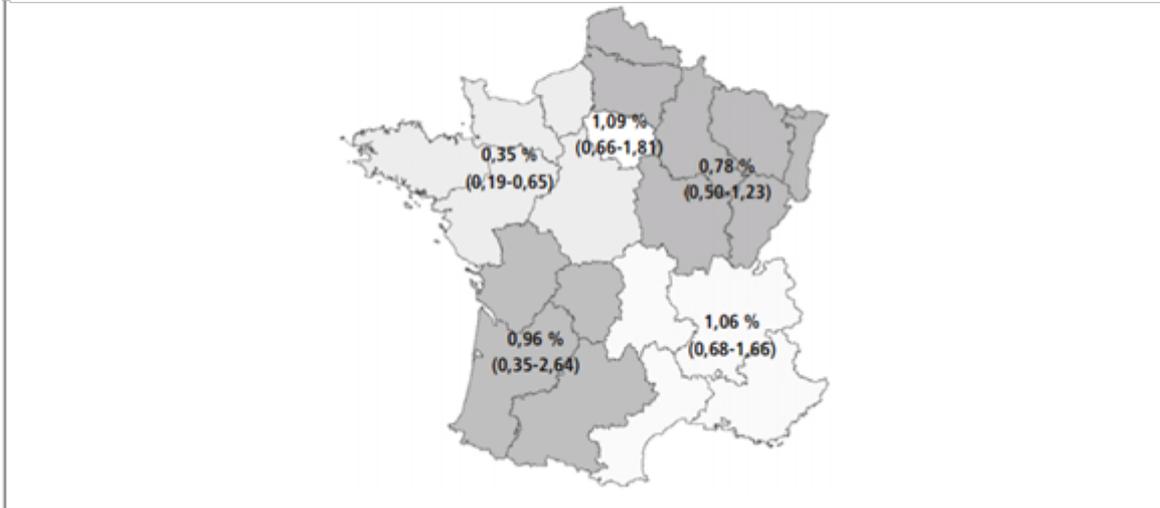


Figure 9 : estimations de la prévalence des anticorps anti-VHC par inter région de résidence pour la population de France métropolitaine âgée de 18 à 20 ans, 2003-2004. (66)

Ils ont cherché les marqueurs sériques suivant : anticorps anti-VHC et ARN-VHC. Les résultats sont des estimations concernant la population en France métropolitaine de 18 à 80 ans.

La prévalence des anticorps anti-VHC était de 0,84 %, correspondant à 367 055 personnes.

Parmi les personnes anti-VHC positif, 57 % connaissaient cette séropositivité et 65 % étaient ARN-VHC positives, estimant ainsi que 221 386 personnes avaient une hépatite C chronique.

2.5.1.2. Prévalence dans le monde

Globalement, à l'échelle mondiale, environ 170 millions de personnes sont affectées par le virus de l'hépatite C, ce qui représente 2 à 3 % de la population mondiale.

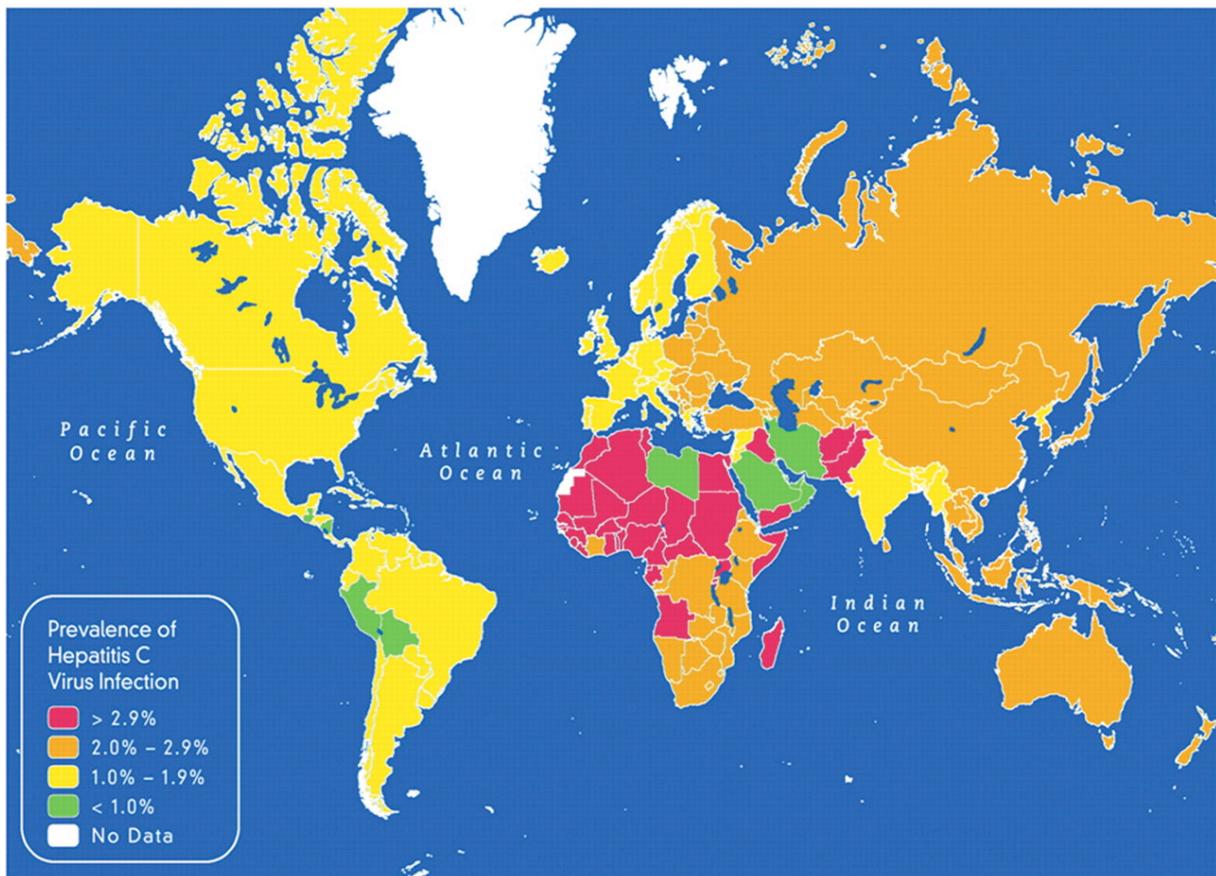


Figure 10 : prévalence mondiale de l'infection du VHC (67)

On note une forte variabilité de l'infection du VHC en fonction des pays et des régions.

2.5.2. Incidence

Déterminer l'incidence de l'infection par le VHC est difficile parce que la plupart des infections sont asymptomatiques

2.5.3. Morbidité

L'infection par le VHC représente un réel enjeu de santé publique du fait de sa morbidité : risque d'évolution vers la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire.

2.5.4. Mortalité

En 2001, une étude française estimait le taux de décès lié à l'infection par le VHC à 6,1/100 000 soit 3618 décès. (56)

2.5.5. Transmission

La contamination par le virus de l'hépatite C se fait essentiellement par voie sanguine (parentérale). Les transfusions sanguines ou de dérivés du sang, ainsi que l'injection de drogue intraveineuse sont le plus souvent en cause. (68)

La toxicomanie intraveineuse :

C'est la source majeure de contamination dans le monde, surtout dans les zones faiblement endémiques.

Le risque de contamination par aiguille souillée est plus important pour le virus de l'hépatite C que pour le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) (200 fois). La prévalence des anticorps anti-VHC chez les toxicomanes est de 60 % avec 2700 à 4400 nouveaux cas annuels d'infection chez les toxicomanes.

Cette transmission est liée au partage du matériel (seringue, récipient, filtre), mais l'usage de drogues par voie nasale est sûrement aussi un mode de contamination (partage d'une même paille).

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

La transfusion de sang ou de produits dérivés du sang :

Jusqu'en 1991, ce fut l'un des facteurs majeurs de contamination, car près de 100% des hémophiles ayant reçu des fractions coagulantes avant 1987 présentent des anticorps anti-VHC positifs. Les personnes polytransfusées, hémodialysés et transplantés d'organes sont aussi concernés.

Depuis 1991, il y a une chute du risque transfusionnel grâce aux mesures successives de dépistage des donneurs de sang, ce qui se traduit aujourd'hui avec un risque « résiduel » de l'ordre de 1 contamination pour 515 000 dons.

Le contact avec du sang :

Lorsque celui-ci est infecté, la transmission du virus peut se produire.

Tout matériel médical ou non médical pouvant être en contact avec le sang, réutilisable et mal stérilisé peut transmettre le VHC d'où l'obligation d'utiliser du matériel à usage unique.

Les actes médicaux invasifs :

Tels que l'endoscopie et l'hémodialyse surtout avant 1997. Actuellement, avec l'usage de matériel à usage unique, ce risque est éliminé.

La transmission professionnelle chez les soignants :

L'AES (accident d'exposition au sang) existe mais reste rare.

Entre 1997 et 2012, 70 séroconversions VHC ont été recensées.

Les actes effectués lors de l'AES sont le plus souvent des prélèvements sanguins, néanmoins, les injections, les activités de rangement, le nettoyage ou le transport de déchets et les poses ou déposes de perfusion sont souvent cités.

Contamination mère-enfant :

C'est à dire, transmission du VHC de la mère à l'enfant lors de l'accouchement.

Ce risque est de 5 à 6 %, mais en cas de co-infection avec le VIH il passe alors à 20 %.

L'ARN du VHC est indétectable dans le lait maternel, donc il n'y a pas de risque de transmission du virus par cette voie, mais l'allaitement reste déconseillé en cas de co-infection avec le VIH.

Voie sexuelle :

La transmission sexuelle du VHC est rare, le taux de transmission sexuelle au sein de couples hétérosexuelles est de l'ordre de 1 pour 190 000 rapports sexuels.

On peut recommander d'éviter les rapports traumatisants, ainsi que de porter un préservatif lors de rapports pendant les règles.

Cette voie de transmission a surtout été rapportée lors de rapports sexuels chez des hommes ayant des rapports avec des hommes et co-infectés par le VIH.

Transmission intrafamiliale des sujets atteints :

Ce risque est très faible et les rares cas peuvent être dus à des contacts sexuels concomitants ou le partage d'un autre mode de transmission telle la toxicomanie intraveineuse

Il est conseillé de ne pas partager certains objets de toilettes : rasoir, ciseaux à ongles, brosse à dents et matériel d'épilation.

Le risque de transmission par la salive n'existe pas.

La sérologie du virus de l'hépatite C n'est nécessaire que chez le(s) partenaire(s) sexuel(s) et les enfants nés de mère porteuse du VHC. (68)

Chapitre 2 :

Prise en charge de l'hépatite C

1. Introduction

La prise en charge de l'hépatite C est standardisée, et actualisée le plus souvent possible conjointement aux dernières recherches, études et avancées scientifiques.

En ce qui concerne la fin d'année 2015, les dernières données auxquelles se référer ont été établies en Mai 2015 à la suite d'une journée de travail de l'AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie). (69)

2. Evaluation pré-thérapeutique

2.1. Evaluation de la fibrose hépatique

- Au moment du bilan initial, toutes les causes possibles de maladies chroniques du foie doivent être recherchées. Cela peut être également dû à l'alcool, à l'hépatite B, à un syndrome métabolique, etc...
- Les médicaments pris par le patient doivent être listés, et analysés, afin d'exclure une éventuelle iatrogénie.
- La recherche d'éventuelle cirrhose doit être effectuée.
- La PBH n'est pas recommandée en cas d'hépatite virale chronique C sans comorbidité, quelque soit le résultat de la recherche de fibrose par des méthodes non-invasives.
- Si les résultats entre méthodes invasives et non-invasives ne sont pas identiques, le résultat le plus sévère doit être pris en compte.
- Si un traitement n'est pas entrepris, la recherche de fibrose doit être faite annuellement par des méthodes non-invasives.
- Si un traitement n'est pas indiqué, il est important de suivre annuellement le patient pour pouvoir entreprendre un traitement dès qu'indiqué.
- Un dépistage du CHC tous les 6 mois doit être fait chez tous ceux ayant un stade de fibrose sévère et une cirrhose.
- En cas de cirrhose, il est recommandé de rechercher d'éventuelles varices oesophagiennes par endoscopie.

2.2. Les facteurs aggravants la fibrose

Les comorbidités sont des facteurs aggravant l'évolution de la fibrose, il faut donc les évaluer lors de la prise en charge de l'hépatite C chronique (tableau 6).

Tableau 6 : rappel sur les facteurs aggravants la fibrose (d'après l'AFEF 05/2015)

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

Remarque :

- Syndrome métabolique : surpoids ou obésité, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie
- Consommation d'alcool : elle devient excessive quand elle est supérieure à 21 verres par semaine chez l'homme et 14 chez la femme, ou bien plus de 6 verres lors d'une même occasion.

2.3. Les manifestations extra-hépatiques

Les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C doivent être recherchées et prises en charge. Elles ont été énumérées lors d'une précédente partie (chapitre 1 ; 2.1.7: les manifestations extra-hépatiques).

- L'asthénie invalidante fait partie des manifestations extra-hépatiques. C'est par ailleurs le principal facteur de cause d'altération de la vie quotidienne des patients.
- La présence de manifestations extra-hépatiques n'est pas un critère lors du choix de la stratégie thérapeutique. Les traitements seront identiques.
- Il est recommandé de traiter précocement l'hépatite C, ceci permet d'augmenter les chances de disparition de ces manifestations extra-hépatiques.

2.4. Evaluation du virus

La détermination du génotype du virus du VHC est une étape indispensable avant l'initiation d'un traitement, car selon celui ci, le praticien pourra décider quel traitement sera le plus approprié.

Par ailleurs, avant la mise sous traitement, il est nécessaire de rechercher la quantité d'ARN du VHC par un test sensible, avec un résultat exprimé en UI/ml.

Remarque :

- Il ne sera pas nécessaire de surveiller la charge virale du VHC si la mise sous traitement n'est pas requise.

On peut également évaluer la sévérité de la maladie en évaluant l'état de santé du patient. Cette évaluation est faite par le patient lui-même et prend en compte sa qualité de vie physique et mentale.

3. Les indications du traitement de l'hépatite C chronique : Qui traiter ?

Les indications de traitement ainsi que les recommandations de traitement sont représentées dans le tableau ci-contre :

Tableau 7: indication des traitements de l'hépatite C chronique (d'après l'AFEF 05/2015)

Traitement antiviral	Groupe de patients
Traitement indiqué	Tous les patients ayant une hépatite chronique C
Traitement recommandé en fonction du stade de fibrose pour les patients présentant :	<ul style="list-style-type: none"> • Une fibrose modérée, sévère • Une cirrhose compensée ou décompensée
Traitement recommandé indépendamment du stade de fibrose pour les patients présentant :	<ul style="list-style-type: none"> • Une coinfection VIH • Une coinfection VHB • Un génotype 3 • Des comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique • Une indication de transplantation d'organe • Un organe transplanté • Une manifestation extra-hépatique • Une fatigue invalidante
Traitement recommandé indépendamment du stade de fibrose en raison d'un risque de transmission du VHC	<ul style="list-style-type: none"> • Les usagers actifs de drogue par voie parentérale ou nasale • Les hommes pratiquant des relations sexuelles avec des hommes • Les femmes désirant une grossesse • Les patients hémodialysés • Les patients détenus • Les patients vivant en institution • Les professionnels de santé
Ne pas traiter	Des patients avec une espérance de vie limitée à court terme

Il est très important d'intégrer à court terme, le traitement universel dans le cadre d'une prise en charge globale incluant :

- Dépistage
- Prise en charge des comorbidités
- Prévention de la recontamination.

4. Les traitements

4.1. Les médicaments de l'hépatite C chronique

Pour la prise en charge de l'infection chronique de l'hépatite C, il existe 3 principales classes de médicaments (tableaux 8 et 9) :

- Les inhibiteurs de protéases
- Les inhibiteurs de NS5A
- Les inhibiteurs de NS5B

Ces antiviraux interviennent à différentes étapes du cycle de multiplication du virus (figure 19).

Tableau 8 : classe thérapeutique et molécules actuellement utilisées dans la prise en charge de l'hépatite C chronique en 2015. (D'après l'AFEF 2015)

Classe thérapeutique	Molécules (date d'AMM)
Inhibiteurs de protéases NS3A/NS4A :	Simeprevir (05/2014) Paritaprevir/ritonavir (01/2015) Grazoprevir
Inhibiteurs de NS5A :	Daclatasvir (08/2014) Ledipasvir (11/2014) Ombitasvir (01/2015) Elbasvir
Inhibiteurs de NS5B :	
Nucléosidiques ou nucléotidiques :	Sofosbuvir (01/2014)
Non nucléosidiques :	Dasabuvir (01/2015)

Tableau 9: forme et posologies des médicaments de l'hépatite C chronique.
(D'après l'AFEF 2015)

Médicaments	Présentation	posologie
Ribavirine	Comprimés 200 ou 400mg	1000mg par jour si poids < à 75kg 1200mg par jour si poids ≥ à 75kg
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés 400mg	1 comprimé de 400mg par jour
Simeprevir (Olysio®)	Gélules 150mg	1 gélule de 150mg par jour
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés 30, 60 ou 90mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés : Sofosbuvir : 400mg Ledipasvir : 90mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés 250mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Comprimés : Paritaprevir : 75 mg Ritonavir : 50mg Ombitasvir : 12,5mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir	Comprimés : Grazoprevir : 100mg Elbasvir : 100mg	1 comprimé par jour

4.1.1. La Ribavirine

C'est le traitement qui a longtemps été la référence, en association à l'interféron pégylé alpha.

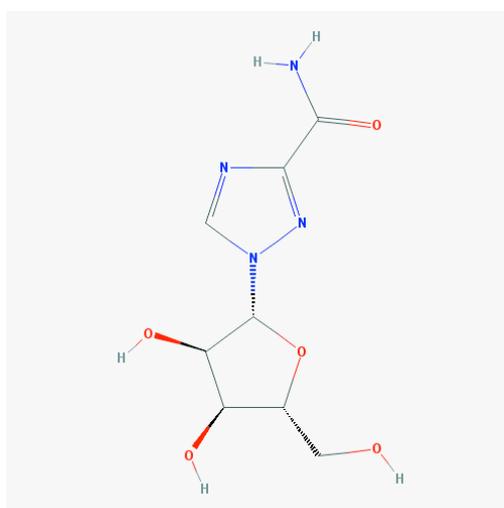


figure 11 : structure chimique de la Ribavirine(70)

○ Mécanisme d'action :

La Ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine de synthèse (figure 11), active après tri-phosphorylation intracellulaire, qui a montré in vitro son activité à l'encontre de certains virus à ADN et à ARN.

Seule, elle agit faiblement, plus sur la régularisation des transaminases que sur la diminution de la charge virale, qui elle, est présente quand il y a association à l'interféron pégylé alpha.

La Ribavirine inhibe l'inosine monophosphate deshydrogénase (IMPDH) ce qui vide le stock intracellulaire en nucléotides (GTP et dGTP). Ceci va entraîner la diminution de la réplication du génome viral.

Elle inhibe aussi l'ARN polymérase de certains virus et la synthèse protéique cellulaire. Elle perturbe donc la synthèse des protéines virales.

Il a également été observé une immunomodulation en favorisant la réponse TH1 aux dépens de la réponse TH2. (71)

○ Posologie et mode d'administration :

La Ribavirine est à administrer en 2 prises quotidiennes au moment des repas.

La posologie est fonction du poids (tableau 10).

Tableau 10: Posologies de la Ribavirine en fonction du poids du patient. (D'après Vidal fiche Rebetol®)

Poids du patient (en Kg)	Dose de Ribavirine à administrer
<65 kg	800mg/j
65-85kg	1000mg/j
85-105kg	1200mg/j
>105kg	1400mg/j

Concernant le traitement de l'hépatite C chronique, l'AFEF 2015 indique une posologie à 1000mg/j pour un patient <75kg et de 1200mg/j pour un patient ≥75kg.

○ Pharmacocinétique :

La Ribavirine est rapidement absorbée après une administration orale, son pic plasmatique est atteint en environ 1 heure et 30 minutes. Elle subit un effet de premier passage hépatique avec une biodisponibilité absolue de 40 à 65 %.

Son métabolisme se produit au niveau hépatique et comprend une phosphorylation, puis une déribosylation et enfin une hydrolyse.

Son élimination par voie rénale est très longue, avec une demi-vie égale à 298 heures. L'équilibre plasmatique est atteint au bout de 4 semaines de traitement.

- Effets indésirables :

La Ribavirine a de nombreux effets indésirables. Les plus notables et importants sont les risques d'anémie hémolytique avec une chute de l'hémoglobine en dessous de 10g/dl dans 14% des cas. Il y a également des troubles d'ordre psychique avec notamment de l'insomnie (35 %), de dépressions (29 %) parfois sévères pouvant aller jusqu'au risque suicidaire. On retrouve également des nausées dans 34 % des cas, de l'anorexie (22 %) ou bien du prurit/rash cutané (20 %). (72)

- Contre-indications et précautions d'emploi :

La ribavirine est contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement car elle est tératogène et/ou embryotoxique. C'est pourquoi il est obligatoire d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et 4 mois (femmes) ou 7 mois (hommes) après l'arrêt du traitement. Les cas d'antécédents psychiatriques très importants, interdisent l'utilisation de la Ribavirine, tout comme la drépanocytose, la thalassémie du fait de son hématotoxicité. L'utilisation de la Ribavirine est également contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de cirrhose décompensée.

- Réglementation :

On trouve la Ribavirine commercialisée sous 2 noms Copegus et Rebetol. Sa prescription est réservée aux spécialistes hospitaliers ou de ville en gastro-entérologie, hépatologie, maladies de l'appareil digestif, médecine interne ou infectiologie. Son utilisation nécessite une surveillance particulière ainsi que l'adoption d'une méthode contraceptive efficace, avec une mention annotée sur l'ordonnance de prescription de confirmant la contraception en cours.

4.1.2. L'interféron alpha pégylé

Tout comme la Ribavirine, c'est le traitement historique de l'hépatite C chronique. La pégylation de l'interféron, la fixation d'un résidu polyéthylène glycol avec l'interféron alpha, conduit à une demi-vie de l'interféron plus longue, ainsi qu'à une fréquence d'administration plus espacée.

○ Mécanisme d'action :

Les interférons alpha 2a et 2b se fixent à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire, puis déclenchent une séquence complexe de réactions intracellulaires dont notamment l'induction de certaines enzymes.

Les interférons auraient donc plusieurs fonctions : l'inhibition de la réplication virale (antivirale) dans les cellules infectées par le virus, la suppression de la prolifération cellulaire (antiproliférative) et une activité immunomodulatrice.

L'action antivirale est notamment menée par 2 phénomènes :

- Elle induit la dégradation des ARN messagers principalement viraux par l'activation de la 2'5'A digoadénylate synthétase/ARNaseL.
- Elle induit l'inhibition de la synthèse protéique par phosphorylation de son facteur d'initiation eif2 par la PKR. (73)

L'action antiproliférative est médiée par la stimulation de l'expression des antigènes de l'hôte (exemple des molécules HLA de classe 1) à la surface des cellules infectées. Ce processus facilite leur reconnaissance par le système-immunitaire (les lymphocytes T cytotoxiques). Secondement, l'INF facilite la maturation des cellules T cytotoxique et l'activation des cellules NK.

○ Posologies et mode d'administration :

L'interféron pégylé α 2a (Pégasys) et l'interféron pégylé α 2b (Viraféronpeg) s'administrent une fois par semaine par voie sous-cutanée le soir au niveau de l'abdomen ou de la cuisse. Il est important de changer de site d'administration régulièrement afin d'éviter tout risque de réaction au site d'injection, ou de nécrose. La posologie de l'interféron α 2a est de 180 μ g une fois par semaine, le dosage à 135 μ g est

réservé en cas d'effets indésirables ou chez les insuffisants rénaux. La posologie de l'interféron $\alpha 2b$ est quant à elle liée au poids : 1,5 μ g/kg/semaines. (74)

○ Pharmacocinétique :

La pégylation de l'interféron a pour but d'augmenter sa demi-vie et donc espacer les injections. En effet, sa demi-vie est globalement plus de 10 fois supérieure à celle de l'interféron non-pégylé.

○ Effets indésirables :

Les effets indésirables liés aux injections par voie sous-cutanée, de type réaction au site d'injection sont fréquents. Tout comme le syndrome pseudo-grippal suite à l'injection (fièvre, frissons, asthénie, myalgies, arthralgies).

Tout comme la Ribavirine, l'interféron pégylé peut donner des troubles psychiatriques (dépression, délires...) C'est pourquoi son association est contre-indiquée en cas d'antécédents psychiatriques.

L'interféron pégylé expose à des troubles hématologiques de type anémie, thrombopénie, neutropénie, pouvant s'associer à ceux de la Ribavirine.

Il a été également relevé des troubles visuels dont la rétinopathie (20-80 %), également de cas d'anorexie (75 %) et des troubles digestifs.

D'autres effets indésirables plus rares ont été rapportés tels que l'alopécie, des dermatites ou encore des troubles thyroïdiens. (75)

○ Contre-indications et précautions d'emplois :

Comme vu ci-dessus, les interférons sont contre-indiqués en association à la Ribavirine en cas d'antécédents psychiatriques. Les autres contre-indications sont l'insuffisance rénale, les affections cardiaques sévères, les antécédents d'épilepsie, la grossesse et l'allaitement.

Il faut utiliser avec prudence l'interféron en cas de psoriasis ou d'affections auto-immunes.

Ceci doit faire pratiquer une surveillance mensuelle, comprenant, une NFS, un bilan hépatique, cardiaque et thyroïdien, ainsi que l'évaluation de la tolérance.

○ Réglementation :

L'interféron est soumis à une prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie et médecine interne. Son renouvellement est possible par tout médecin.

4.1.3. Le Sofosbuvir - Sovaldi®

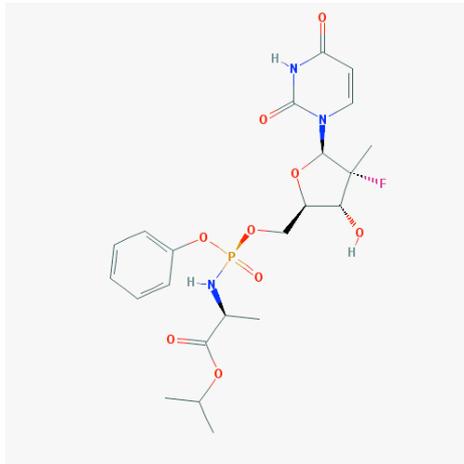


figure 12 : structure chimique du Sofosbuvir(76)

○ Mécanisme d'action :

C'est un antiviral d'action directe. Il inhibe l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC de façon pan-génotypique.

C'est une pro-drogue nucléotidique (figure 12), son métabolite actif, est incorporé dans l'ARN viral par la polymérase virale NS5B et agit comme un terminateur de chaîne.

○ Posologie et mode d'administration :

Le sofosbuvir s'utilise à la posologie de 400 mg/jour avec de la nourriture pendant 12 à 24 semaines.

Il ne faut ni écraser, ni croquer le comprimé.

Modalités en cas d'oubli de prise:

- oubli < 18h à la prise habituelle du médicament : prendre le comprimé oublié et l'autre à l'heure prévue
- Oubli > 18h : ne prendre que le comprimé suivant. Ne pas doubler la dose suivante.

- Pharmacocinétique :

Le pic plasmatique de Sofosbuvir est atteint entre 0,5 et 2 heures. C'est pourquoi, en cas de vomissement, on recommandera de renouveler la prise si le vomissement a eu lieu dans les 2 heures suivant la prise de Sofosbuvir.

Le métabolite actif du Sofosbuvir est formé dans les hépatocytes.

L'élimination du Sofosbuvir est essentiellement urinaire puis fécale.

- Effets indésirables :

Les effets indésirables du Sovaldi sont ceux des médicaments qui lui sont associés sans en augmenter la fréquence ou la sévérité. En effet, ce médicament a tout d'abord été utilisé avec de la Ribavirine ou une association Ribavirine + interféron PEG. Dans ce cas, il a été essentiellement observé de la fatigue, des maux de têtes, de la nausée ou de l'insomnie.

- Contre-indications et précautions d'emplois :

Le sofosbuvir est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou aux excipients.

Le sofosbuvir est un substrat du transporteur de médicaments P-gp, les médicaments puissants inducteurs de la P-gp dans l'intestin peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, ce qui réduit son effet thérapeutique. C'est le cas pour le Modafinil, la Carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, l'oxcarbamazépine, la rifabutine, la rifampicine, la rifabentine et le millepertuis.

En cas de traitement antiarythmique, l'amiodarone ne doit être utilisée qu'en dernier recours dans les associations Sofosbuvir avec Simeprevir, Daclatasvir ou Ledipasvir, à cause de risques de bradycardie excessifs.

Concernant la grossesse, l'allaitement et la fertilité, aucune donnée n'existe à ce jour, son utilisation n'est pas recommandée.

- Réglementation :

Le Sofosbuvir est un médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie. (77)

4.1.4. Le Simeprevir - Olysio®

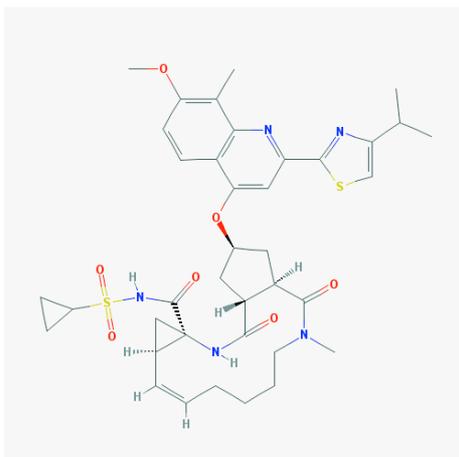


figure 13 : structure chimique du Simeprevir(78)

○ Mécanisme d'action :

Le Simeprévir est un inhibiteur spécifique de la sérine protéase NS3/4A du VHC, qui est essentielle pour la réplication virale (figure 13). L'intérêt de bloquer l'activité de cette protéase est double, car son inhibition entraîne d'une part l'arrêt de la multiplication virale mais également des effets délétères du VHC au niveau de certaines fonctions de l'immunité innée. (79)

○ Posologie et mode d'administration :

La dose de Simeprevir recommandée est de 150mg par jour, à prendre avec de la nourriture, pendant 12 à 24 semaines. Ce traitement ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Il convient de ne pas écraser la gélule.

Modalités en cas d'oubli de dose :

- Oubli < à 12 heures : prendre la gélule oubliée dès que possible, et ne pas décaler la prise suivante.
- Oubli > à 12 heures : sauter la prise de la gélule oubliée, et prendre à l'heure habituelle la gélule suivant.

○ Pharmacocinétique :

L'absorption de Simeprevir est augmentée par la prise de nourriture. Le Simeprevir est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99,9 %), surtout à l'albumine. Le Simeprevir est métabolisé par les CYP 3A4 au niveau hépatique. Son élimination est biliaire.

- Effets indésirables :

Il a été observé lors de la co-administration avec de la Ribavirine et l'interféron pégylé, une augmentation des cas de réaction de photosensibilité, de rash cutanée, de dyspnée ou bien d'hyperbilirubinémie. Ces effets indésirables sont également présents lors du traitement par Ribavirine et IFN-PEG mais leur fréquence semblerait moins importante.

- Contre-indications et précautions d'emplois :

Outre une Hypersensibilité au principe actif ou aux excipients, l'association du Simeprevir avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée car les inhibiteurs exposent à une sur-concentration de Simeprevir, et les inducteurs, à l'inverse avec une baisse d'efficacité du Simeprevir.

Les médicaments contre-indiqués avec le Simeprevir sont les anti-convulsivants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phénytoïne), certains antibiotiques (rifmapiçine, rifabutine, rifapentine), les anti-fongiques (itraconazole, ketoconazole, posaconazole, fluconazole, voriconazole), la dexaméthasone systémique, le cisapride, et de nombreux antirétroviraux. Des ajustements de doses sont nécessaires avec certains anti-arythmiques, c'est notamment le cas avec l'Amiodarone (et plus encore en association avec le Sofosbuvir), la warfarine, les inhibiteurs des canaux calciques, les inhibiteurs de HMG Co-A réductase et les anxiolytiques. L'administration de Simeprevir avec la ciclosporine est déconseillée car elle induit une augmentation du taux plasmatique du Simeprevir. (80)

- Réglementation :

Le Siméprevir est un médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastroentérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

4.1.5. Le Daclatasvir - Daklinza®

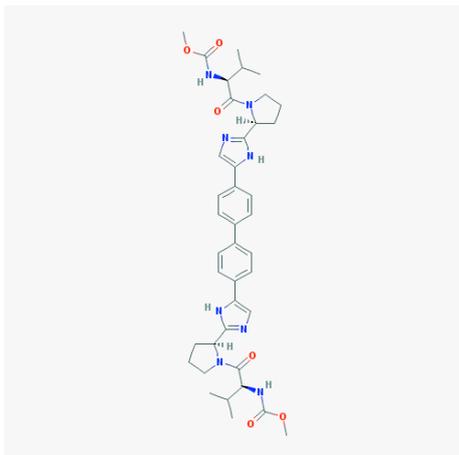


figure 14 : Structure chimique du Daclatasvir(81)

○ Mécanisme d'action :

Le Daclatasvir est un inhibiteur de la protéine non structurale NS5A qui est un composant essentiel du complexe de réplication du VHC (figure 14). Le Daclatasvir inhibe ainsi la réplication de l'ARN viral ainsi que l'assemblage des virions.

○ Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée de Daclatasvir est de 60mg par jour pendant 12 à 24 semaines, à prendre avec ou sans nourriture. Il convient de ne pas écraser ou croquer le comprimé en raison d'un goût désagréable de la molécule.

Modalités en cas d'oubli de dose :

- Oubli < 20h : prendre le comprimé oublié dès que possible et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Oubli >20h : ne pas prendre le comprimé oublié, mais seulement le comprimé suivant à l'heure habituelle.

○ Pharmacocinétique :

Le Daclatasvir est éliminé à 90 % par voie fécale, et à moins de 10 % par voie urinaire. C'est un inhibiteur et substrat des P-gp et par ailleurs un substrat des CYP3A4.

○ Effets indésirables :

Les effets indésirables observés en association avec la Ribavirine et le PEG-IFN sont les mêmes qu'en l'absence de Daclatasvir, sans en modifier la fréquence ou la gravité.

En association au Sofosbuvir, les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, des céphalées ou bien de la nausée.

○ Contre-indications et précautions d'emplois :

Outre l'hypersensibilité au principe actif ou aux excipients l'association de Daclatasvir avec les médicaments puissants inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp (diminuant alors la concentration de Daclatasvir) est contre-indiquée (médicaments vus ci-dessus avec le Simeprevir).

La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg/j en association avec un puissant inhibiteur du CYP3A4 tel que la clarithromycine, la telithromycine, l'érythromycine, le ketoconazole, l'itraconazole, le posaconazole ou bien encore le voriconazole.

Par ailleurs, l'utilisation concomitante de Daclatasvir, de Sofosbuvir et d'Amiodarone ne doit se faire qu'en dernier recours.

○ Réglementation :

Le Daclatasvir est un médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie. (82)

4.1.6. Ledipasvir ; association Ledipasvir + Sofosbuvir – Harvoni®

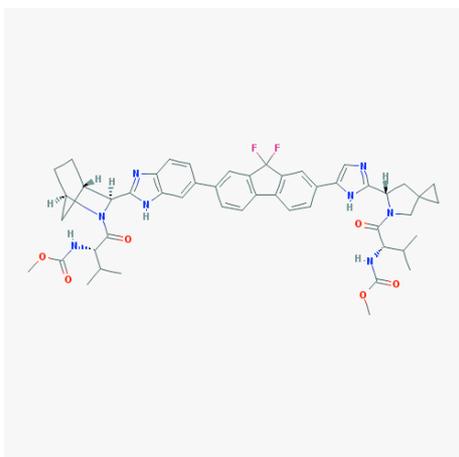


figure 15 : structure chimique du Ledipasvir(83)

○ Mécanisme d'action :

Le Ledipasvir est un inhibiteur de la protéine non structurale NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC (figure 15).

○ Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée de Ledipasvir est de 90 mg par jour, associé à 400 mg de Sofosbuvir, pendant 12 à 24 semaines avec ou sans nourriture. Il convient d'avaler en

entier le comprimé en raison d'un goût désagréable d'un principe actif si on le croque ou l'écrase.

Modalités en cas d'oubli de dose :

- Oubli < 18 heures : prendre le comprimé dès que possible puis la dose suivante à l'heure habituelle.
- Oubli > 18 heures : sauter la prise oubliée, et continuer sur la prise suivante à l'heure habituelle.

○ Pharmacocinétique :

L'absorption du Ledipasvir est augmentée par la prise alimentaire (tout comme celle du Sofosbuvir) avec un pic plasmatique obtenu en 4 heures (c'est pourquoi il sera recommandé de reprendre un comprimé qu'en cas de vomissement survenu dans les 5 heures suivant la prise du médicament). Le Ledipasvir est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99,9 %). Les transporteurs de l'association Ledipasvir, Sofosbuvir sont les P-gp. Son élimination se fait par voie biliaire.

○ Effets indésirables :

Les effets indésirables observés le plus fréquemment sont l'asthénie et les céphalées. En cas de traitement concomitant par Ribavirine, les effets indésirables sont ceux habituellement observés avec la Ribavirine sans en changer la fréquence ni la gravité.

○ Contre-indications et précautions d'emplois :

Outre l'hypersensibilité aux principes actifs ou aux excipients, Harvoni® est contre indiqué en cas d'association à de puissants inducteurs des P-gp (Anticonvulsivants...). Au contraire, les inhibiteurs des P-gp ont peu de retentissements cliniques. Il faut être prudent avec les substrats des P-gp tel que le Dabigatran ou la Digoxine, qui peuvent voir leur concentration augmenter par Harvoni®. Il est à noter également que l'association à la Rosuvastatine et quelques autres statines sont à éviter en raison d'augmentation de concentration de ces statines et de leurs potentiels effets indésirables.

Par ailleurs, une augmentation de pH diminue l'exposition à Harvoni®, il convient dans ce cas de ne jamais prendre avant le comprimé d'Harvoni® un anti-H2 ou un IPP.

Par ailleurs, l'association avec l'Amiodarone doit être évitée autant que possible, en raison du risque de Bradycardie.

○ Réglementation :

Harvoni® est un médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie. (84)

4.1.7. Le Dasabuvir – Exviera®

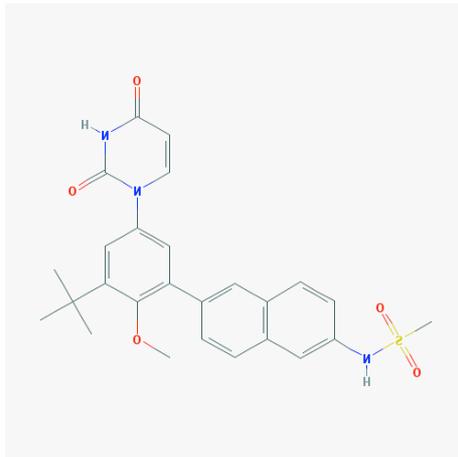


figure 16 : structure chimique du Dasabuvir(85)

○ Mécanisme d'action :

Le Dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase ARN-dépendante (NS5B) du VHC, qui est indispensable à la réplication du génome viral (figure 16).

○ Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée de Dasabuvir est de 250 mg 2 fois par jour (matin et soir) pendant 12 à 24 semaines, avec de la nourriture. Ce médicament ne doit pas être utilisé en monothérapie. Il convient de rappeler que ce comprimé doit être avalé entier (ne pas mâcher, casser ou dissoudre).

Modalités en cas d'oubli de prise :

- Oubli < 6 heures : prendre le comprimé oublié et poursuivre la prise suivante à heure habituelle
- Oubli > 6 heures : ne pas prendre le comprimé oublié, mais seulement la prise suivante à heure habituelle.

- Pharmacocinétique :

L'alimentation augmente l'absorption du Dasabuvir. Le Dasabuvir est très fortement lié aux protéines plasmatiques. Le dasabuvir est principalement métabolisé par le CYP 2C8. Le Dasabuvir et ses métabolites sont principalement éliminés par voie biliaire et fécale.

- Effets indésirables :

Les effets secondaires les plus souvent rencontrés dans le cadre de son association à Viekirax® sont de la fatigue et des nausées.

- Contre-indications et précautions d'emplois :

Outre l'hypersensibilité au produit, Exviera® est contre indiqué avec l'éthinylestradiol tel que la plupart des contraceptifs oraux car Exviera® diminue possiblement l'efficacité de la contraception. Exviera® est également contre indiqué avec les puissants inducteurs enzymatiques car ils peuvent diminuer l'efficacité du traitement. A l'inverse, il ne faut pas non plus l'utiliser avec les puissants inhibiteurs enzymatiques car les concentrations peuvent dans ce cas être trop importantes.

Par ailleurs Exviera® est utilisé en association avec le Viekirax®, se reporter ci-dessous à la partie concernant le Viekirax® pour des informations concernant les interactions médicamenteuses potentielles pour l'Exviera® et le Viekirax®.

- Réglementation :

Le Dasabuvir est un médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie. (86)

4.1.8. L'association Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir - Viekirax®

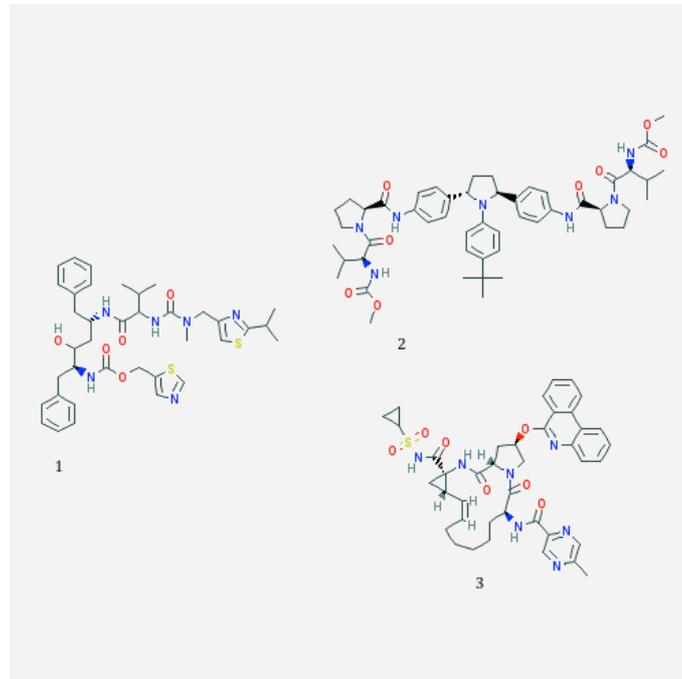


figure 17 : structure chimique du Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir.(87)

1 : Ritonavir

2 : Ombitasvir

3 : Paritaprevir

○ Mécanisme d'action :

Ritonavir (figure 17) : Le Ritonavir n'agit pas contre le VHC, c'est un inhibiteur du CYP3A4. Il augmente l'exposition au Paritaprevir qui est substrat du CYP3A4.

Paritaprevir (figure 17) : Le paritaprevir est un inhibiteur des protéases NS3 et NS4A du VHC nécessaires au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC, et à la réplication virale.

Ombitasvir (figure 17) : L'Ombitasvir est un inhibiteur de la protéase NS5A du VHC, nécessaire à la réplication virale.

○ Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée pour le Viekirax® est de deux comprimés une fois par jour à prendre avec de la nourriture pendant 12 à 24 semaines.

Viekirax® doit être utilisé en association, jamais en monothérapie.

Il est important de rappeler que les comprimés doivent être avalés entiers, dans les mâcher, casser ou dissoudre.

Modalités en cas d'oubli de dose :

- Oubli < 12 heures : prendre le comprimé oublié et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle
- Oubli > 12 heures : ne pas prendre le comprimé oublié, prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle.

○ Pharmacocinétique :

L'absorption du Paritaprevir, Ritonavir et Ombitasvir est augmentée par la nourriture.

Ces 3 molécules sont très fortement liées aux protéines plasmatiques.

Le Paritaprevir est principalement métabolisé par le CYP3A4, tout comme le Ritonavir qui est lui même inhibiteur du CYP3A4. C'est pourquoi on parle de Paritaprevir « boosté » par le Ritonavir. L'Ombitasvir subit une hydrolyse puis une oxydation.

L'élimination de ces molécules se fait par voie urinaire et fécale.

○ Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans l'association Viekirax® en association au Dasabuvir et à la Ribavirine sont l'asthénie et la nausée.

○ Contre-indications et précautions d'emploi :

Outre l'hypersensibilité aux principes actifs ou excipients, Viekirax® est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-C), avec les médicaments contenant de l'éthinylestradiol tel que les contraceptifs.

Par ailleurs, on a vu que le Ritonavir était un puissant inhibiteur du CYP3A4, Viekirax® va être contre-indiqué avec les médicaments qui sont substrats du CYP3A4 et dont le surdosage entraîne un risque, c'est le cas avec : l'alfuzosine, l'amiodarone, l'astémizole, la terféndine, le cisapride, la colchicine chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique, les dérivés ergotés, l'acide fusidique, la lovastatine, la simvastatine, l'atorvastatine, le midazolam oral, le triazolam, le pimozide, la quétiapine, laquinidine, le salmétérol, le sildénafil (dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), le ticagrélor.

Il en va de même avec les inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A4 qui peuvent diminuer ou augmenter fortement les concentrations de Viekirax®.

○ Réglementation :

Viekirax® est un médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie. (88)

4.1.9. Grazoprevir + Elbasvir

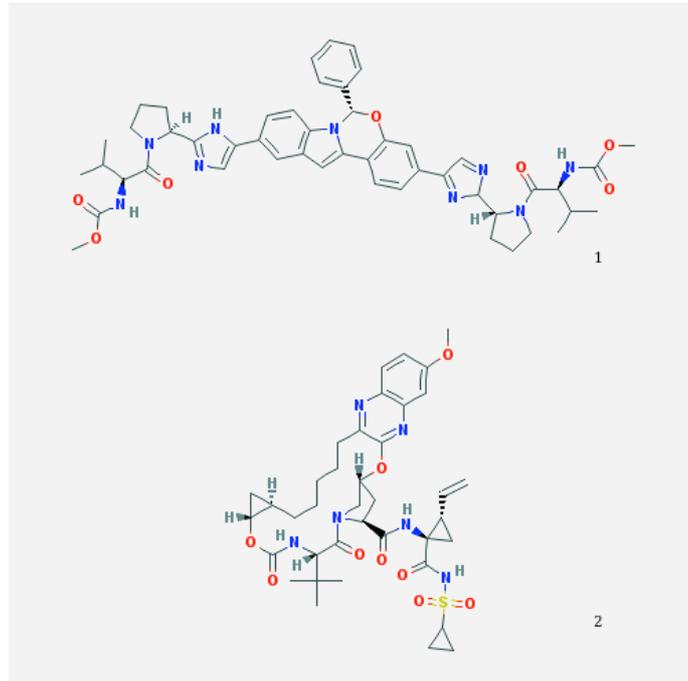


Figure 18 : structure chimique du Grazoprevir + Elbasvir(89)

1 : Elbasvir, 2 : Grazoprevir

C'est la dernière combinaison de traitement à être utilisée dans la prise en charge de l'hépatite C chronique. Il n'y a pas encore de RCP pour ces molécules.

Le Grazoprevir est un inhibiteur des protéases NS3/NS4A et l'Elbasvir inhibe lui la protéase NS5A (figure 18).

Les posologies sont de 50 mg par jour pour l'Elbasvir et de 50 mg par jour également pour le Grazoprevir en cas de cirrhose, sinon 100 mg par jour de Grazoprevir à prendre pendant 12 semaines.

Les effets indésirables les plus observés sont des céphalées, de la nausée ou de l'asthénie. (90)

Mécanisme d'action des médicaments du VHC

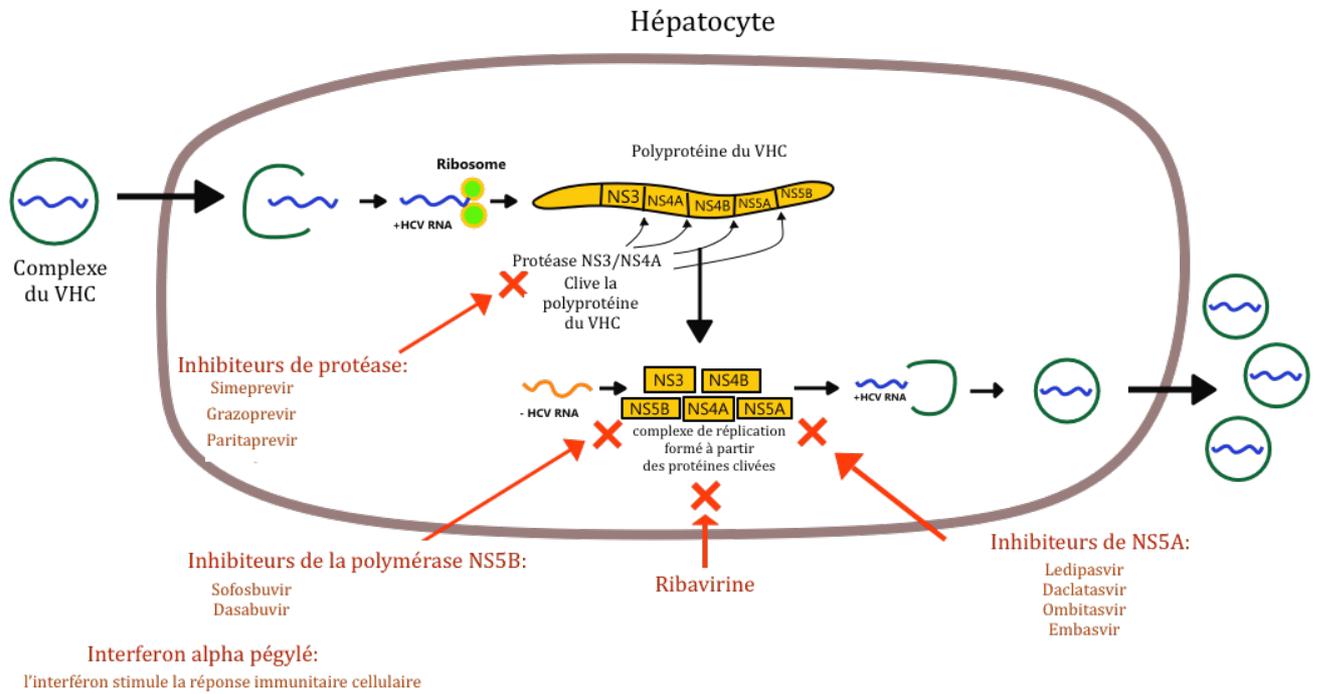


Figure 19 : illustration des différents mécanismes d'action des médicaments utilisés dans le VHC.

4.2. Les traitements selon le génotype du VHC

4.2.1. Génotype 1

Tableau 11 : proposition des différents schémas thérapeutiques pour le Génotype 1. (69)

Génotype 1	Traitement	Durée
Génotype 1 non cirrhotique		
Naïfs	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b)	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12 semaines
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV (G1a)	12 semaines
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12 semaines
	Grazoprevir + Elbasvir	12 semaines
Prétraités	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b*)	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12 semaines
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV (G1a*)	12 semaines
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b*)	12 semaines
	Grazoprevir + Elbasvir	12 semaines
Génotype 1 avec cirrhose compensée		
Naïfs	Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24 semaines
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV	12 semaines
	Grazoprevir + Elbasvir + RBV	12 semaines
Prétraités	Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24 semaines
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV (G1a*)	24 semaines
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV (G1b*)	12 semaines
	Grazoprevir + Elbasvir + RBV	12 semaines
Génotype 1 avec cirrhose décompensée Child B		
Naïfs et prétraités	Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24 semaines

Prétraités : ayant reçu un traitement avec PEG-IFN + RBV +/- IP de 1^{ère} Génération

* Patient en échec de traitement à base de PEG-IFN + RBV

- L'étude randomisée Optimist-1 suggère une durée de traitement de 12 semaines pour le traitement par Simeprevir + Sofosbuvir associé à une Réponse Virologique Soutenue (RVS) de 97 %(91).

- Dans la cohorte HEPATHER, le traitement Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirine 12 ou 24 semaines a obtenu une RVS de 100 % pour les non cirrhotiques, et chez les cirrhotiques, une RVS de 82 %, 97 %, 100 % et 98 % respectivement chez les patients traités 12 semaines sans et avec Ribavirine et 24 semaines sans et avec Ribavirine(92).
- Les études ION-1 et ION-2 évaluent le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir chez les naïfs et les prétraités. ION-1 conclue une RVS globale de 97 % avec ce traitement (93). ION-2 (patients prétraités), met en évidence des RVS supérieurs à 94 % dans chacun de ses 4 bras randomisés (12 semaines : avec ou sans Ribavirine ; 24 semaines : avec ou sans Ribavirine)(94).
- Le traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir a été étudié dans l'étude SAPPHERE-1 et a obtenu une RVS supérieure à 95 % (naïfs et prétraités)(95). Les études PEARL-III et IV concluent sur des RVS de respectivement 99 % pour PEARL-III et 97 % avec de la Ribavirine versus 90 % sans Ribavirine pour PEARL-IV(96).
- Le traitement Grazoprevir + Elbasvir a été étudié avec une étude randomisée, et présente des RVS chez les patients naïfs de 90 et 97 % respectivement pour un traitement de 12 semaines sans et avec Ribavirine et de respectivement 97 et 94 % pour un traitement de 18 semaines sans ou avec Ribavirine. Chez les patients prétraités, la RVS est de 95 % sans influence de la Ribavirine ou de l'état de cirrhose(97).

4.2.2. Génotype 2

Tableau 12 : proposition des différents schémas thérapeutiques pour le Génotype 2 (D'après l'AFEF 05/2015)

Génotype 2	Traitement	Durée
Pas de cirrhose		
Naïfs	Sofosbuvir + RBV	12 semaines
Prétraités	Sofosbuvir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semaines
Cirrhose compensée		
Naïfs	Sofosbuvir + RBV	12 semaines
Prétraités	Sofosbuvir + RBV	24 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semaines
Cirrhose décompensée		
Naïfs et prétraités	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semaines

- Concernant les naïfs de traitement, l'association Sofosbuvir + Ribavirine a été étudiée dans l'étude FISSION, la RVS obtenue a été de 95 %, avec une RVS meilleure pour les non-cirrhotique 97 % versus 83 %(98). L'étude TARGET a comparé le traitement entre Naïfs et prétraités avec une RVS de 97 % et 100 % respectivement(99).
- Une étude ouverte a obtenu une RVS de 92 % chez des malades naïfs traités par Sofosbuvir + Daclatasvir(100).

4.2.3. Génotype 3

Tableau 13 : proposition des différents schémas thérapeutiques pour le Génotype 3 (D'après l'AFEF 05/2015)

Génotype 3	Traitement	Durée
Pas de cirrhose		
Naïfs et prétraités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semaines
Cirrhose compensée		
Naïfs et prétraités	Sofosbuvir + IFN-PEG + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV	24 semaines
Cirrhose décompensée		
Naïfs et prétraités	Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV	24 semaines

- L'association Sofosbuvir + Daclatasvir a été étudiée dans l'étude ALLY-3, les résultats sont une RVS de 97 % chez les patients naïfs non cirrhotiques, 58 % chez les naïfs cirrhotiques, 94 % chez les patients prétraités non cirrhotiques, et 69 % chez les prétraités cirrhotiques(101). Dans l'étude en vue de l'autorisation d'ATU chez les cirrhotiques, la RVS4 (RVS à la quatrième semaine après l'arrêt du traitement) passe de 76 % à 88 % entre un traitement de 12 semaines et 24 semaines(102).
- L'ajout de l'interféron dans le traitement Sofosbuvir + Ribavirine a été étudié chez 181 patients, avec une RVS de 93 % versus 71 % et 84 % sans interféron pour 16 et 24 semaines de traitement(103).

4.2.4. Génotype 4

Tableau 14 : proposition des différents schémas thérapeutiques pour le Génotype 4 (D'après l'AFEF 05/2015)

Génotype 4	Traitement	Durée
Pas de cirrhose		
Naïfs et prétraités	Sofosbuvir + Simeprevir	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12 semaines
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + RBV	12 semaines
Naïfs	Grazoprevir + Elbasvir	12 semaines
Cirrhose compensée		
Naïfs et prétraités	Sofosbuvir + Simeprevir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Simeprevir	24 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV	12 semaines
Cirrhose décompensée		
Naïfs et prétraités	Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV	24 semaines

- Dans la cohorte HEPATHER, l'association Sofosbuvir + Simeprevir a donné une RVS à 100 % quelque soit l'état de cirrhose dès lors qu'il y a ajout de Ribavirine versus 90 % (104). C'est également le cas pour l'association Sofosbuvir + Daclatasvir avec ou sans la Ribavirine.
- L'association Sofosbuvir + Ledipasvir a obtenu une RVS de 93 % dans une étude française (105).
- L'association Paritaprevir/r + Ombitasvir obtient une RVS de 91 % sans Ribavirine versus 100 % avec Ribavirine quelque soit l'état de cirrhose (106).
- Grazoprevir + Elbasvir obtient une RVS de 100 % quelque soit l'état de la cirrhose (107).

4.2.5. Génotypes 5 et 6

Tableau 15 : proposition des différents schémas thérapeutiques pour le Génotype 5 et 6 (D'après l'AFEF 05/2015)

Génotype 5 et 6	Traitement	Durée
Pas de cirrhose		
Naïfs et prétraités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12 semaines
Cirrhose compensée		
Naïfs et prétraités	Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24 semaines

L'association Sofosbuvir + Ledipasvir a obtenu une RVS moyenne de 95 % pour un traitement de 12 semaines(105).

5. Le suivi de traitement

Il est recommandé de suivre le traitement de façon régulière et ce à raison de consultation ou de séance d'éducation thérapeutique toutes les 4 semaines minimum. Ceci afin de promouvoir l'observance du traitement et de prendre en charge d'éventuels effets indésirables ou interactions médicamenteuses.

Il est important de réaliser un hémogramme, une créatinémie, une clairance calculée de la créatinine et des tests de la fonction hépatiques, au début du traitement (à l'initiation) et à 4 semaines de traitement.

Par la suite, la fréquence des examens doit être évaluée en fonction du stade clinique. Exemple : en cas de fibrose avancée, toutes les 4 semaines pendant le traitement.

Remarque : en cas de traitement par la Ribavirine, l'hémogramme est très important.

L'efficacité thérapeutique est évaluée par la mesure répétée de la charge virale avec des tests basés sur la PCR en temps réel. Il est préférable d'utiliser le même test pour assurer une cohérence des résultats dans le temps (utile quand la charge virale se situe au niveau du seuil de quantification/détection). En évaluant la charge virale toutes les 4

semaines pendant le traitement, l'observance et de l'efficacité thérapeutique sont optimisées. Il est recommandé au minimum, une quantification de la charge virale au bout de 4 semaines de traitement et à la fin.

5.1. Les règles d'arrêt de traitement

Il y a 2 cas conduisant à l'arrêt du traitement :

- Une augmentation des transaminases supérieures à 10 fois la normale.
- Une augmentation des transaminases inférieures à 10 fois la normale accompagnée de fatigue, nausée, vomissement ou ictère, ou une augmentation de la concentration de la bilirubine, des phosphatases alcalines ou une baisse du taux de prothrombine.

5.2. Le suivi après l'arrêt du traitement

En fin de traitement, afin de différencier un échappement virologique d'une rechute virologique post-thérapeutique, il faut réaliser une quantification de la charge virale. Chez les patients avec une charge virale indétectable à la fin du traitement, le risque de rechute virologique est très faible (< 10 %).

Il est nécessaire de mesurer la charge virale 12 et 48 semaines après l'arrêt du traitement, cela permet de s'assurer de l'élimination complète du VHC.

En l'absence d'anomalie au niveau du bilan hépatique et/ou en l'absence de facteur de risque d'exposition virale, la recherche d'ARN viral n'est plus nécessaire. A contrario, il faudra s'assurer de la non re-contamination de façon annuelle. Cela est notamment le cas pour les usagers de drogue ou les hommes avec des rapports sexuels avec d'autres hommes.

Après l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS), l'activité des lésions hépatiques liées au VHC s'estompe, la surveillance de la charge virale doit se poursuivre en cas de facteur de risque d'hépatopathie métabolique et/ou alcoolique.

En cas de fibrose sévère ou de cirrhose, il est recommandé de pratiquer un dépistage du CHC par échographie abdominale tous les 6 mois.

Il n'est pas nécessaire de prolonger la durée d'un traitement en cas de détection de la charge virale de façon non quantifiable ou en présence de faible charge virale en fin de traitement. Ce n'est pas prédictif d'un échec thérapeutique.

6. Les populations particulières

6.1. La coinfection VHB

La coinfection avec le VHB doit être systématiquement recherchée (si VHB positif, rechercher VHD) chez tous les patients atteints du VHC.

Le traitement du VHC se fera indépendamment du stade de fibrose car chez les coinfectés, l'évolution de l'hépatopathie est beaucoup plus rapide.

Chez les porteurs inactifs du VHB, la réplication du VHB doit être suivie pendant et après le traitement de l'hépatite C. Une réactivation virale B parfois associée à l'éradication virale C se produit, ce qui permettra un dépistage et un traitement précoce de la réactivation du VHB.

6.2. La coinfection VIH

Une recherche du VIH doit être pratiquée chez tous les patients atteints du VHC du fait de moyens de transmissions en commun.

Il y a un risque augmenté chez les co-infectés VIH-VHC d'une évolution plus rapide de la fibrose hépatique, c'est pourquoi, cette population doit être traitée indifféremment du stade de fibrose.

Les stratégies thérapeutiques possibles et efficaces vont être proposées sous forme d'un tableau selon les différents génotypes (Tableau 16).

Tableau 16 : Stratégie de traitement des patients coinfectés VHC-VIH :

Génotype 1				
	Naïfs	Pré-traités PEG-IFN + RBV +/- 1 ^{ère} G	Traitement	Durée
Option 1	✓	✓	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semaines
Option 2	✓	✓	Sofosbuvir + Ledipasvir	12 semaines
Option 3	✓	✓	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV	12 semaines
Option 4	✓		Grazoprevir + Elbasvir	12 semaines
Génotype 2				
Option 1			Sofosbuvir + RBV	12-24 semaines
Option 2			Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semaines
Génotype 3				
Option 1			Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semaines
Génotype 4				
Option 1			Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semaines
Option 2			Sofosbuvir + Ledipasvir	12 semaines

Les différentes options thérapeutiques en fonction du génotype, ont été étudiées lors de plusieurs travaux.

Génotype 1

- Dans l'étude randomisée ALLY-2, la RVS obtenue pour le traitement Sofosbuvir + Daclatasvir est de 96 % et 98 % (patients naïfs et prétraités)(100).
- L'étude ION-4 a évalué l'efficacité du traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir, il en ressort une RVS à 96 %(108).
- L'association Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine obtient une RVS à 94 % pour les patients naïfs et à 91 % pour les patients prétraités(95).
- Le traitement par Grazoprevir + Elbasvir obtient une RVS à 95 %(109).

Génotype 2 :

- L'étude PHOTON-1 et 2 a évalué le traitement par Sofosbuvir + Ribavirine et il obtient une RVS à 89 % pour un traitement conduit en 12 semaines et 90 % pour 24 semaines(110).

- Pour le traitement Sofosbuvir + Daclatasvir, toujours dans ALLY-2, on note une RVS à 100 %(100).

Génotype 3 :

- Toujours dans l'étude ALLY-2, on apprend que la RVS obtenue par ce schéma thérapeutique est de 100 %(100).
- Ce résultat est identique dans l'observatoire mené pour l'ATU du Daclatasvir dans la prise en charge des patients coinfectés VHC - VIH.

Génotype 4 :

- Le traitement Sofosbuvir + Daclatasvir a également été analysé dans l'observatoire pour l'ATU du Daclatasvir, avec une RVS à 91 %.
- Le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir obtient une RVS à 100 % dans l'étude ION-4(108).

6.3. Les insuffisants rénaux sévères ou les hémodialysés

L'infection par le VHC est souvent présente chez les hémodialysés. L'infection virale augmente le risque de mortalité.

Différentes situations sont à distinguer en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale. Tant que celle-ci est modérée, (clairance de la créatinine $>30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) il n'y a pas d'ajustement de doses à réaliser. En cas d'insuffisance rénale sévère ($>30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) il faudra recueillir un avis d'expert, pour permettre une optimisation de la stratégie thérapeutique.

Le traitement de l'hépatite C est recommandé chez tous les patients hémodialysés avec ou sans projet de transplantation rénale car après une transplantation rénale, les lésions hépatiques vont plus facilement évoluées du fait de l'immunosuppression.

Il faut privilégier les traitements sans Ribavirine du fait de possible anémie, ou alors l'utiliser à des posologies plus faible.

Un tout nouveau traitement mis à disposition va être particulièrement intéressant pour les patients du génotype 1 avec une clairance de la créatinine $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, il s'agit du Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines.

6.4. Les transplantés d'organes

Le traitement est recommandé chez tous les malades transplantés d'organe, quel que soit le stade de fibrose hépatique car par exemple chez les transplantés rénaux, la vitesse de progression de la fibrose est plus élevée.

Les choix thérapeutiques vont être identiques chez les transplantés ou non, mais ils doivent tenir compte des potentielles interactions médicamenteuses entre les immunosuppresseurs et le traitement antiviral. Cela entraînera une surveillance plus étroite du dosage des immunosuppresseurs.

Il est seulement contre indiqué d'utiliser l'interféron pégylé chez les transplantés d'organes en raison d'un risque de rejet chez le transplanté rénale, ou bien chez les transplantés cardiaques pour cause de cardiotoxicité.

6.5. Les hémoglobinopathies et l'hémophilie

Dans cette population, les schémas thérapeutiques vont être identiques aux schémas destinés à la population générale.

Cependant, les traitements sans Ribavirine sont privilégiés car elle est contre-indiquée, tout comme l'interféron pégylé en raison du risque d'anémie chez les patients avec hémoglobinopathie.

6.6. Le personnel soignant

Le traitement de tout personnel soignant est recommandé et ceux, indépendamment du stade de la fibrose hépatique. Cela permet d'éviter les risques de contamination des patients.

Cette transmission de la maladie représente 1,8 %.

6.7. Les enfants et adolescents

La contamination la plus fréquemment observée pour l'enfant, est la contamination mère-enfant au moment de la naissance.

D'évolution la plus souvent bénigne (guérison spontanée) chez l'enfant en absence de comorbidités, il n'y a jamais d'urgence à initier un traitement antiviral.

Le suivi habituel est annuel et comprend la surveillance des transaminases et un examen clinique.

Il est recommandé d'attendre l'adolescence voire l'âge adulte pour débiter un traitement contre l'hépatite C en cas d'absence de fibrose hépatique modérée ou en cas d'absence d'évolution de la maladie.

La prévention comprend :

- La vaccination (hépatites virales A et B)
- D'informer sur le risque lié à la consommation d'alcool
- D'informer sur les modes de contamination
- D'informer sur les moyens de prévention

On traitera l'adolescent avec une fibrose au moins modérée, avec un agent antiviral d'action directe.

6.8. La grossesse

Il est déconseillé d'utiliser la Ribavirine chez les femmes enceintes ainsi que dans les 6 mois suivant l'arrêt de la Ribavirine. Dans la pratique, on ne traite pas de femme enceinte par la Ribavirine.

Avant la mise sous traitement par Ribavirine les femmes doivent faire un test de grossesse et utiliser une méthode de contraception efficace. C'est également le cas si leur partenaire masculin reçoit un traitement à base de Ribavirine (jusqu'à 6 mois après l'arrêt).

Concernant les Antiviraux d'action Directe (AAD), il n'y a pas de données pour leur utilisation chez la femme enceinte, ils ne sont donc pas recommandés.

6.9. Les usagers de drogues

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses significatives entre les traitements substitutifs et les traitements de l'hépatite C nécessitant une contre indication.

Pour réduire le réservoir viral, il est recommandé de traiter tous les usagers de drogues par voies nasales et parentérales. En effet, une étude a été menée près du métro de Chicago, il en ressort qu'en traitant 1% de cette population, la réduction de la prévalence locale atteint 20 % sur 20ans (111).

Le traitement doit être inscrit dans une démarche globale de prise en charge incluant:

- Réduction de la consommation excessive d'alcool
- Accompagnement social
- ...

Le choix du traitement est le même que dans la population générale. Il est quand même recommandé d'utiliser des traitements sans interférons : plus simples, de durée de prescription plus courte, mieux tolérés, et plus efficaces.

Après avoir obtenue une réponse virologique soutenue (RVS), il faut informer du risque de réinfection, et il est recommandé de leur faire bénéficier d'une recherche annuelle d'ARN viral C.

6.10. Les détenus

Le dépistage de l'hépatite C est recommandé tous les ans chez toutes les personnes détenues car la prévalence du virus y est plus importante que dans la population générale.

Afin de réduire le réservoir viral, il est important de traiter tous les détenus et de ne pas interrompre le traitement même s'il y a changement de prison/de maison/ou de sortie.

Les schémas thérapeutiques sont identiques à la population générale, en privilégiant toutefois, les traitements sans interférons, plus simples d'utilisation et de durée plus courte.

7. L'Hépatite Aiguë

En cas de suspicion d'hépatite aiguë, la recherche d'ARN viral doit faire partie du bilan initial.

Durant l'infection aiguë du VHC, il est recommandé d'éviter des médicaments hépatotoxiques et la consommation d'alcool. Ainsi, il est également recommandé d'être vigilant sur le plan de la transmission du VHC.

En cas d'usage concomitant de drogue, il est nécessaire de présenter le patient auprès d'une équipe d'addictologie.

Ce qui plaide en faveur de la mise sous traitement des patients atteints d'hépatite C aiguë va être:

- une réponse virologique soutenue élevée grâce à un traitement très efficace entraînant peu d'effets indésirables
- une diminution du risque de transmission
- La prévention de l'installation d'une infection chronique en rapport à ses conséquences (fibrose hépatique...)
- La prévention du retentissement psychologique de l'infection chronique

La prise en charge médicamenteuse de l'hépatite aiguë va nécessiter tout d'abord d'évaluer la charge virale et le génotype afin de décider de la mise sous traitement, et de choisir le traitement adéquat.

Compte tenu de la fenêtre sérologique et de la possible guérison spontanée, le traitement va être recommandé à partir de la 24ème semaine suivant la date supposée de contamination en cas de charge virale toujours détectable.

Les patients traités doivent être accompagnés, et sensibilisés au risque de transmission.

Les schémas thérapeutiques sont identiques à l'infection chronique du VHC.

Chapitre 3 :
Impact de la cinétique de la
décroissance virale sous
antiviraux directs chez les
transplantés hépatique au CHU de
Rennes

J'ai été amené au cours de ma thèse à suivre la cohorte ANRS CO-23 CUPILT, pour étudier les cinétiques de décroissance virale chez les transplantés hépatiques sous antiviraux directs au CHU de Rennes, CHU faisant partie de ce programme.

1. La cohorte ANRS CO 23 : CUPILT

L'ANRS CO 23 CUPILT est un observatoire des patients transplantés hépatiques présentant une récurrence virale C traités par un agent antiviral direct. Elle a débuté en octobre 2013 et a pour principal objectif d'évaluer l'efficacité (la Réponse Virologique Soutenue à 12 semaines après la fin du traitement) des antiviraux d'action directe chez les patients transplantés hépatiques ayant une récurrence virale C chronique active. Secondairement, cette étude a pour objectif de décrire la réponse virologique du VHC en cours et à la fin du traitement. Elle a également pour objectif d'évaluer la tolérance de ces nouvelles molécules sur cette population, d'évaluer l'influence du traitement immunosuppresseur sur la réponse virologique, d'étudier les interactions médicamenteuses possibles de ces nouveaux traitements, d'établir des facteurs prédictifs de l'échec au traitement et de la résistance virale. La méthodologie de cette cohorte est l'étude observationnelle multicentrique avec la constitution d'une collection biologique, avec recueil de données cliniques et biologiques des patients transplantés hépatiques ayant une hépatite C chronique active et traités par un agent antiviral direct avec ou sans association au interféron pégylé et/ou Ribavirine.

Les critères d'inclusions dans cette cohorte sont les suivants :

1. Âge \geq 18 ans.
2. transplanté hépatique.
3. infecté par le VHC avant la transplantation.
4. présentant une récurrence virale C (quel que soit le génotype) avec un ARN du VHC détectable avant l'inclusion.
5. devant recevoir ou recevant une thérapie antivirale par un agent antiviral direct ou ayant déjà terminé le traitement mais toujours en cours de suivi (dans la limite de 48 semaines après la fin du traitement).

2. Objectif de mon étude concernant la cohorte ANRS C023

Nous avons étudié les paramètres initiaux des patients ainsi que l'évolution de leur charge virale au cours du traitement. Cette étude vise à déterminer d'une part des facteurs influençant la décroissance de la charge virale et d'autre part, de déterminer l'impact de la cinétique de la charge virale.

3. Patients et méthode

Cette étude de terrain a été réalisée à partir de paramètres collectés dans les dossiers médicaux chez 33 patients infectés par le VHC pour établir une base de données. Il s'agissait de patients suivis dans le service d'hépatologie du CHU de Rennes ayant subi une transplantation hépatique. Ils étaient tous inclus dans la cohorte CUPILT.

3.1. Paramètres épidémiologiques

Les données récoltées ont été l'âge, le sexe du patient, son poids et sa taille, sa charge virale à l'instauration du traitement par antiviral direct, la présence ou non d'une coinfection VIH et VHB. Au sujet de la transplantation hépatique, la date de l'intervention a été recueillie.

3.2. Paramètres thérapeutiques

Le type d'immunosuppression a également été rapporté, à savoir la Ciclosporine, le Tacrolimus, le MMF ou l'Everolimus. Il a fallu déterminer si les patients étaient naïfs ou non de traitement pour le VHC et en cas de traitement antérieur, connaître sa nature. Les données relatives au traitement par AAD sont la nature de l'AAD, l'association ou non à la Ribavirine, la date de début de traitement ainsi que la date de fin de traitement.

3.3. Paramètres virologiques

La caractérisation du virus a été réalisée en collectant les informations sur son génotype.

3.4. Paramètres hépatiques

Les données du bilan hépatique comprennent le dernier stade de fibrose connu, une mesure des ASAT, ALAT, PAL, GGT, TP, bilirubine totale et conjuguée pour déterminer une éventuelle cholestase hépatique définie selon les critères suivants : PAL supérieures à 100UI/l, G-GT supérieures à 150UI/l, bilirubine conjuguée élevée. (112)

3.5. Méthode d'analyse

Les charges virales ont été mesurées à S0 (semaine), S1, S2, S4, S8, S12 afin d'établir des courbes de décroissance de charge virale et d'estimer la vitesse de décroissance de la charge virale.

Pour mesurer l'efficacité de traitement, les RVS déterminées à la semaine 4 (RVS 4), RVS 12, RVS 24 et RVS 48 ont été mesurées. Le terme RVS est employé quand l'ARN du VHC devenue indétectable, ce qui est définie par une mesure de l'ARN du VHC par PCR en temps réel avec une méthode sensible avec un seuil de détection à 12UI/ml.

Les facteurs pouvant influencer la RVS ont été calculés par la méthode des Odds ratio avec l'application medcal.

Les courbes de suivi de la charge virale ont été dessinées avec le logiciel excel.

Arguments expliquant ce choix de population :

Il s'agit d'une population très importante en terme de traitement, car ils ont déjà subi une transplantation hépatique, et parfois même un précédent traitement.

Les études prouvent que le rejet de greffe hépatique est quasi constant, et son apparition variable dans le temps, tout comme la réinfection du greffon. (113)

C'est pourquoi les nouveaux traitements sont particulièrement attendus pour cette population afin d'éradiquer la réinfection systématique du greffon et donc d'améliorer la survie post-greffe.

4. Caractéristiques et description de la population générale

La composition globale de l'étude était majoritairement des hommes (78,8 %) et l'âge moyen était de 58,8 ans (tableau 17). La charge virale moyenne au début du traitement par antiviraux directs était de 6,44 logUI/ml. L'indication majoritaire de transplantation hépatique était le CHC (54,5%) avec un délai moyen entre la TH et le traitement par AAD de 85 mois. Les patients étaient principalement de génotype 1 (84,8 %).

Tableau 17 : caractéristiques générales des patients inclus dans l'étude

n=33		
Age (moyenne +/- écart type) (mini-maxi)	58,82 ans +/- 6,83 46-72	
Homme	78,8 %	
CV moyenne	6,44 log +/- 0,68 4,79-7,68	
Durée entre TH et AAD (mois)	84,9 mois +/- 72,72 3,3-321	
Motif TH	CHC (54,5 %) n=18	Cirrhose (45,5 %) n= 15
Co-infection VIH	9,1 %	
Co-infection VHB	6,1 %	
<u>Génotype :</u>		
1	84,8 % n=28	Génotype 1a n=15 ; 1b n=11 ; non précisé n=2
2		
3	3 %	
inconnue	9 %	
	3 %	

La moitié des patients présentaient une fibrose de score F3/F4 (tableau 18). La plupart des paramètres de biologie hépatique ont tous une valeur bien supérieure à la normale.

Tableau 18 : Caractéristiques hépatiques des patients inclus dans l'étude.

n=33		
<u>Fibrose :</u>		
Inconnue	9,1 %	
F0	3 %	
F1	9,1 %	
F2	27,3 %	
F3	15,1 %	
F4	36,4 %	
Asat (UI/L) (moyenne +/- écart type) (mini-maxi)	103,9 +/- 116,82 19-514	
Valeur usuelle	<35UI/ml	
Alat (UI/L)	91,1 +/- 72,79 9-306	
Valeurs usuelles	Homme <45	Femme <34
PAL (UI/L)	128,5 +/- 66,75 53-299	
Valeurs usuelles	35-100 UI/L	
G-GT (UI/L)	222,6 +/- 243,06 16-970	
Valeurs usuelles	Homme <55	Femme <38
TP	89% +/- 22,14 33-129	
Valeur usuelle	70-130%	
Bilirubine totale (umol/l)	28,5 +/- 48,53 5-259	
Valeur usuelle	<17	
Bilirubine conjuguée (umol/l)	15,8 +/- 32,24 2-163	
Valeur usuelle	0	
Hépatite cholestatique	39,4 %	

Environ 80 % des patients ont déjà reçu un traitement antérieur (tableau 19).
Le MMF est l'immunosuppresseur le plus utilisé parmi ces patients.

Tableau 19 : Paramètres médicamenteux des patients inclus dans l'étude.

n=33	
<u>Immunosuppression :</u>	
Ciclosporine	20
Tacrolimus	17
MMF	24
Everolimus	1
Naïfs	18,2 %

5. Les différents schémas thérapeutiques

Parmi les 33 patients de l'étude, 18 ont reçu un traitement avec de la Ribavirine, en association avec du Sofosbuvir seul ou avec en plus du Daclatasvir ou du Ledipasvir (tableau 20).

Tableau 20 : Les différents traitements des patients

Traitement	%	n=
Sofosbuvir + Ribavirine (=traitement 1)	9,1 %	n=3
Sofosbuvire + Daclatasvir (=traitement 2)	30,3 %	n=10
Sofosbuvire + Daclatasvir + Ribavirine (=traitement 2*)	39,4 %	n=13
Sofosbuvir + Simeprevir (=traitement 3)	3 %	n=1
Sofosbuvir + Ledipasvir (=traitement 4)	15,1 %	n=5
Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine (=traitement 4*)	6,1 %	n=2

* les traitements du tableau 22 ne tiennent pas compte de l'utilisation de la Ribavirine, mais détaille cette utilisation de Ribavirine de façon à part.

6. Réponse au traitement

Le délai moyen pour qu'une charge virale devienne indétectable était de l'ordre de 12 semaines (tableau 21).

Tableau 21 : étude de la virémie au cours du traitement

Virémie			n total
Délai moyen de négativisation (jours) (moyenne +/- écart type) (mini-maxi)	86,8 jours +/- 46,5 20-197		
Virémie négative fin traitement	100 %	n=32	32
Rechute	3,1 %	n=1	32
RVS 4	96,8 %	n=30	31
RVS 12	96,8 %	n=30	31
RVS 24	96 %	n=24	25
RVS 48	92,8 %	n=13	14

Tous les patients suivis jusqu'à la fin de leur traitement avaient obtenu une charge virale indétectable à la fin du traitement. Un seul patient a rechuté (figure 20).

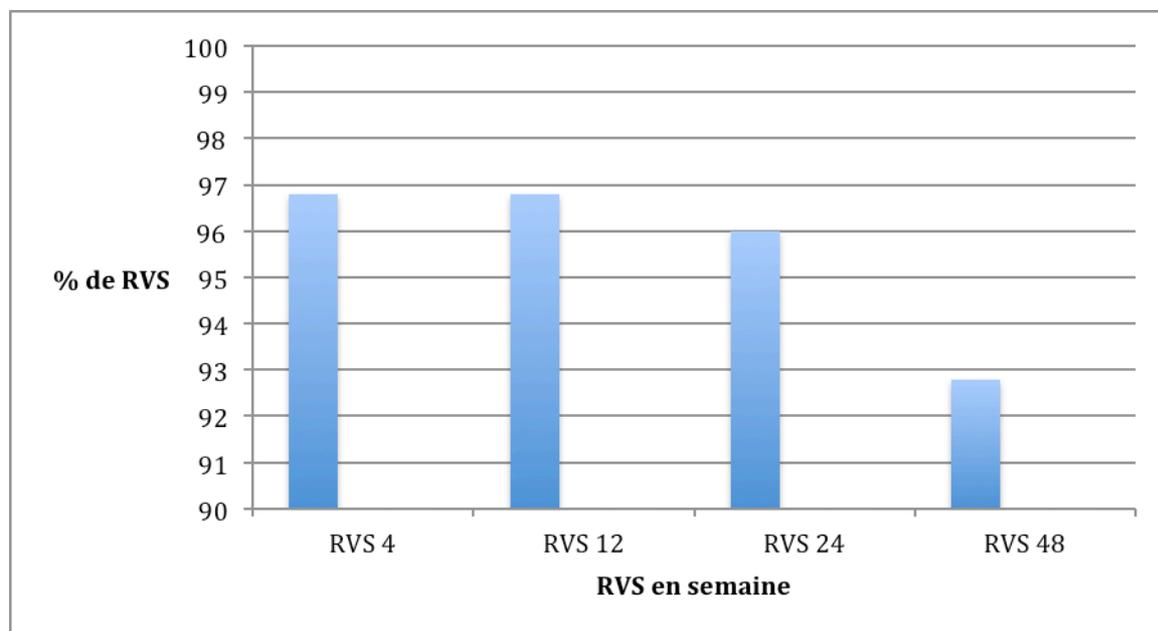


Figure 20 : synthèse des taux de réponse virologique soutenue obtenues

7. Etude des facteurs de risques d'une cinétique de décroissance virale lente

Les différents paramètres sont présentés statistiquement dans le tableau 22. N est définie par le nombre de patient présentant le facteur testé.

Tableau 22 : Facteurs associés à une décroissance lente.

Paramètre	Facteur associé à une S4 lente ARN > 15UI/ml		
	n=	OR (IC95)	p
Age > 60 ans	14	0,154 (0,03-0,73)	0,0181
Homme	25	3,75 (0,60-23,25)	0,1557
BMI > 25	28	0,55 (0,12-2,47)	0,4331
CV élevée	16	6,60 (1,40-31,05)	0,0169
Fibrose > F2	17	0,35 (0,08-1,48)	0,1542
ASAT >70	14	0,48 (0,12-1,98)	0,3075
ALAT >90	11	1,58 (0,22-11,36)	0,6476
G-GT > 150	16	1,28 (0,32-5,17)	0,7233
Hépatite cholestatique	13	1,78 (0,42-7,47)	0,4320
Prétraités	27	5,82 (0,57-59,32)	0,1371
Motif CHC	18	0,44 (0,11-1,87)	0,2681
Ciclosporine à l'inclusion	18	0,75 (0,18-3,06)	0,6882
Tacrolimus à l'inclusion	14	0,80 (0,20-3,25)	0,7549
MMF à l'inclusion	20	3,71 (0,82-16,84)	0,0889
Génotype 1a	15	5,04 (1,11-22,97)	0,0365
Génotype 1b	11	0,35 (0,07-1,59)	0,1754
Génotype 2	1 seul cas		
Génotype 3	3	0,41 (0,03-5,00)	0,4817
Traitement 1	3	0,41 (0,03-5,00)	0,4817
Traitement 2	22	1,20 (0,27-5,36)	0,8113
Traitement 4	7	1,23 (0,23-6,67)	0,8097
Ribavirine	17	0,98 (0,24-3,96)	0,9823

Une cinétique rapide était définie par une charge virale $< 15\text{UI/ml}$ à la semaine 4. Une cinétique lente était définie par une charge virale $>15\text{UI/ml}$ à la semaine 4.

Observation :

On définit qu'un paramètre augmente le risque de survenue d'un événement lorsqu'il y a un OR supérieur à 2.

Il y a 5 paramètres faisant augmenter le risque de survenue d'une cinétique de décroissance lente :

- Le sexe masculin : risque augmenté d'un facteur 3,75.
- La charge virale élevée à l'inclusion : risque augmenté d'un facteur 6,6.
- Le fait d'être prétraité (avoir déjà reçu un traitement qui n'a pas fonctionné): risque augmenté d'un facteur 5,82.
- MMF à l'inclusion : risque augmenté d'un facteur 3,71.
- L'appartenance au génotype 1a : risque augmenté d'un facteur 5,04.

7.1. La cinétique virale en fonction du sexe.

Les femmes ont une décroissance plus rapide de la charge virale, puisqu'à la semaine 4 elles ont une charge virale inférieure à $1,08 \log$ tandis que les hommes ont leur charge virale à ce niveau à la semaine 8.

Les 2 sexes ont une charge virale qui devient indétectable à la semaine 12.

Sur la figure 21, les femmes présentent une décroissance plus rapide que les hommes, mais leur charge virale respective devient négative au même moment.

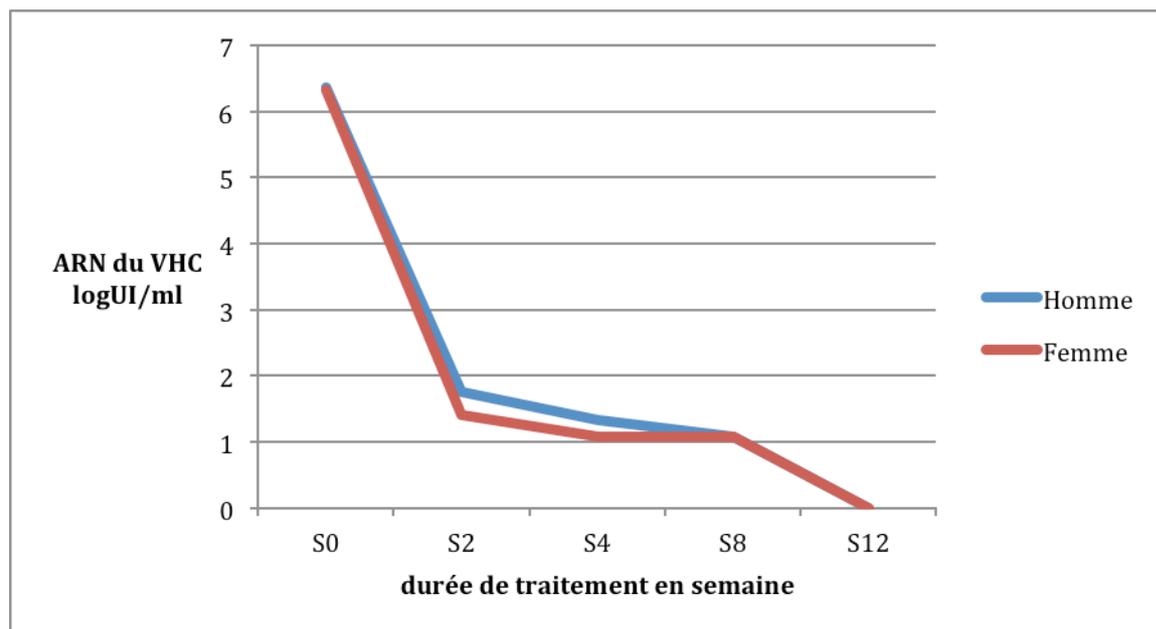


Figure 21 : représentation des courbes de cinétique virale chez les hommes et les femmes.

Analyse statistique :

On observe chez les hommes 3,75 fois plus de risque de développer une cinétique de décroissance virale lente que pour les femmes (tableau 23). Dans la population des hommes (n=25) cette multiplication du risque a 95 % de chance de se situer entre 0,60 et 23,25. Une multiplication du risque inférieure à « 1 » signifie que ce facteur est « protecteur » vis à vis du risque. Une multiplication du risque égale à « 1 » signifie que le facteur est nul vis à vis du risque. Une multiplication du risque supérieure à « 1 » signifie que le facteur favorise le risque. On a une probabilité de se tromper de l'ordre de 15,57 % ($p=0,1557$) en affirmant que le sexe masculin est un facteur de risque pour la décroissance lente de la charge virale.

Statistiquement, on ne peut pas conclure que c'est un facteur de risque car l'intervalle de confiance (IC 95) contient la valeur « 1 » et a donc un risque d'erreur trop important.

Tableau 23 : calcul d'odds ratio chez les hommes pour une cinétique virale lente.

Paramètre	n=	OR IC95	p
Homme	25	3,75 (0,60-23,25)	0,1557

7.2. La cinétique virale en fonction de la charge virale à l'inclusion

Le groupe bleu (population dont la charge virale est inférieure à la médiane à l'inclusion) a une charge virale inférieure à 1,08 à la quatrième semaine, contre la huitième semaine pour le groupe vert (population dont la charge virale est supérieure à la médiane à l'inclusion) (figure 22).

Le groupe bleu, a une charge virale indétectable à la huitième semaine, alors que le groupe vert est à ce niveau à la douzième semaine.

Cette courbe démontre que la charge virale à l'inclusion joue un rôle sur la décroissance virale, car plus elle est élevée (courbe verte), moins la vitesse de décroissance est importante. Au contraire, moins la charge virale est importante (courbe bleue), plus la vitesse de décroissance est importante. De plus, plus la charge virale à l'inclusion est élevée, plus il faut de temps pour qu'elle devienne indétectable.

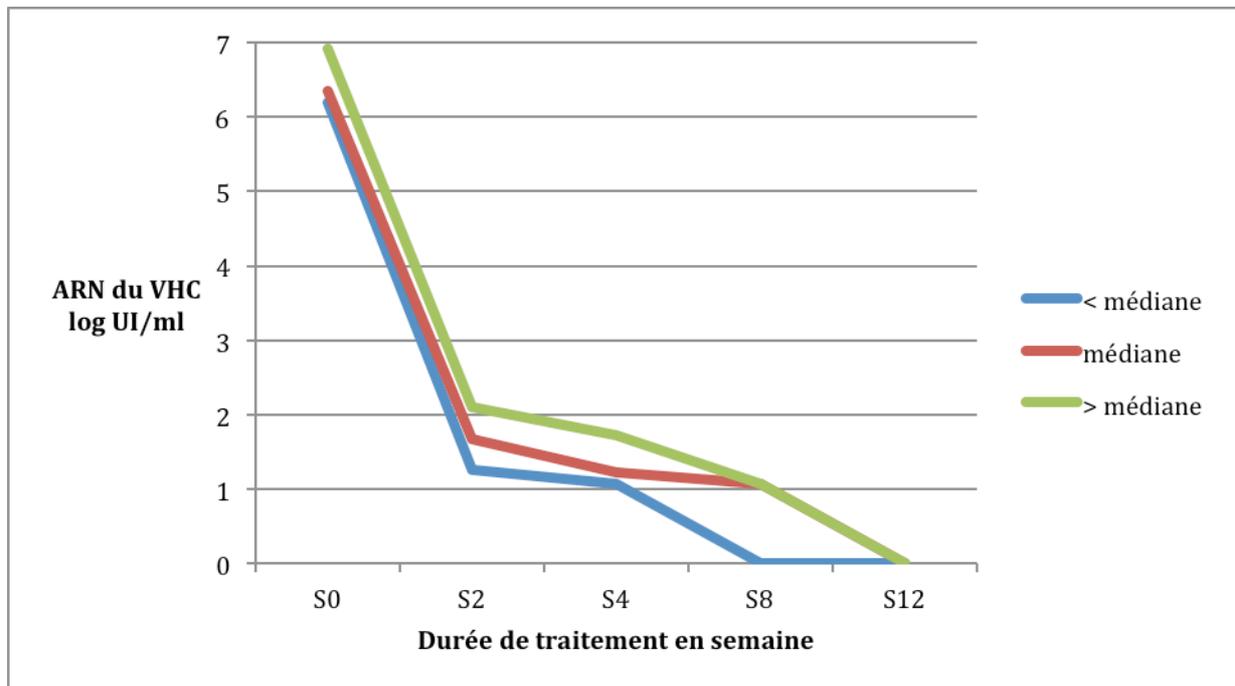


Figure 22 : représentation des courbes de cinétique virale en fonction de la charge virale à l'inclusion.

Analyse statistique :

On observe chez les patients avec une charge virale élevée à l'inclusion, 6,60 fois plus de risque de développer une cinétique de décroissance virale lente que pour le groupe avec une charge virale inférieure à la médiane (tableau 24). Dans cette population (n=16) cette multiplication du risque a 95 % de chance de se situer entre 1,40 et 31,05.

On a une probabilité de se tromper de l'ordre de 1,69 % ($p=0,0169$) en affirmant qu'une charge virale élevée est un facteur de risque pour la décroissance lente de la charge virale.

La charge virale élevée à l'inclusion est donc un facteur de risque de décroissance virale lente.

Tableau 24 : Calcul d'odds ratio pour une cinétique de décroissance de charge virale lente chez les patients avec une charge virale élevée à l'inclusion.

Paramètre	n=	OR IC95	p
CV élevée	16	6,60 (1,40-31,05)	0,0169

7.3. La cinétique virale chez les prétraités

Les patients naïfs de traitement ont une charge virale inférieure à 1,08 au bout de quatre semaines de traitement, alors que les patients prétraités atteignent ce niveau au bout de 8 semaines (figure 23).

Les patients naïfs de traitement ont une charge virale indétectable au bout de huit semaines de traitement alors que pour les patients prétraités il faut douze semaines de traitement pour que la charge virale devienne indétectable.

Les données de la figure 23 montrent que les naïfs de traitement ont une décroissance virale plus rapide, et ont une charge virale indétectable plus rapidement comparé aux patients prétraités.

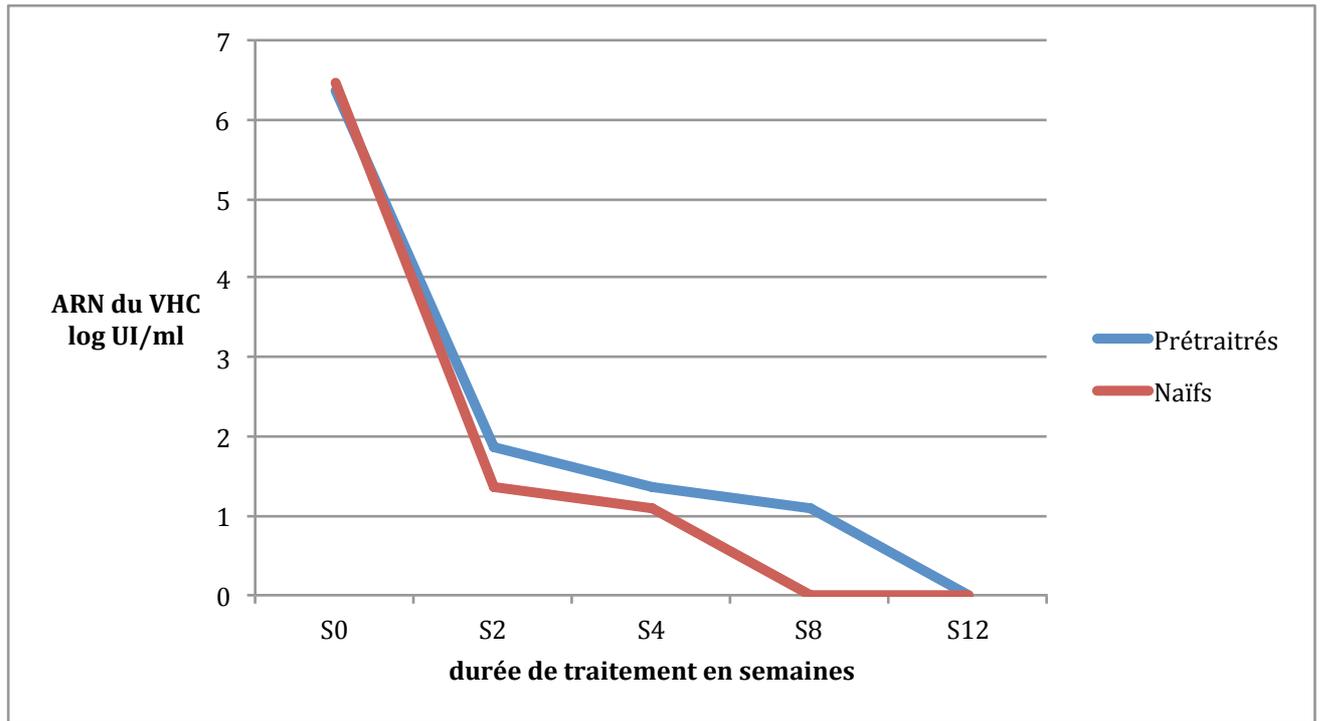


Figure 23 : représentation des courbes de cinétique virale chez les prétraités et les naïfs de traitement

Analyse statistique :

On observe chez les patients prétraités, 5,82 fois plus de risque de développer une cinétique de décroissance virale lente que pour les patients naïfs (tableau 25). Dans cette population (n=27) cette multiplication du risque a 95 % de chance de se situer entre 0,57 et 59,32. On a une probabilité de se tromper de l'ordre de 13,71 % (p=0,1371) en affirmant que le fait d'être prétraité est un facteur de risque pour la décroissance lente de la charge virale.

Statistiquement, on ne peut pas conclure que c'est un facteur de risque car l'intervalle de confiance (IC 95) contient la valeur « 1 », et a donc un risque d'erreur trop important.

Tableau 25 : Calcul d'Odds ratio pour une cinétique de décroissance virale lente chez les prétraités.

Paramètre	n=	OR IC95	p
Les prétraités	27	5,82 (0,57-59,32)	0,1371

7.4. La cinétique virale en fonction de l'immunosuppression à l'inclusion

Les patients qui n'ont pas reçu de MMF ont une charge virale inférieure à 1,08 au bout de quatre semaines de traitement versus huit semaines pour ceux qui en ont reçu (figure 24).

Les patients qui n'ont pas reçu de MMF ont une charge virale indétectable au bout de huit semaines versus douze semaines pour ceux qui en ont reçu.

Sur le graphique, le groupe de patients ayant reçu du MMF a une décroissance virale plus lente et un délai de négativation de la charge virale plus lent que les patients n'ayant pas reçu de MMF.

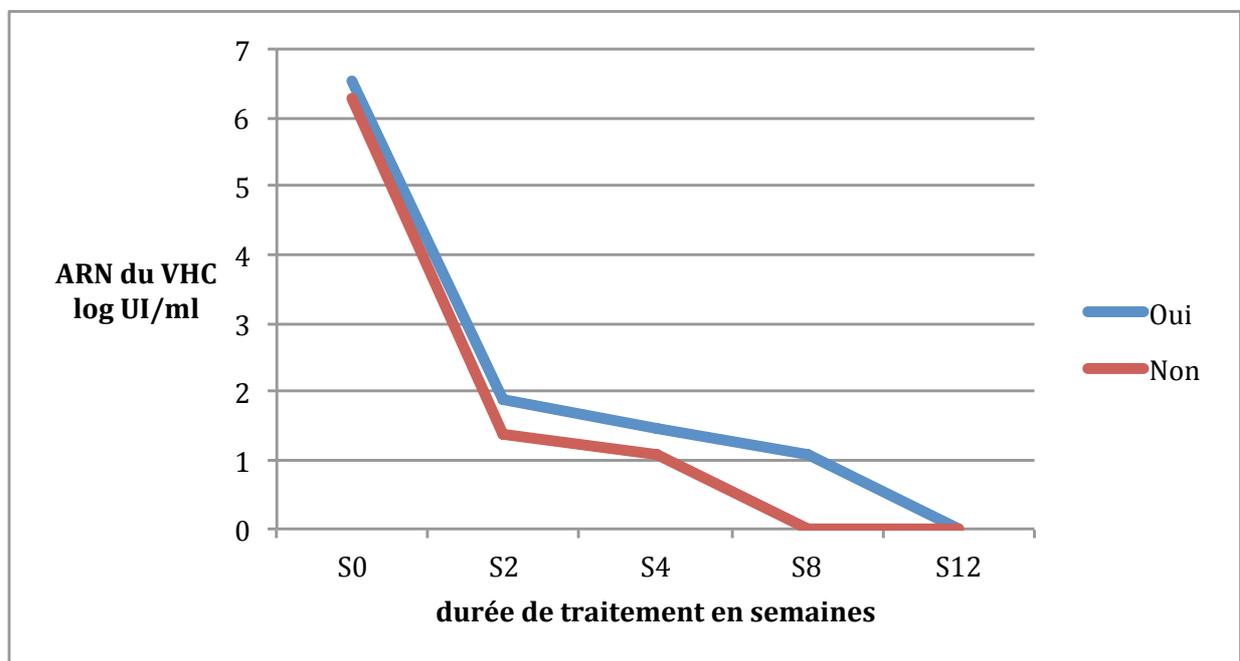


Figure 24 : représentation des courbes de la cinétique virale chez les patients ayant ou non reçu du MMF comme immunosuppresseur.

Analyse statistique :

On observe chez les patients ayant reçu du MMF à l'inclusion, 3,71 fois plus de risque de développer une cinétique de décroissance virale lente que pour les patients sans MMF (tableau 26). Dans cette population (n=20), cette multiplication du risque a 95 % de chance de se situer entre 0,82 et 16,84. On a une probabilité de se tromper de l'ordre de 8,89 % (p=0,0889) en affirmant que le fait de recevoir du MMF est un facteur de risque pour la décroissance lente de la charge virale.

Statistiquement, on ne peut pas conclure que c'est un facteur de risque car l'intervalle de confiance (IC 95) contient la valeur « 1 », et a donc un risque d'erreur trop important.

Cependant, le risque d'erreur étant inférieur à 10 %, ce paramètre a une importance certaine dans la vie réelle comme facteur de risque pour une décroissance virale lente.

Tableau 26 : calcul d'odds ratio pour une cinétique de décroissance lente chez les patients ayant reçu du MMF à l'inclusion.

paramètre	n=	OR IC 95	p
MMF à l'inclusion	20	3,71 (0,82-16,84)	0,0889

7.5. La cinétique virale en fonction du génotype

Les patients de génotype 1a sont les plus lents à arriver à une charge virale inférieure à 1,08 (figure 25).

Les patients de génotype 1a sont les plus lents avec les patients du génotype 1b à avoir une charge virale indétectable.

Sur le graphique, le génotype 1a semble être un facteur de risque de décroissance virale lente.

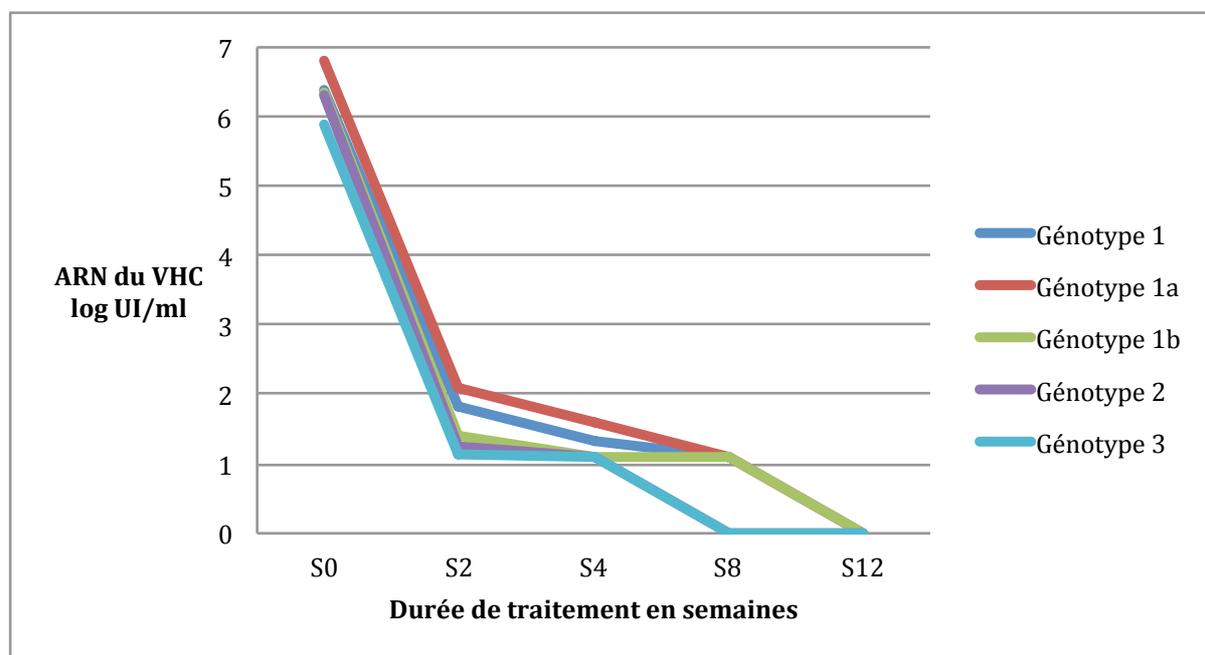


Figure 25 : représentation des courbes de la cinétique virale pour les différents génotypes.

Analyse statistique :

On observe chez les patients de génotype 1a, 5,04 fois plus de risque de développer une cinétique de décroissance virale lente que pour les autres génotypes (tableau 27). Dans cette population (n=15) cette multiplication du risque a 95 % de chance de se situer entre 1,11 et 22,97. On a une probabilité de se tromper de l'ordre de 3,65 % (p=0,0365) en affirmant que le fait d'appartenir au génotype 1a soit un facteur de risque pour la décroissance lente de la charge virale.

L'appartenance au génotype 1a est donc un facteur de risque de décroissance virale lente.

Tableau 27 : Calcul d'odds ratio pour une cinétique de décroissance virale lente chez les patients de génotype 1a.

Paramètre	n=	OR IC 95	p
Génotype 1a	15	5,04 (1,11-22,97)	0,0365

8. Discussions

Ce travail visait à établir l'impact de la cinétique de décroissance de la charge virale sous antiviraux d'action directe. Pour cela il a fallu établir des relations entre une décroissance virale lente et des paramètres chez les patients infectés dans le but de trouver des facteurs de risques de décroissance virale lente.

- Recherche de facteurs de risques

Dans un premier temps, par une analyse graphique, est suggéré que le sexe masculin, une charge virale élevée à l'inclusion, les patients non naïfs, les patients ayant reçu du MMF ainsi que les patients de génotype 1a sont d'éventuels facteurs de risque d'une décroissance virale lente.

Après une vérification statistique il en ressort que la charge virale élevée à l'inclusion et le génotype 1a sont de probables facteurs de risque d'une décroissance virale lente.

- Impact de la cinétique de décroissance virale

Dans un second temps, ce travail cherche à établir le lien entre la cinétique de décroissance virale et la réponse au traitement antiviral, à savoir la RVS.

Dans notre échantillon de population, 33 patients, seulement 1 patient est rechuteur (RVS 4, 12 et 24 négatives) alors qu'il avait une charge virale négative en fin de traitement, et avait un ARN du VHC détectable mais non quantifiable ($<1,08$ log) à la quatrième semaine de traitement, synonyme dans cette étude d'une décroissance virale rapide.

On observe que tous les patients avec une décroissance virale lente obtiennent une virémie négative en fin de traitement, ainsi qu'une réponse virologique soutenue.

Cela suggère que la cinétique de décroissance virale n'a pas d'impact sur l'efficacité du traitement, et que ce n'est pas une variable à prendre en compte pour adapter la durée du traitement.

L'article présenté à l'AASLD en novembre 2015 suggérait la même conclusion quant à l'impact de la cinétique de décroissance virale. (114)

- L'efficacité des antiviraux d'action directe :

Ces traitements sont sources d'espoir dans le traitement et l'éradication de l'hépatite C avec des taux de réponses très élevés, une RVS 24 dans 96 % des cas dans cette étude, et une RVS 48 dans plus de 92 % des cas.

Une équipe américaine, a mesuré une RVS à 91 % chez des patients en récurrence de l'infection par le VHC en post-transplantation hépatique sous Daclatasvir + Sofosbuvir +/- Ribavirine avec une tolérance satisfaisante. (115)

- Les nouveaux antiviraux d'action directe: la course à l'armement

Les traitements actuels, efficaces, ne sont pas tous disponibles et/ou autorisés en France, néanmoins, la recherche est telle dans ce domaine que de nouveaux candidats sont d'ores et déjà sur les rangs pour remplacer ces nouveaux traitements malgré leur bonne performance.

C'est le cas du Velpatasvir, nouvel inhibiteur de la NS5A qui a été étudié avec le Sofosbuvir chez 624 patients de génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 pendant une durée de 12 semaines, étude ASTRAL-1. Les résultats ont donné une RVS à 99 %.(116).

Une autre association est actuellement à l'étude en phase 2, il s'agit de ABT-493, un anti NS3/NS4A et de ABT-530 un anti NS5A. Cette étude porte sur 79 patients infectés par le VHC de génotype 1, les patients sont non-cirrhotiques, naïfs ou répondeurs nuls à un traitement par Ribavirine + Peg-IFN. Les RVS obtenues sont comprises entre 97 et 100 % avec une bonne tolérance au traitement. (117)

- Une RVS est-elle synonyme de guérison totale ?

Une étude portant sur 60 patients atteints de cirrhose sévère, a obtenu des résultats en demi-teinte. La combinaison thérapeutique Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine est efficace chez les patients avec une cirrhose élevée avec notamment une amélioration des paramètres cliniques et biologiques, les RVS obtenues sont de 92 %, 94 % et 56 % respectivement pour les patients avec score de Child A, B et C. Il en ressort cependant,

qu'un certain nombre de patients, environ la moitié, ne présentent pas d'amélioration malgré l'éradication virale et ceux surtout pour les cas les plus sévères. (118)

- L'impact des antiviraux d'action directe sur les listes d'attente de transplantation hépatique :

Une étude portant sur 183 patients en attente de transplantation hépatique traités par antiviraux directs, à savoir des combinaisons de Sofosbuvir + Daclatasvir ou Simeprevir ou Ledipasvir +/- Ribavirine pendant 12 ou 24 semaines a été menée. LA RVS obtenue en générale a été de 84 % avec une tolérance satisfaisante et une amélioration clinique pour les deux tiers des patients. Malgré ce taux élevé de RVS, seulement 36 % des patients avec une cirrhose décompensée ont été retirés des listes d'attente de transplantation hépatique, suggérant comme l'étude précédente, qu'une éradication virale n'est pas forcément synonyme de guérison du point de vue clinique. (119)

- Les limites

L'effectif de l'échantillon est trop faible pour être représentatif à une plus grande échelle. De même, il n'y a pas assez d'échec thérapeutique pour pouvoir avoir des statistiques et connaître l'impact des facteurs de risques de décroissance virale lente, et de chercher des facteurs de risque d'échec au traitement. Il y a aussi un manque d'effectif pour certains schémas thérapeutiques qu'on ne peut donc pas analyser.

Conclusion :

L'étude sur l'impact de la cinétique de décroissance virale pour les patients transplantés hépatiques sous antiviraux d'action directe a permis d'identifier 2 facteurs prédictifs d'une décroissance virale lente, à savoir le génotype 1a et une charge virale élevée. Ces paramètres augmentent respectivement le risque de survenue d'une décroissance virale lente d'un facteur de 6,6 et 5,04.

Dans cette étude, nous n'avons pas pu établir un lien entre une décroissance virale lente et un échec thérapeutique, en d'autre terme, la cinétique de décroissance virale ne semble pas avoir d'impact quant à l'efficacité du traitement. Cependant cette étude, malgré le faible nombre de patients inclus, démontre l'efficacité notable de ces nouvelles molécules. Elle confirme donc les résultats des taux de Réponse Virologique Soutenue RVS qui sont obtenus dans des études plus importantes en termes d'effectif.

Pour les transplantés hépatiques en récurrence de l'infection par le VHC, sachant que l'infection par le VHC est responsable de 26 % des transplantations hépatiques en 2012, c'est une avancée remarquable pour leur perspective de vie future.

D'hier à aujourd'hui c'est une véritable révolution qui s'est opérée sur le plan de la prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C. En moins de 30 ans après sa découverte, on parle maintenant de guérison de la maladie, ce qui reste une prouesse scientifique.

Toute cette révolution scientifique s'accompagne d'une recherche presque sans limite par les laboratoires pharmaceutiques pour découvrir et proposer de nouveaux traitements encore plus efficaces. Toutes ces dépenses engendrées pour proposer de nouvelles molécules entraînent des prix de médicaments très élevés, à savoir 46 000 euros en France pour Harvoni® avec 12 semaines de traitement. Ces prix sont de plus fixé par état et sont très disparate entre états, puisqu'en 2014 le traitement par Sovaldi® coûtait 41 000 euros en France et 705 euros en Inde et faisait couler beaucoup d'encre dans la communauté scientifique.

A l'aube de progrès scientifiques encore plus important, se pose la question de savoir si l'on aura les moyens à l'avenir de traiter cette maladie ?

FACULTÉ DE PHARMACIE

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1

n° 4

NOM et Prénom : Rolland Antoine

TITRE DE LA THESE

Impact de la cinétique de décroissance de la charge virale du VIH de l'hépatite C sous antirétroviraux d'action directe : étude chez les transplantés hépatiques au CHU de Rennes.

29 FEV. 2016

Rennes, le

Le Président de thèse : Mme DAVID Michèle
M. DavidLe Directeur de thèse :
BOUSABGHAN LATIFABousabghan

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes 1.



G. CATHELINÉAU

Bibliographie :

1. Lindenbach BD. Virion Assembly and Release. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:199-218.
2. Ishida S, Kaito M, Kohara M, Tsukiyama-Kohora K, Fujita N, Ikoma J, et al. Hepatitis C virus core particle detected by immunoelectron microscopy and optical rotation technique. *Hepato Res Off J Jpn Soc Hepatol.* juill 2001;20(3):335-47.
3. Cocquerel L, Duvet S, Meunier JC, Pillez A, Cacan R, Wychowski C, et al. The transmembrane domain of hepatitis C virus glycoprotein E1 is a signal for static retention in the endoplasmic reticulum. *J Virol.* avr 1999;73(4):2641-9.
4. Régeard M, Lepère C, Trotard M, Gripon P, Le Seyec J. Recent contributions of in vitro models to our understanding of hepatitis C virus life cycle. *FEBS J.* sept 2007;274(18):4705-18.
5. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature.* 18 août 2005;436(7053):933-8.
6. Suzuki R, Suzuki T, Ishii K, Matsuura Y, Miyamura T. Processing and Functions of Hepatitis C Virus Proteins. *Intervirol.* 1999;42(2-3):145-52.
7. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky J-M. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepato Baltim Md.* janv 2004;39(1):5-19.
8. Brown RJP, Tarr AW, McClure CP, Juttla VS, Tagiuri N, Irving WL, et al. Cross-genotype characterization of genetic diversity and molecular adaptation in hepatitis C virus envelope glycoprotein genes. *J Gen Virol.* févr 2007;88(Pt 2):458-69.
9. Griffin SDC, Beales LP, Clarke DS, Worsfold O, Evans SD, Jaeger J, et al. The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, Amantadine. *FEBS Lett.* janv 2003;535(1-3):34-8.
10. Sakai A, Claire MS, Faulk K, Govindarajan S, Emerson SU, Purcell RH, et al. The p7 polypeptide of hepatitis C virus is critical for infectivity and contains functionally important genotype-specific sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 30 sept 2003;100(20):11646-51.
11. Boson B, Granio O, Bartenschlager R, Cosset F-L. A Concerted Action of Hepatitis C Virus P7 and Nonstructural Protein 2 Regulates Core Localization at the Endoplasmic Reticulum and Virus Assembly. *PLoS Pathog.* 21 juill 2011;7(7):e1002144.
12. Tedbury P, Welbourn S, Pause A, King B, Griffin S, Harris M. The subcellular localization of the hepatitis C virus non-structural protein NS2 is regulated by an ion channel-independent function of the p7 protein. *J Gen Virol.* avr 2011;92(Pt 4):819-30.
13. Hijikata M, Mizushima H, Akagi T, Mori S, Kakiuchi N, Kato N, et al. Two distinct proteinase activities required for the processing of a putative nonstructural precursor protein of hepatitis C virus. *J Virol.* août 1993;67(8):4665-75.
14. Welbourn S, Green R, Gamache I, Dandache S, Lohmann V, Bartenschlager R, et al. Hepatitis C virus NS2/3 processing is required for NS3 stability and viral RNA replication. *J Biol Chem.* 19 août 2005;280(33):29604-11.
15. Jones CT, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM. Hepatitis C Virus p7 and NS2 Proteins Are Essential for Production of Infectious Virus. *J Virol.* août 2007;81(16):8374-83.
16. Phan T, Beran RKF, Peters C, Lorenz IC, Lindenbach BD. Hepatitis C Virus NS2 Protein Contributes to Virus Particle Assembly via Opposing Epistatic Interactions with the E1-E2 Glycoprotein and NS3-NS4A Enzyme Complexes. *J Virol.* sept 2009;83(17):8379-95.

17. de la Fuente C, Goodman Z, Rice CM. Genetic and functional characterization of the N-terminal region of the hepatitis C virus NS2 protein. *J Virol.* avr 2013;87(8):4130-45.
18. Morikawa K, Lange CM, Gouttenoire J, Meylan E, Brass V, Penin F, et al. Nonstructural protein 3-4A: the Swiss army knife of hepatitis C virus. *J Viral Hepat.* mai 2011;18(5):305-15.
19. Failla C, Tomei L, De Francesco R. An amino-terminal domain of the hepatitis C virus NS3 protease is essential for interaction with NS4A. *J Virol.* mars 1995;69(3):1769-77.
20. Wölk B, Sansonno D, Kräusslich HG, Dammacco F, Rice CM, Blum HE, et al. Subcellular localization, stability, and trans-cleavage competence of the hepatitis C virus NS3-NS4A complex expressed in tetracycline-regulated cell lines. *J Virol.* mars 2000;74(5):2293-304.
21. Lundin M, Monné M, Widell A, Von Heijne G, Persson MAA. Topology of the membrane-associated hepatitis C virus protein NS4B. *J Virol.* mai 2003;77(9):5428-38.
22. Egger D, Wölk B, Gosert R, Bianchi L, Blum HE, Moradpour D, et al. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *J Virol.* juin 2002;76(12):5974-84.
23. Brass V, Bieck E, Montserret R, Wölk B, Hellings JA, Blum HE, et al. An amino-terminal amphipathic alpha-helix mediates membrane association of the hepatitis C virus nonstructural protein 5A. *J Biol Chem.* 8 mars 2002;277(10):8130-9.
24. Tellinghuisen TL, Marcotrigiano J, Gorbalenya AE, Rice CM. The NS5A protein of hepatitis C virus is a zinc metalloprotein. *J Biol Chem.* 19 nov 2004;279(47):48576-87.
25. Tellinghuisen TL, Marcotrigiano J, Rice CM. Structure of the zinc-binding domain of an essential component of the hepatitis C virus replicase. *Nature.* 19 mai 2005;435(7040):374-9.
26. Ross-Thriepfand D, Amako Y, Harris M. The C terminus of NS5A domain II is a key determinant of hepatitis C virus genome replication, but is not required for virion assembly and release. *J Gen Virol.* 1 mai 2013;94(Pt_5):1009-18.
27. Appel N, Zayas M, Miller S, Krijnse-Locker J, Schaller T, Friebe P, et al. Essential Role of Domain III of Nonstructural Protein 5A for Hepatitis C Virus Infectious Particle Assembly. *PLoS Pathog.* 28 mars 2008;4(3):e1000035.
28. Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science.* 8 déc 2000;290(5498):1972-4.
29. Blight KJ, McKeating JA, Rice CM. Highly permissive cell lines for subgenomic and genomic hepatitis C virus RNA replication. *J Virol.* déc 2002;76(24):13001-14.
30. Blight KJ, McKeating JA, Marcotrigiano J, Rice CM. Efficient replication of hepatitis C virus genotype 1a RNAs in cell culture. *J Virol.* mars 2003;77(5):3181-90.
31. Lohmann V, Hoffmann S, Herian U, Penin F, Bartenschlager R. Viral and cellular determinants of hepatitis C virus RNA replication in cell culture. *J Virol.* mars 2003;77(5):3007-19.
32. Appel N, Pietschmann T, Bartenschlager R. Mutational Analysis of Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 5A: Potential Role of Differential Phosphorylation in RNA Replication and Identification of a Genetically Flexible Domain. *J Virol.* mars 2005;79(5):3187-94.
33. Evans MJ, Rice CM, Goff SP. Phosphorylation of hepatitis C virus nonstructural protein 5A modulates its protein interactions and viral RNA replication. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 31 août 2004;101(35):13038-43.
34. Neddermann P, Quintavalle M, Di Pietro C, Clementi A, Cerretani M, Altamura S, et

- al. Reduction of Hepatitis C Virus NS5A Hyperphosphorylation by Selective Inhibition of Cellular Kinases Activates Viral RNA Replication in Cell Culture. *J Virol.* déc 2004;78(23):13306-14.
35. Moradpour D, Brass V, Bieck E, Friebe P, Gosert R, Blum HE, et al. Membrane association of the RNA-dependent RNA polymerase is essential for hepatitis C virus RNA replication. *J Virol.* déc 2004;78(23):13278-84.
36. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C : implications cliniques. /data/revues/03998320/00240002/175/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 29 sept 2015]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/98403>
37. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science.* 2 oct 1998;282(5386):103-7.
38. Trépo C, Merle P, Zoulim F. Hépatites virales B et C [Internet]. [cité 28 sept 2015]. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/hepatites_virales_b_et_c_271480/ouvrage.phtml
39. Desenclos JC. Les infection par le virus de l'hépatite C dans le monde : importance en santé publique, modes de transmission et perspectives. *Virologie.* 1 juill 2003;7(3):177-91.
40. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology.* janv 2015;61(1):77-87.
41. Grob P. The hepatitis C virus. 2002.
42. Zeisel MB, Fofana I, Fafi-Kremer S, Baumert TF. Hepatitis C virus entry into hepatocytes: Molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. *J Hepatology.* 1 mars 2011;54(3):566-76.
43. Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, Wakita T, Dubuisson J, Wychowski C, et al. Hepatitis C Virus Entry Depends on Clathrin-Mediated Endocytosis. *J Virol.* juill 2006;80(14):6964-72.
44. Dubuisson J, Helle F, Cocquerel L. Early steps of the hepatitis C virus life cycle. *Cell Microbiology.* 1 avr 2008;10(4):821-7.
45. Barth H, Schafer C, Adah MI, Zhang F, Linhardt RJ, Toyoda H, et al. Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. *J Biol Chem.* 17 oct 2003;278(42):41003-12.
46. Cambi A, Koopman M, Figdor CG. How C-type lectins detect pathogens. *Cell Microbiology.* avr 2005;7(4):481-8.
47. Molina S, Castet V, Fournier-Wirth C, Pichard-Garcia L, Avner R, Harats D, et al. The low-density lipoprotein receptor plays a role in the infection of primary human hepatocytes by hepatitis C virus. *J Hepatology.* mars 2007;46(3):411-9.
48. Cosset F-L. Entrée cellulaire du virus de l'hépatite C. *Virologie.* 1 mai 2006;10(3):179-91.
49. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science.* 30 oct 1998;282(5390):938-41.
50. Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, Syder AJ, Panis M, Wölk B, et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature.* 12 avr 2007;446(7137):801-5.
51. Benedicto I, Molina-Jiménez F, Bartosch B, Cosset F-L, Lavillette D, Prieto J, et al. The Tight Junction-Associated Protein Occludin Is Required for a Postbinding Step in Hepatitis C Virus Entry and Infection. *J Virol.* août 2009;83(16):8012-20.
52. Smith AE, Helenius A. How viruses enter animal cells. *Science.* 9 avr

2004;304(5668):237-42.

53. Tsukiyama-Kohara K, Iizuka N, Kohara M, Nomoto A. Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA. *J Virol.* mars 1992;66(3):1476-83.

54. Kim CW, Chang K-M. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clin Mol Hepatol.* mars 2013;19(1):17-25.

55. ledinghen victorde. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. /data/revues/03998320/00260HS2/9/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 13 nov 2015]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99271>

56. Delfraissy J-F, Pageaux G-P, De lédninghen V, Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. 2014.

57. trinchet J claude. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/99285/histoire-naturelle-de-l-infection-par-le-virus-de>

58. Broutin S, Bouton V, Sinègre M, Marcellin P. Histoire naturelle et diagnostic de l'hépatite C. *J Pharm Clin.* 1 janv 2006;25(1):49-56.

59. Cacoub patrice. Les manifestations extra-hépatiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C [Internet]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/500.pdf>

60. HAS. conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et de l'infection à virus de l'hépatite C (VHC) en milieu médicosocial et associatif [Internet]. 2015 janv. Report No.: 2015.0002/AC/SEESP. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/avis_n2015.002.ac.seesp_du_7_janvier_2015_du_college_de_la_has_relatif_au_projet_darrete_fixant_les_conditions_de_realisation_des_tests_rapides.pdf

61. Trabut J-B. Le score Métavir. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 mai 2009;16(3):219-20.

62. NOUSBAUM J-B. Place de la ponction-biopsie hépatique dans la prise en charge de l'hépatite chronique C. /data/revues/03998320/00260HS2/168/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 6 nov 2015]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99288>

63. de Lédninghen V, Poynard T, Wartelle C, Rosenthal E. Évaluation non-invasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C. *Gastroentérologie Clin Biol.* mars 2008;32(3):S90-5.

64. Leroy V, Hilleret M-N. évaluation de la fibrose hépatique. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 juill 2005;12(4):251-9.

65. Fibrotest, Actitest [Internet]. Centre Hépatogastro-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité 25 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.centre-hepatogastro-biliaire.org/soin-traitement/examens/fibrotest-actitest.html>

66. Meffre C. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. InVS;

67. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global Burden of Hepatitis C: Considerations for Healthcare Providers in the United States. *Clin Infect Dis.* 15 juill 2012;55(suppl 1):S10-5.

68. Menecier D. Transmission de l'hépatite C [Internet]. [cité 7 janv 2015]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/hepatite-C-transmission.php>

69. recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. 2015 mai.

70. Information NC for B, Medicine USNL of, Pike 8600 Rockville, Bethesda, MD20894, USA. ribavirin | C8H12N4O5 - PubChem [Internet]. [cité 4 déc 2015]. Disponible sur: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/37542#section=Top>

71. Asselah T, Boudjema H, Francoz C, Sobesky R, Valla D, Belghiti J, et al. Hépatite C et transplantation hépatique [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 nov 2015]. Disponible sur:

- <http://www.em-consulte.com/article/100431/hepatite-c-et-transplantation-hepatique>
72. DOROSZ guide pratique des médicaments 2015. 34ème édition. Pages 904,905.
 73. Pol S, Zylberberg H. Interférons : des mécanismes d'action aux applications cliniques en hépatologie. *Médecine Thérapeutique*. 30 juin 1998;4(4):323-31.
 74. DOROSZ guide pratique des médicaments 2015. 34ème édition. Pages 909,910,911.
 75. Bianchi vincent, El anbassi sarra. Médicaments, pages 144,145. de boeck;
 76. Information NC for B, Medicine USNL of, Pike 8600 Rockville, Bethesda, MD20894, USA. SOFOSBUVIR | C22H29FN3O9P - PubChem [Internet]. [cité 7 déc 2015]. Disponible sur: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/sofosbuvir>
 77. Résumé des caractéristiques du produit du SOVALDI. Annexe 1.
 78. Information NC for B, Medicine USNL of, Pike 8600 Rockville, Bethesda, MD20894, USA. Olysio | C38H47N5O7S2 - PubChem [Internet]. [cité 7 déc 2015]. Disponible sur: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/57956385>
 79. Negro. Nouveaux antiviraux actifs contre le virus de l'hépatite C.
 80. Résumé des caractéristiques du produit de l'OLYSIO. Annexe 1.
 81. Information NC for B, Medicine USNL of, Pike 8600 Rockville, Bethesda, MD20894, USA. Daclatasvir | C40H50N8O6 - PubChem [Internet]. [cité 4 déc 2015]. Disponible sur: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25154714#section=Top>
 82. Résumé des caractéristiques du produit de DAKLINZA. Annexe 1.
 83. Information NC for B, Medicine USNL of, Pike 8600 Rockville, Bethesda, MD20894, USA. Ledipasvir | C49H54F2N8O6 - PubChem [Internet]. [cité 4 déc 2015]. Disponible sur: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/67505836#section=Top>
 84. Résumé des caractéristiques du produit de HARVONI. Annexe 1.
 85. Information NC for B, Medicine USNL of, Pike 8600 Rockville, Bethesda, MD20894, USA. Dasabuvir | C26H27N3O5S - PubChem [Internet]. [cité 4 déc 2015]. Disponible sur: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56640146#section=Top>
 86. Résumé des caractéristiques du produit de EXVIERA. Annexe 1.
 87. Information NC for B, Medicine USNL of, Pike 8600 Rockville, Bethesda, MD20894, USA. Technivie | C127H158N20O20S3 - PubChem [Internet]. [cité 4 déc 2015]. Disponible sur: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91824755#section=Top>
 88. Résumé des caractéristiques du produit de VIEKIRAX. Annexe 1.
 89. Information NC for B, Medicine USNL of, Pike 8600 Rockville, Bethesda, MD20894, USA. Elbasvir / grazoprevir | C87H105N15O16S - PubChem [Internet]. [cité 4 déc 2015]. Disponible sur: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91669168#section=Top>
 90. Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson GT, Verna EC, Bhanja S, et al. 0008 : Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis C genotype 1-infected patients with child-pugh class B cirrhosis (C-salt part A). *J Hepatol*. 1 avr 2015;62:S193-4.
 91. Kwo P. A Phase 3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 12 and 8 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: OPTIMIST-1 [Internet]. vienne; 2015 22-26. Disponible sur: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_72.htm
 92. Pol S, Bourliere M, Lucier S, De Ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, et al. LO3 : Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the french observational cohort ANRS CO22 hepather*. *J*

Hepatology. 2015;62:S258-9.

93. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 15 mai 2014;370(20):1889-98.
94. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 17 avr 2014;370(16):1483-93.
95. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med*. 24 avr 2014;370(17):1594-603.
96. Lawitz E, Flamm S, Yang JC, Pang PS, Zhu Y, Svarovskaia E, et al. O005 : Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir-based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. *J Hepatol*. 1 avr 2015;62:S192.
97. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 21 mars 2015;385(9973):1075-86.
98. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*. 16 mai 2013;368(20):1878-87.
99. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort [Internet]. [cité 8 déc 2015]. Disponible sur: <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/60094/donald.jensen.safety.and.efficacy.of.sofosbuvir-containing.regimens.for.html>
100. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 16 janv 2014;370(3):211-21.
101. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology Baltim Md*. avr 2015;61(4):1127-35.
102. C. Hezode VDL. LP05 : Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: Interim analysis of a french multicenter compassionate use program. *J Hepatol*. 2015;62.
103. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alpha in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology*. nov 2015;149(6):1462-70.
104. Fontaine H, Hezode C, Zoulim F, Samuel D, Bourliere M, Haour G, et al. LP28 : Efficacy of the oral sofosbuvir-based combinations in HCV genotype 4-mono-infected patients from the french observational cohort anrs CO22 hepather. *J Hepatol*. 1 avr 2015;62:S278.
105. Experimental HCV Drugs [Internet]. HIVandHepatitis.com. [cité 8 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.hivandhepatitis.com/hcv-treatment/experimental-hcv-drugs/5216-easl-2015-sofosbuvirledipasvir-cures-more-than-90-of-people-with-hepatitis-c-genotypes-4-and-5>

106. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *The Lancet*. juin 2015;385(9986):2502-9.
107. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari ZB, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 7 juill 2015;163(1):1-13.
108. Naggie S. Ledipasvir/Sofosbuvir is Safe and Effective for the Treatment of Patients with Genotype 1 Chronic HCV Infection in Both HCV Mono-and HCV/HIV Co-infected Patients. In *Idsa*; 2015 [cité 8 déc 2015]. Disponible sur: <https://idsa.confex.com/idsa/2015/webprogram/Paper53221.html>
109. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. août 2015;2(8):e319-27.
110. Osinusi A, Meissner EG, Lee Y-J, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA*. 28 août 2013;310(8):804-11.
111. Echevarria D, Gutfraind A, Boodram B, Major M, Del Valle S, Cotler SJ, et al. Mathematical Modeling of Hepatitis C Prevalence Reduction with Antiviral Treatment Scale-Up in Persons Who Inject Drugs in Metropolitan Chicago. *PLoS ONE*. 21 août 2015;10(8):e0135901.
112. Guyader D. Cours d'université de 2eme année de médecine Rennes 1 « Sémiologie biologique hépatique ». 2009.
113. Traitement de l'hépatite C après transplantation hépatique. /data/revues/03998320/00260HS2/231/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 22 déc 2015]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/99297>
114. Madiou Jean Philippe. Impact de la cinétique virale au cours du traitement de la récurrence du VHC après TH (étude ANRS CO23 CUPILT) [Internet]. *AASLD*; 2015 nov; San Francisco. Disponible sur: <http://evenement.edimark.fr/ejournaux/AASLD/2015/zoom/7102/impact-de-la-cinetique-virale-au-cours-du-traitement-de-la-recidive-du-vhc-apres-th-etude-anrs-co23-cupilt>
115. Madiou J. DCV + SOF dans les récurrences post-TH: résultats d'un programme d'accès aux Etats-unis [Internet]. *AASLD*; 2015 nov; San Francisco. Disponible sur: <http://evenement.edimark.fr/ejournaux/AASLD/2015/breve/7184/dcv-sof-dans-les-recidives-post-th-resultats-d-un-programme-d-acces-aux-etats-unis>
116. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 31 déc 2015;373(27):2599-607.
117. VALLET-PICHARD A. combinaison d'antiviraux directs de nouvelle génération: ABT-493 et ABT-530 : 97%-100% de RVS12, pour les G1, non-cirrhotiques, naïfs ou répondeurs nuls à PEG RBV (SURVEYOR-1) [Internet]. *AASLD* 2015; 2015 nov; San Francisco. Disponible sur: <http://evenement.edimark.fr/ejournaux/AASLD/2015/breve/7125/combinaison-d-antiviraux-directs-de-nouvelle-generation-abt-493-et-abt-530-97-ndash-100-de-rvs12-pour-les-g1-non-cirrhotiques-naifs-ou-repondeurs-nuls-a-peg-rbv-surveyor-1>

118. Chevaliez S. Amélioration de la maladie hépatique après traitement par sofosbuvir et daclatasvir plus ribavirine chez des patients ayant une cirrhose sévère [Internet]. AASLD 2015; 2015 nov; San Francisco. Disponible sur: <http://evenement.edimark.fr/ejournaux/AASLD/2015/breve/7096/amelioration-de-la-maladie-hepatique-apres-traitement-par-sofosbuvir-et-daclatasvir-plus-ribavirine-chez-des-patients-ayant-une-cirrhose-severe>
119. Madiou jean philippe. Nouveaux antiviraux directs : quel impact sur les listes d'attente de TH ? [Internet]. AASLD 2015; 2015 nov; San Francisco. Disponible sur: <http://evenement.edimark.fr/ejournaux/AASLD/2015/breve/7136/nouveaux-antiviraux-droits-quel-impact-sur-les-listes-d-attente-de-th>

ROLLAND, Antoine - Impact de la cinétique de décroissance de la charge virale du VHC sous antiviraux d'action directe: étude chez les transplantés hépatiques au CHU de Rennes.

128 feuilles, 25 figures, 27 tableaux - Thèse : (Discipline) ; Rennes 1; 2016 ; N° .

Résumé français

Le Virus de l'hépatite C (VHC) touche 170 millions de personnes dans le monde. En France environ 220 000 personnes sont atteintes d'une hépatite C chronique. La perte de fonctionnalité hépatique conduit le plus souvent à une transplantation hépatique dans les cas les plus extrêmes. Ces hépatites sont actuellement traitées avec des antiviraux d'action directe, les AAD, ciblant plus précisément les mécanismes de multiplication du virus.

J'ai été amené au cours de ma thèse à suivre la cohorte ANRS CO-23 CUPILT du CHU de Rennes, pour étudier les cinétiques de décroissance de la charge virale du VHC au cours d'un traitement par antiviraux d'action directe chez les transplantés hépatiques en récurrence de l'infection par le VHC. Ceci dans le but d'identifier des facteurs prédictifs de décroissance de la charge virale lente et d'en estimer un impact. Mon étude a permis de montrer que deux paramètres sont associés à une décroissance de la charge virale lente. Il s'agit d'une charge virale élevée à l'inclusion et du génotype 1a. Par ailleurs cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un impact de la cinétique de décroissance virale sur l'efficacité des traitements.

Résumé anglais

The Hepatitis C Virus (HCV) affects approximately 170 million people worldwide. In France, there are about 220 000 people with chronic hepatitis C. Loss of liver function usually leads to liver transplantation in the most extreme cases. These hepatitis are currently treated with direct acting antivirals, the AAD, specifically targeting the virus multiplication mechanisms.

I was led in my thesis to follow the cohort ANRS CO -23 CUPILT conducted in Rennes University Hospital to study the kinetics of decrease in HCV viral load in a direct acting antivirals therapy in liver transplant recurrence of HCV infection. This in order to identify predictors of decrease in viral load and slower to estimate an impact. My study has shown that two parameters are associated with a slow decrease in viral load. This is a high viral load at baseline and genotype 1a. Furthermore, this study failed to show an impact on the kinetic decrease viral load on treatment efficacy.

Rubrique de classement : VIROLOGIE

Mots-clés : hépatite C, AAD,
Transplantés hépatites,
cinétique virale

Mots-clés MeSH : hepatitis C,
AAD, liver transplant, viral
kinetic

Président : Madame Michèle David

JURY : Assesseurs : Madame Latifa Bousarghin [directeur de thèse]

Monsieur Jean-Briac Le leyour