



Hépatite C, l'évolution de la prise en charge vue par les médecins généralistes picards

Constantin Dupré

► To cite this version:

Constantin Dupré. Hépatite C, l'évolution de la prise en charge vue par les médecins généralistes picards. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02736122

HAL Id: dumas-02736122

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02736122>

Submitted on 2 Jun 2020

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.



UFR de MEDECINE

**HEPATITE C,
L'EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE VUE
PAR LES MEDECINS GENERALISTES PICARDS.**

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine

Discipline : Médecine générale

DUPRE Constantin

Soutenue publiquement le 17 octobre 2019.

Président du Jury : Pr NGUYEN KHAC Eric (Président)

Membres du Jury : Pr SCHMIT Jean-Luc

Dr FRANCOIS Catherine

Dr LANOIX Jean-Philippe

Dr HACHEMI Ali-Abdessamad (Directeur de thèse)

Année 2019

Thèse n° 2019-170.

REMERCIEMENTS :

A monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Hépatogastroentérologue). Chef du Service d'hépatogastroentérologie Pôle "Médocirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E) : Merci pour votre intérêt pour ce travail, et de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

A monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Maladies infectieuses et tropicales). Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales. Pôle "Médocirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E). Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques. Merci de me faire le plaisir et l'honneur de prendre part au jury de ma thèse. Je vous suis reconnaissant de l'enseignement que vous m'avez dispensé lors de mon passage dans votre service. Votre amour de l'enseignement et la transmission, votre dynamisme, votre humilité et votre bonne humeur vous honore et je suis heureux d'avoir pu en profiter.

A madame Catherine FRANCOIS Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier (virologie). Merci d'avoir accepté de prendre part au jury de ma thèse et de l'intérêt que vous portez à ce travail.

A monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier (maladies infectieuses et tropicales). Merci d'avoir accepté de faire part du jury de cette thèse. Bonne et longue carrière à toi.

A monsieur le Docteur Ali-Abdessamad HACHEMI, (médecine générale) Chef du service de médecine polyvalente et des maladies infectieuses du CH de Soissons. Un grand merci à toi, pour ton accueil au sein du service déjà. Merci pour m'avoir proposé de traiter ce sujet passionnant et d'éviter de perdre d'autres années... Merci pour ta gentillesse quotidienne et l'ambiance qui en découle dans le service, c'est un bonheur que de travailler à vos côtés. Merci pour l'émulation et la motivation à la formation que tu nous transmets.

Au Professeur BANISADR Firouze, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Maladies infectieuses et tropicales) merci pour ces stages si formateurs en tant qu'externe au sein de votre service ainsi que votre gentillesse naturelle qui auront conditionné la suite de ma formation.

A monsieur le Docteur Alexandre ANDRIUTA, merci pour votre soutien immense durant ce travail... Et cette association synergique de travail depuis la mutualisation des bureaux du service.

A la femme de ma vie, Hayat, merci pour ton soutien pendant ce travail et la motivation que tu m'as apporté. Et surtout merci pour cette vie pleine de joie et de bonheur, si agréable à tes côtés. Onze années de rêves et bientôt le fruit de notre amour pour nous lier à jamais si Dieu le veut. Je t'aime tant.

A mes parents, merci pour la relecture et les corrections apportées. Et merci pour votre éducation et les valeurs que vous nous avez enseigné. Merci de m'avoir permis de faire ces études dans de si bonnes conditions. Je vous aime.

A ma grand-mère qui m'a empêcher de faire le lycée hôtelier... voilà le résultat.

A ma famille et mes amis, merci pour votre présence, votre amour et votre amitié.

A l'Internationale Soissonnaise, bientôt mon propre tampon pour les licences.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES.....	6
GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	9
PARTIE 1	12
I- AGENT CAUSAL ET PHYSIOPATHOLOGIE	12
II- EPIDEMIOLOGIE DU VHC	16
A) GENERALITES	16
B) QUELLES DONNEES ACTUELLEMENT	17
III- CLINIQUE DE L'INFECTION PAR LE VHC	20
A) HEPATITE AIGUE	20
B) HEPATITE CHRONIQUE	21
C) MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES DU VHC	21
IV- OUTILS DIAGNOSTICS	23
V- ARSENAL THERAPEUTIQUE	25
A) LES INTERFERONS	25
B) RIBAVIRINE	26
C) INHIBITEURS DIRECTS DE LA REPLICATION DU VHC	27
1) INHIBITEUR DE PROTEASES	27
2) INHIBITEUR DE NS5A	27
3) INHIBITEUR DE LA NS5B POLYMERASE	28
VI- STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES	28
A) PARCOURS SIMPLIFIE	29
B) PARCOURS SPECIALISE	31
1) GENERALITES	31
2) EXEMPLES DE SITUATIONS PARTICULIERES	33

PARTIE 2	36
I- MATERIEL ET METHODES	36
II- RESULTATS	36
III- DISCUSSION	44
IV- CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	51
ANNEXES	56
ALGORITHME DU PARCOURS SIMPLIFIE.....	56
QUESTIONNAIRE	57

<p align="center">Liste des figures :</p>
--

Figure n°1 : Schéma de la synthèse protéique du VHC

Figure n°2 : Cycle de réplication du VHC

Figure n°3 : Nombre de tests Ac anti-VHC et Ag HBs pour 1 000 habitants et taux de positivité pour 100 000 habitants, par département. Enquête LaboHep 2016, France.

Figure n°4 : Score Child-Pugh

Figure n°5 : Population de l'étude

Figure n°6 : Connaissance des recommandations AFEF mars 2018

Figure n°7 : Situations actuelles de dépistage du VHC par les généralistes picards

Figure n°8 : Dépistage universel envisagé à l'avenir

Figure n°9 : Bilan pré-thérapeutique par les médecins généralistes picard souhaitant prescrire des AAD

Figure n°10 : Patients adressés au spécialiste pour le traitement du VHC selon les prescripteurs potentiels

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS :

AAD : Antiviraux à Action Directe

AES : Accident d'Exposition au Sang

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

Ag HBs : Antigène HBs

ALAT : Alanine AminoTransferase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide RiboNucléique

ASAT : Aspartate AminoTransferase

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BH : Bilan Hépatique

CAARUD : Centre d'Accueil et accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de drogues.

CEGIDD : (Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic)

CHC : Carcinome Hépto-cellulaire

CI : Contre-Indication

CMH : Complexe Majeur Histo-compatibilité

DFG : Déficit de Filtration Glomérulaire

DU : Diplôme Universitaire

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EI : Effet Indésirable

ELISA : test immunoenzymatique (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)

EPO : Erythropoïétine

FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale

γGT : Gamma Glutamyl-Transpeptidase

HAS : Haute Autorité de Santé

HSH : Homme(s) ayant des rapports Sexuels avec un (des) autre(s) Homme(s)

IFNα : Interféron alpha

Ig : Immunoglobuline

IRES : Site interne d'entrée du ribosome (*Internal Ribosome Entry Site*)

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IV : Intra-Veineuse

LBM : Laboratoire de Biologie Médicale

LDL : Lipoprotéines de faible densité (*Low Density Lipoprotéine*)

LKM : *Liver Kidneys Microsomes*

LNH : Lymphomes Non Hodgkiniens

MSP : Maison de Santé Pluridisciplinaire

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAN : PériArtérite Noveuse

PCT : Porphyries Cutanées tardives

PCR : *polymerase chain reaction*

PMI : Protection Maternelle et Infantile

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RVS : Réponse Virale Soutenue

SC : Sous-Cutanée

TAN : Test d'Amplification des acides Nucléiques

TP : Taux de Prothrombine

UD : Usager de drogue

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus Immunodéficience Humaine

VLDL : Lipoprotéine de très faible densité (*Very Low Density Lipoprotéine*)

VO : Varice Oesophagienne

INTRODUCTION:

Le Virus de l'hépatite C (VHC) atteignait en 2018 en France environ 108 000 personnes, dont seul un tiers avait connaissance de leur infection. [1] Cette maladie peu fréquente en France, causée par un virus aux multiples génotypes, a longtemps été du ressort des médecins spécialistes (hépatologues, infectiologues, internistes...). Les indications de traitement étaient précises. Initialement, ces thérapeutiques étaient lourdes en termes d'effets Indésirables (EI) et avec une efficacité médiocre. C'étaient historiquement l'Interféron pégylé α et la ribavirine. L'efficacité de leur association allait de 40 à 70% selon le génotype. [2] Les patients porteurs d'une hépatite chronique virale de type C avec une fibrose $F \geq 2$ étaient traités ou ceux présentant une hépatite aiguë, des manifestations extra-hépatiques sévères ou une coinfection VHC et Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) notamment.

L'avènement d'un antiviral à action directe couteux: le sofosbuvir, a conduit la Haute Autorité de Santé (HAS) en juin 2014 à instaurer la tenue de Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP). Celles-ci comprenaient au moins un hépatologue et un virologue pour adapter de manière optimale un traitement anti-viral et un suivi à chaque patient infecté par le VHC.

Les médecins généralistes étaient naturellement non impliqués pour cette prise en charge thérapeutique complexe. Parfois ils devenaient de simples correspondants des médecins spécialistes qui prenaient leur place dans le suivi régulier de leurs patients. Mais ils conservaient un rôle dans le dépistage des patients dits à risque d'infection par le VHC, notamment les Usagers de Drogues (UD) par voie Intra-Veineuse (IV) ou sniff, ou la recherche de coinfection chez les porteurs du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). La consommation de drogues avec partage de matériel contaminé (seringues, paille de sniff...) étant la voie la plus courante de transmission du VHC en France et la prévalence de l'infection par le VHC chez les patients atteints du VIH étant de 6,2 % dans la population mondiale en 2015 [3] et avait été estimée en France à 24,3% en 2004.[4]

De nouvelles molécules antivirales puissantes et actives sur tous les génotypes du VHC ont vues le jour. Ce sont les Antiviraux à Action Directe (AAD) pangénotypiques dirigés contre le VHC. Ils ont été mis à disposition initialement sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU), puis après Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de façon progressive depuis fin 2013. De par leurs propriétés, les indications de traitement ont été complètement

modifiées. Tout patient infecté par le VHC en France devenait éligible à un traitement antiviral en 2016, indépendamment du génotype en cause ou de son stade de fibrose hépatique. [5]

Dans le monde, les hépatites virales ont provoqué en 2015, 1,34 million de décès soit un chiffre comparable aux décès dus à la tuberculose et au VIH. Mais, alors que la mortalité imputable à la tuberculose et au VIH baissait, celle due aux hépatites augmentait. Le VHC atteignait quant à lui en 2015, 71 millions de sujets dans le monde, dont 14 millions avaient connaissance de leur statut. Il y a eu environ 1,75 million de nouveaux cas d'infection à VHC en 2015 dans le Monde et seulement 7% des sujets ayant été diagnostiqués porteurs d'une infection au VHC avaient débuté cette année-là un traitement curatif. [6] Cependant, si l'absence de vaccin disponible contre le VHC ne permettait pas d'enrayer les nouvelles contaminations contrairement au Virus de l'Hépatite B (VHB). Le développement des AAD pangénotypiques permettaient un traitement relativement bref avec une guérison totale dans plus de 95% des cas [7]. Ce qui à terme permettra d'éradiquer le virus. Deux problèmes se posaient au niveau mondial. D'une part, un faible niveau de dépistage, au vu du coût entre autre, entraînant un faible pourcentage diagnostic avec seulement 9% des infections à VHB et 20% des infections à VHC estimées diagnostiquées en 2015. D'autre part une accessibilité difficile aux traitements, onéreux, entraînant un faible pourcentage de sujets infectés traités à travers le monde.

La stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale, élaborée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fixé en 2017 comme objectif de dépister 90% et de traiter 80% des personnes ayant le VHB et le VHC dans le monde d'ici 2030. L'amélioration de l'accès au traitement de l'hépatite C a enregistré un coup d'accélérateur en mars 2017. En effet, la pré-qualification par l'OMS d'un principe actif générique, le sofosbuvir a rendu plus abordable sa production par de nombreux pays.

C'était dans ce contexte, qu'en France, l'objectif d'éradiquer le VHC à l'horizon 2025 a été annoncé dans le Plan priorité prévention 2018-2022. [8]

Les recommandations de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) en mars 2018 concernant le VHC, prônaient l'avènement du dépistage universel et une prise en charge en parcours simplifié pour les cas les plus simples. [9] Les médecins généralistes se retrouvaient donc sollicités à participer directement à la prise en charge thérapeutique du VHC avec la prescription, dans certains cas bien définis, des AAD. Ces derniers étaient

promis à une disponibilité prochaine en pharmacie de ville, nécessaire à la bonne réalisation des plans de santé publique.

Deux AAD retiennent notre attention car sont disponibles depuis fin mai 2019 en officine de ville sur prescription par tout médecin chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C [10] :

- Maviret® : association fixe de pibrentasvir (inhibiteur de la polymérase NS5A) et de glécaprévir (inhibiteur de la protéase NS3A/4A). [11]
- Epclusa® : association fixe de sofosbuvir (inhibiteur de la polymérase NS5B) et de velpatasvir (inhibiteur de protéase NS5A) [12]

La prescription devenait possible par le médecin généraliste en l'absence de coinfection par le VIH ou VHB, de maladie hépatique ou insuffisance rénale sévère, de traitement antérieur antiviral contre le VHC et de comorbidités hépatiques mal contrôlées:

La présentation préalable en RCP pour validation, n'était donc plus obligatoire pour tous les patients. [13] Seuls les patients greffés ou en attente de greffe, les patients en échec de traitement par AAD, les patients cirrhotiques décompensés et les patients infectés également par le VIH ou le VHB devaient toujours obligatoirement être discutés et validés en RCP. Ces patients étaient ceux exclus du cadre du parcours de prise en charge simplifié.

Mais qu'en était-il des principaux intéressés par ces nouvelles recommandations de l'AFEF 2018 : les médecins généralistes ? Etaient-ils au courant de cette révolution autour de l'hépatite C ? Que le dépistage et l'éradication du VHC en France était une nouvelle tâche dans leurs missions quotidiennes ? Se sentaient-ils formés et compétents pour prescrire ces AAD ? Le souhaitaient-ils ? Se posait donc la question de l'influence qu'auront les recommandations 2018 de l'AFEF et la disponibilité en ville des AAD pangénotypiques, sur la pratique des médecins généralistes picards concernant l'Hépatite C.

Nous avons souhaité à travers ce travail de thèse, évaluer l'accueil de cette mesure chez les médecins généralistes en Picardie et l'évolution qu'ils souhaitaient donner à leur pratique concernant le VHC.

Un questionnaire à réponses multiples a été adressé à une sélection aléatoire de médecins généralistes installés en Picardie afin de récolter leurs réponses et de les analyser.

Le travail se présentera en deux parties, avec une première dédiée aux rappels sur le VHC, son épidémiologie, ses manifestations clinico-biologiques, les différents traitements

antiviraux et les recommandations détaillées de l'AFEF 2018 sur la prise en charge simplifiée. Puis dans une deuxième partie, sera détaillé la méthodologie, l'analyse des résultats obtenus, et leur discussion.

L'objectif de la conclusion sera de déterminer l'évolution que les médecins généralistes picards souhaitent donner à leur prise en charge de l'Hépatite C, avec l'avènement du dépistage universel, du parcours simplifié de traitement et la disponibilité en ville des antiviraux à action directe pangénotypiques.

PARTIE 1:

RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES et PHYSIOPATHOLOGIQUES DU VIRUS de L'HEPATITE C, DES DIFFERENTS TRAITEMENTS DISPONIBLES ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE ACTUELLES EN FRANCE.

I) AGENT CAUSAL ET PHYSIOPATHOLOGIE:

Le virus de l'Hépatite C (VHC) est un virus à Acide RiboNucléique (ARN), du groupe des *flaviviridae* et du genre *Hepacivirus*. Il a été découvert en 1989, par technique de biologie moléculaire, sans isolement préalable de la particule virale, lors de la recherche étiologique des hépatites post-transfusionnelles non dues au VHB. Il est toujours très difficile de cultiver ce virus.

Son génome est constitué d'un simple brin d'ARN de polarité positive, contenu dans une capside protéique icosaédrique, elle-même entourée d'une enveloppe lipidique, dans laquelle sont insérées les protéines virales d'enveloppes E1 et E2. Le génome du VHC contient environ 9500 nucléotides. [14]

Son génome comporte trois régions distinctes de 5' en 3' :

- la région 5' non codante,
- le cadre de lecture ouvert,
- la région 3' non codante.

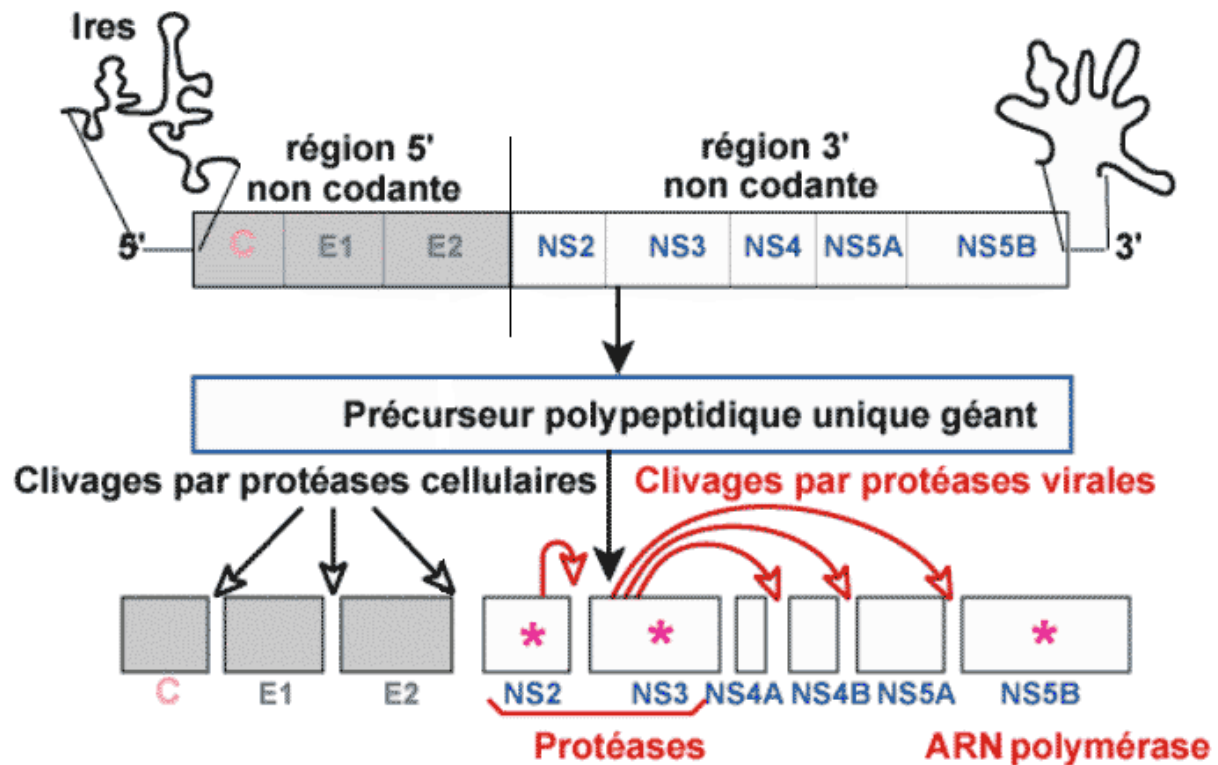


Figure 1. Schéma de la synthèse protéique du VHC

(C : Capside ; E1 et 2 : Glycoprotéines d'enveloppe ; NS : Protéine non structurale ; NS5B : ARN polymérase ARN dépendante)

Il existe 7 génotypes différents du virus, ayant une divergence génomique d'environ 30% à 35%, et plusieurs sous-types dont les séquences nucléotidiques varient de 20 à 25 % entre 2 sous-types. [15] L'importante variabilité génétique de ce virus est liée à plusieurs facteurs:

- l'accumulation des mutations sur le génome au cours de la réplication, liée aux propriétés de l'ARN polymérase virale qui commet des erreurs et n'a pas la capacité de les corriger ;
- les pressions de sélection exercées notamment par les réponses immunitaires de l'hôte ;
- les contraintes sur le génome liées à la nécessité de conserver les structures et les fonctions génomiques et protéiques vitales pour le virus.

En France, le génotype 1 du VHC (1a et 1b) est le plus fréquent (61%), suivi par le génotype 3 (19%) ; les génotypes 2 (9%), 4 (9%), 5 (2%) et 6 (< 1%) sont plus rares.

La région 5' non codante, constituée des 341 premiers nucléotides du génome, comprend 3 à 5 codons AUG non initiateurs de la traduction et 4 domaines riches en structures tiges boucles. Parmi ces derniers, les domaines II, III et IV forment le Site Interne d'Entrée du Ribosome (*Internal Ribosome Entry Site*, IRES) Ce site d'entrée du ribosome fixe la sous-unité 40S du ribosome et permet l'initiation de la traduction du cadre de lecture ouvert. Ce dernier débute par un codon AUG initiateur de la traduction situé dans le domaine IV de la région 5' non codante. [16]

Le cadre de lecture ouvert qu'on retrouve ensuite sur le brin d'ARN du VHC, comporte 9 024 à 9 111 nucléotides et code pour au moins 10 protéines virales distinctes. Ce cadre de lecture ouvert sera traduit en un précurseur polypeptidique unique géant. Le clivage de ce dernier, impliquant au moins deux protéases virales (NS2-3 et la sérine protéase NS3 associée à son cofacteur NS4A) et des protéases cellulaires, donnera naissance aux protéines virales structurales et non structurales. Les protéines structurales sont : la protéine de capsid C, et les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 ainsi que la protéine p7. Les protéines non structurales sont les protéines NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B. Les protéines NS2, 3 et 4A étant des protéases virales. La protéine NS5 étant la répliqueuse, et la NS5B étant l'ARN polymérase ARN dépendante.

Enfin, l'extrémité 3' non codante du génome viral joue un rôle régulateur dans la traduction du cadre de lecture ouvert.

Le VHC circulant peut être associé à des lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VLDL), sous forme de virions liés à des immunoglobulines ou sous forme libre. Une interaction entre la surface des glycoprotéines d'enveloppe E1 et 2 et des récepteurs membranaires situés à la surface des cellules de l'hôte permet l'entrée du virus dans la cellule cible par un mécanisme d'endocytose. Après internalisation des particules virales, le faible pH des endosomes déclenche la fusion avec l'enveloppe virale et la libération de l'ARN génomique dans le cytoplasme. Une fois l'ARN positif dans le cytoplasme, sa séquence IRES va interagir avec le ribosome de la cellule hôte et initier ainsi le processus de traduction. Au niveau des membranes intracellulaires dérivant du réticulum endoplasmique de la cellule, l'ARN polymérase ARN dépendante, ou protéine NS5B, synthétise un brin d'ARN négatif à partir du génome. Celui-ci sert ensuite de matrice pour la synthèse de nombreux brins d'ARN

positifs qui seront encapsidés et enveloppés. Ce sont les virions qui seront libérés par exocytose et iront à leur tour contaminer de nouvelles cellules. Soixante-cinq à 85% des sujets infectés par le VHC sont virémiques.

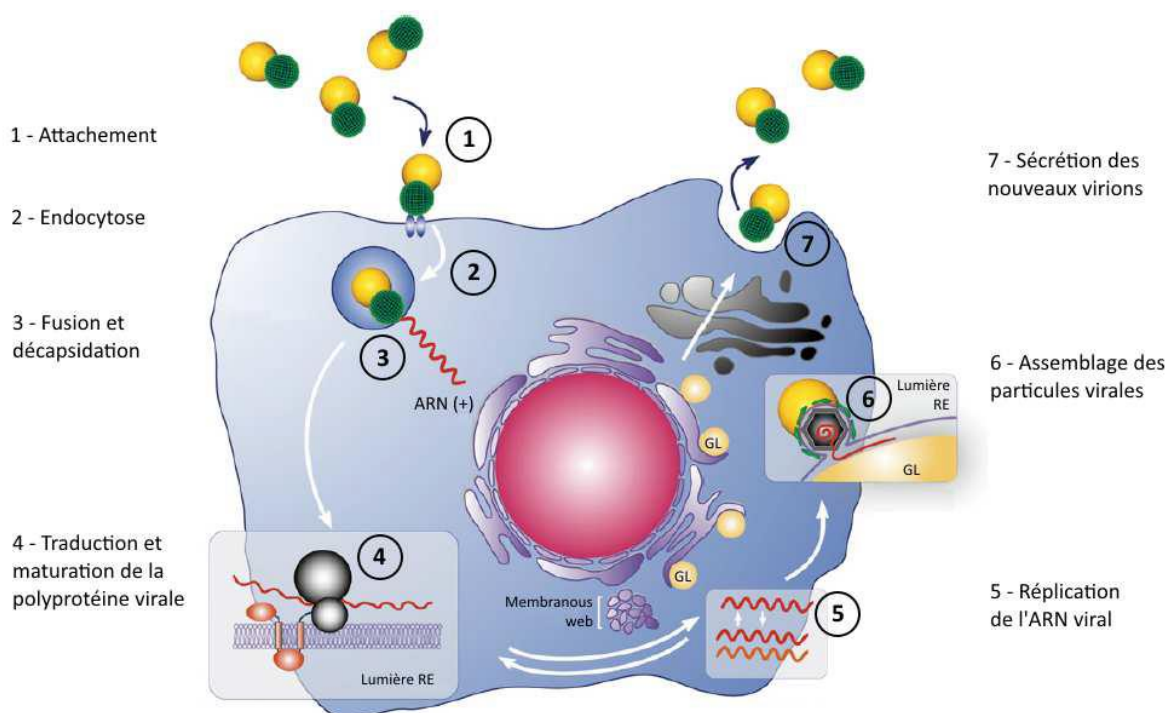


Figure 2 : Cycle de réplication du VHC. (D'après Popescu et Dubuisson, *Biol Cell.* 2009)

La principale cible de l'infection par le VHC est l'hépatocyte. [17] Le VHC est peu cytopathique. C'est en fait l'élimination des hépatocytes infectés par la réponse immune qui aura également un effet néfaste sur les hépatocytes sains. C'est donc elle qui est essentiellement responsable de la sévérité des lésions hépatiques.

La réponse immune intra-hépatique a un rôle clé dans les mécanismes de l'infection et la persistance virale dans les hépatites C chroniques. C'est notamment la réponse mettant en jeu l'immunité cellulaire des lymphocytes TCD4⁺ spécifiques, qui, en cas de forte réponse, est associée à une élimination spontanée de l'infection. Au contraire, si cette réponse TCD4⁺ est affaiblie (notamment chez le sujet infecté par le VIH), l'infection par le VHC deviendra plus fréquemment chronique.

L'hépatite C est caractérisée sur le plan histologique par la présence d'infiltrats lymphoïdes dans les espaces portes et par l'installation d'une inflammation des lobules hépatiques avec lésions de nécrose.

L'évolution se fait vers la constitution d'une fibrose hépatique. L'importance de cette dernière est un signe de gravité, et sa progression aboutit à l'apparition d'une cirrhose hépatique.

La stéatose macro-vésiculaire, également engendrée par le VHC et notamment par le génotype 3, est un autre moyen d'évolution vers la fibrose.

II) EPIDEMIOLOGIE DU VHC:

A- GENERALITES :

La contamination par le VHC se fait principalement par le sang :

- notamment chez les usagers de drogues par voie intra-veineuse avec partage du matériel d'injection; chez qui la prévalence du VHC dans les pays développés serait de 50-90% quoiqu'en diminution. C'est le principal mode de contamination dans le monde.

-le risque de transmission par voie sexuelle est considéré comme extrêmement faible chez les couples hétérosexuels. Cependant, il peut être important en cas de rapports sexuels traumatiques (responsables de micro-saignements) notamment chez les Hommes ayant des rapports Sexuels avec d'autres Hommes (HSH), avec des pratiques à risques (fist-fucking, chemsex...) et plus particulièrement, ceux porteurs du Virus Immunodéficience Humaine (VIH).

-le risque d'hépatite C post-transfusionnelle est devenu négligeable en France depuis 1991. Ceci grâce à la réalisation systématique sur chaque don du sang d'un Test d'Amplification des Acides Nucléiques (TAN) avec une PCR (*Polymerase Chain reaction*) sur plasma pour l'ARN du VHC afin d'éliminer une contamination.

-Autre : utilisation de matériel non ou mal stérilisé avec effraction cutanée ou muqueuse : piercing, tatouage, acupuncture, mésothérapie, endoscopie avec biopsie avant 1995, aiguilles avec usage multiple... Le risque de transmission après piqure accidentelle survient entre 1 et 10% des cas si la personne source est virémique.

-la transmission mère-enfant est de l'ordre de 5%. Ce risque est majoré en cas d'infection par le VIH. En revanche, l'allaitement n'est pas à risque de transmission du virus.

Dans les pays industrialisés, l'infection par le VHC est responsable de 20% des hépatites aiguës, 70% des chroniques, 40% des cirrhoses décompensées et de 60% des Carcinomes Hépato-Cellulaires (CHC) et conduit à 30% des transplantations hépatiques.

B - QUELLES DONNEES ACTUELLEMENT :

Les nouvelles données de l'OMS révèlent que, selon les estimations, 325 millions de personnes dans le monde sont porteurs d'une infection chronique par le VHB ou le VHC.

Il y a eu environ 1,75 million de nouveaux cas d'infection à VHC en 2015 (soit à l'échelle mondiale 23,7 nouvelles infections pour 100 000 habitants). Cela élève à 71 millions le nombre de personnes vivant avec l'hépatite C dans le monde.

Le rapport mondial de l'OMS sur l'hépatite pour 2017 [18] indique qu'en grande partie, les sujets atteints n'ont pas accès aux dépistages et aux traitements qui pourraient leur sauver la vie. Par conséquent, des millions de personnes sont confrontées au risque d'évolution lente vers une cirrhose hépatique, voire un Carcinome Hépato-Cellulaire (CHC) et par conséquent le décès.

La prévalence du VHC en 2015 selon l'OMS dans les différentes régions du globe:

- Région de la Méditerranée orientale: 2,3% de la population (15 millions)
- Région européenne: 1,5% de la population (14 millions)
- Région du Pacifique occidental: 1% de la population (14 millions)
- Région africaine: 1% de la population (11 millions)
- Région des Amériques: 1% de la population (7 millions)
- Région de l'Asie du Sud-Est: 0,5% de la population (10 millions)

Sur les 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH dans le monde, la sérologie révèle une infection passée ou actuelle d'une infection à VHC chez 2,3 millions de personnes, c'est-à-dire que 6,2% des personnes infectées par le VIH ont des anticorps anti-VHC [3]. Au cours de ces dernières années en France, la prévalence des infections chroniques à VHC a augmenté de 4 à 6% chez les HSH vivant avec le VIH. Cependant, elle a diminué de 93 à 87 % chez les usagers de drogues par voie injectable vivant avec le VIH. Ceci sous l'effet des politiques de réduction des risques avec le développement des Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction du Risque pour les Usagers de Drogues (CAARUD). [19] La fiabilité de ces données est renforcée par le fait qu'actuellement quasiment toutes les personnes porteuses du VIH ont été dépistées pour le VHC.

En attendant les résultats de l'enquête triennale de LaboHep 2019 concernant les hépatites C et B, les derniers chiffres étaient donc ceux de l'enquête de 2016. [20] L'édition 2016 a permis d'estimer à, respectivement, 4,1 et 4,3 millions les nombres de tests anti-VHC et Ag HBs réalisés en 2016 dans les Laboratoires de Biologie Médicale (LBM) en France. Par rapport aux deux précédentes enquêtes ayant eu lieu en 2010 et 2013, l'activité de dépistage du VHC et du VHB avait encore augmenté en 2016 (+6% et +14% pour le VHC et +11% et +14% pour le VHB, respectivement, entre 2010-2013 et 2013-2016). Cette augmentation est en fait observée depuis le début des années 2000 dans les données de remboursement de l'Assurance maladie. Ces augmentations de l'activité de dépistage du VHB et du VHC sont cohérentes avec l'évolution des recommandations. La hausse devrait donc se poursuivre avec le dépistage universel recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS).

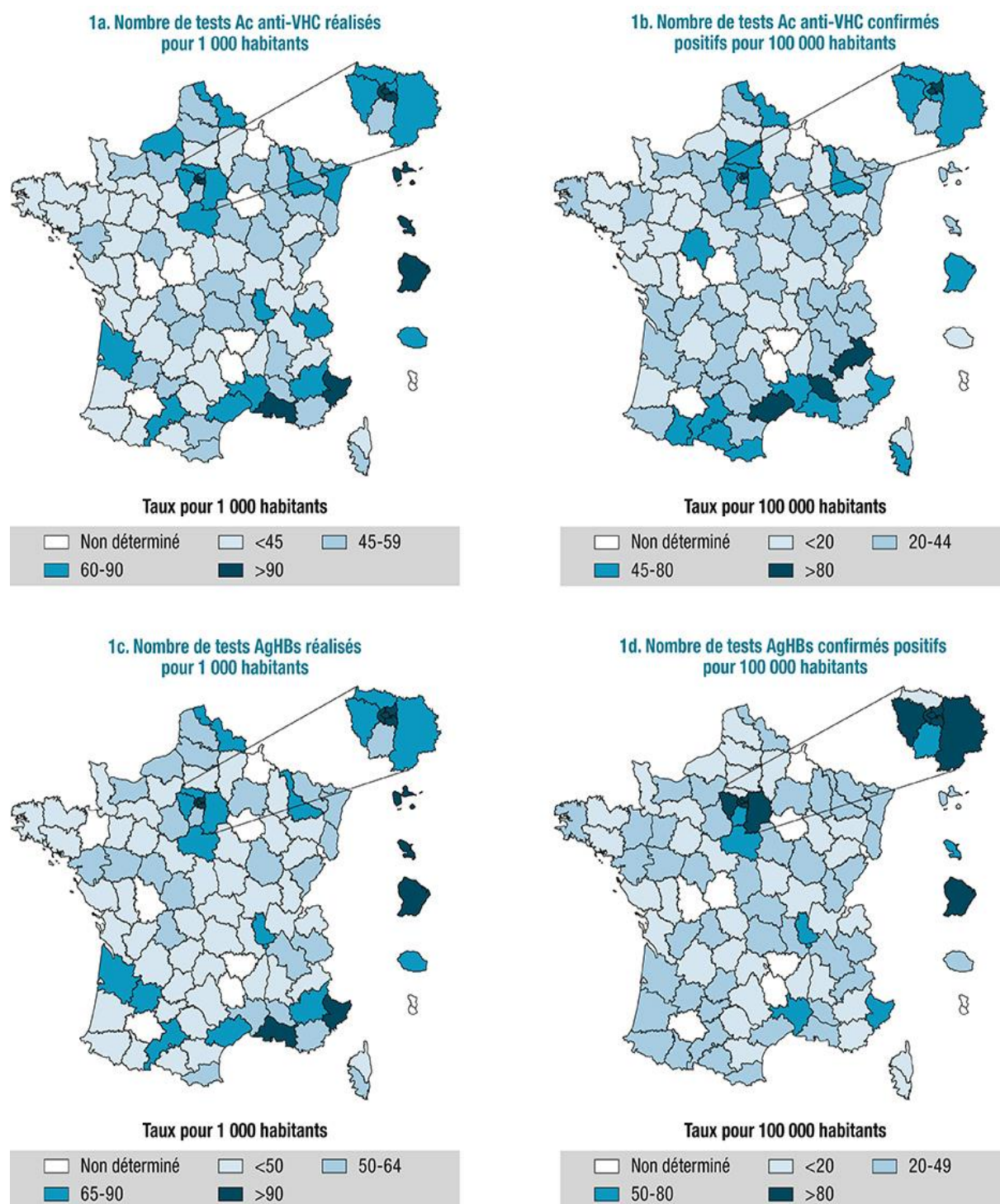
En 2016, le nombre de tests anti-VHC confirmés positifs rapporté à la population (45/100000) et le taux de positivité des Anticorps (Ac) anti-VHC (0,7%) allaient dans le sens d'une baisse, par rapport aux estimations de 2013 (49/100 000 et 0,9% respectivement), alors que l'activité de dépistage pour le VHC continuait d'augmenter. C'est en Île-de-France (notamment à Paris), en région Provence Alpes Côte d'Azur (dans les Hautes-Alpes) et en Occitanie (dans l'Hérault), que les nombres de tests Ac anti-VHC confirmés positifs rapportés à la population étaient les plus élevés en 2016.

Dans les hauts de France, en 2013 le nombre de test Ac anti-VHC était de 308 860 [IC 95 % : 245 565- 372 155] et en 2016 de 338 324 [IC 95 % : 276 674-399 573]. Le nombre de test confirmé positif ces années- là était respectivement de 2227 [IC 95% : 1301-3154] et de 2238 [IC 95% : 1508-2969].

En Picardie, en 2012, l'activité de dépistage de l'hépatite C était estimée à partir des données de remboursements de l'assurance maladie de l'année 2012 et de l'enquête LaboHep 2010. Elle était inférieure à l'activité de dépistage moyenne en France métropolitaine. De même, le nombre de tests de contrôle Ac anti-VHC remboursés pour 100 000 habitants et les taux de tests confirmés positifs estimés en Picardie étaient inférieurs à ceux observés en métropole (respectivement 9/100 000 habitants en Picardie *versus* 22/100 000 habitants en métropole et 27/100 000 habitants en Picardie *versus* 46/100 000 habitants en métropole) [21].

De même que les données de contrôle de positivité de l'Ac anti-VHC de l'assurance maladie et de l'enquête LaboHep, le taux de positivité de l'Ac anti-VHC calculé à partir des données des CEGIDD (Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic) était inférieur à celui observé en métropole avec 0,50 % contre 0,82 %.

La prévalence hospitalière de l'hépatite C chronique est estimée à 0,19 % en Picardie. Elle était inférieure aux 0,27 % observés en France métropolitaine.



* Tests confirmés positifs pour la première fois dans le laboratoire.

Figure n° 3: Nombre de tests Ac anti-VHC et Ag HBs pour 1 000 habitants et taux de positivité pour 100 000 habitants, par département. Enquête LaboHep 2016, France. [20]

Toutefois, l'estimation du nombre de tests anti-VHC ou Antigène HBs (Ag HBs) confirmés positifs pour la première fois ne doit pas être interprétée comme une estimation du nombre de

personnes nouvellement diagnostiquées. En effet, une même personne peut être comptabilisée plusieurs fois, notamment si elle est confirmée positive dans des LBM différents.

La diminution du nombre de test anti VHC positifs est cohérente avec la diminution annuelle du nombre de personnes en ALD (affection de longue durée) pour une hépatite chronique C depuis 2013. Elle est liée en partie à l'impact des AAD de seconde génération, qui permettent la guérison de 95% des patients et sont disponibles depuis 2014 pour les patients à un stade avancé. En 2016, leur prescription a été étendue aux patients asymptomatiques (stade de fibrose F0 ou F1). Il a été estimé qu'un traitement par AAD de seconde génération avait été initié chez 22 600 personnes en 2014-2015 et que 20 300 avaient été guéries.

En 2016, le volet virologique « Barotest » avait permis d'estimer, dans la population générale adulte (18-75 ans) vivant en France métropolitaine, la prévalence de l'ARN VHC à 0,30% (IC 95% : 0,13-0,70) ce qui correspondait à 133 466 personnes (IC95% : 56 880-312 616) ayant une hépatite C chronique. Parmi ces personnes, 80,6% (IC95% : 44,2-95,6) connaissaient leur infection. [22]

Au 1er juillet 2018, il restait en France métropolitaine, un peu plus de 108 000 porteurs chroniques du virus de l'hépatite C, selon les derniers chiffres publiés par le Baromètre de l'élimination de l'hépatite C. Après une année 2017 marquée par un nombre record de guérisons (plus de 18 000) grâce à la généralisation des AAD. La réduction du nombre de porteurs chroniques se poursuit en 2018 mais accuse toutefois un certain infléchissement: un peu moins de 7 000 guérisons ont été enregistrées au premier semestre 2018. [23]

Cette évolution est également à mettre en regard des politiques de réduction des risques, notamment vis-à-vis des usagers de drogues, principal réservoir de transmission du VHC.

III) CLINIQUE DE L'INFECTION PAR LE VHC :

A) Hépatite aiguë :

Après une incubation de 15 à 90 jours habituellement, l'hépatite aiguë causée par le VHC est le plus souvent peu symptomatique. Dans 90% des cas, l'ictère est absent et l'hépatite aiguë passe donc souvent inaperçue malgré des taux d'Alanine AminoTransférase (ALAT) élevés, généralement à 10 ou 20 fois la normale.

Les Hépatites aiguës sont le plus souvent diagnostiquées lors de la surveillance du bilan hépatique et de la sérologie après une prise de risque chez un sujet toxicomane, ou après un Accident Exposition Sanguin (AES) ou sexuel chez un patient HSH par exemple.

Les cas d'hépatite C fulminante sont exceptionnels.

Après la phase aiguë, 15 à 35% des hépatites C évoluent vers la guérison. Cette dernière est évoquée devant une PCR sur plasma de l'ARN du VHC négative avec transaminases normales après 6 mois d'évolution.

B) Hépatite chronique :

Le passage à la chronicité est cependant la règle dans 65 à 85 % des cas d'infection par le VHC, et notamment en cas d'immunodépression.

L'hépatite C chronique est le plus souvent asymptomatique. Elle est peut être responsable d'une asthénie.

Des transaminases à un taux normal n'éliminent pas la présence de lésions hépatiques, parfois sévères. C'est pourquoi l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique doit être réalisée devant toute découverte d'hépatite C.

L'évolution de l'hépatite chronique se fait vers la cirrhose hépatique dans 20% des cas après un délai médian de 10 à 30 ans. L'évolution est influencée par la présence de facteurs aggravants tels que le sexe masculin, l'âge de la contamination, la consommation d'alcool, une stéatose hépatique associée, une coinfection par le VIH (et selon le niveau d'immunodépression et de répllication virale du VIH.). Cette coinfection par le VIH augmente la charge virale du VHC, accroît les risques de transmission sexuelle, parentérale ou maternofoetale. Cela accélère également la progression de la fibrose hépatique et le risque de progression vers la cirrhose et le CHC.

La décompensation d'une cirrhose liée au VHC ne diffère pas cliniquement de celle d'une autre étiologie.

En cas de cirrhose hépatique établie, le risque d'évolution vers un CHC est de 1 à 4% par an.

C) Manifestations extra-hépatiques du VHC :

L'infection est souvent asymptomatique mais il existe de nombreuses atteintes extra-hépatiques décrites. Elles peuvent amener au diagnostic de l'infection par le VHC, ou survenir simplement chez un patient connu porteur du VHC. Le lien de causalité est certain pour une partie mais reste plus flou pour d'autre. [24]

Cryoglobulinémies mixtes :

Elles s'observent chez 50 à 90% des patients atteints d'une hépatite C, c'est la plus fréquente des manifestations associées. Et dans 80% des cas, les cryoglobulinémies ont pour étiologie le virus de l'hépatite C.

Bien que principalement asymptomatiques, les manifestations de ces cryoglobulinémies sont classiquement des arthralgies et un purpura vasculaire (signe le plus constant dans 90% des cas symptomatiques).

Plus rarement, d'autres organes peuvent être atteints par cette vascularite à complexe immuns. Une multinévrite, une vascularite cérébrale, ou une glomérulonéphrite peuvent se manifester. Les facteurs de risques d'avoir une cryoglobulinémie chez un patient porteur du VHC sont : le sexe féminin, une consommation d'alcool supérieure à 50 grammes par jour, un génotype 2 ou 3 du VHC et une fibrose hépatique extensive.

Le facteur rhumatoïde est souvent positif lors du bilan de cette cryoglobulinémie.

Le traitement antiviral a toujours été une indication et se doit d'être aussi précoce que possible pour être efficace en cas de cryoglobulinémie symptomatique.

Manifestations cutanées :

-Porphyries Cutanées Tardives (PCT) : 50 à 100 % des patients atteints de PCT sporadique dans le sud de l'Europe sont porteurs d'anticorps anti-VHC. La physiopathologie est mal connue.

-Prurit : associé à une xérose, un prurigo ou des excoriations cutanées sans corrélation avec une cholestase hépatique. Ce prurit est retrouvé chez 15% des patients atteints du VHC.

-Lichen plan.

Néphropathies Glomérulaires :

Les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques sont les plus fréquentes. Ce sont des glomérulonéphrites membrano-prolifératives avec une cryoglobulinémie de type II. L'immunoglobuline (Ig) M κ le plus souvent. Des atteintes extra-membraneuses sont décrites.

Syndrome sec :

Fréquemment retrouvé chez les patients porteurs du VHC avec une sialadénite lymphocytaire. Il diffère du Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif par son histologie avec des infiltrats lymphocytaires péri-capillaires et l'absence de destruction des canaux glandulaires.

Manifestations rhumatologiques :

Ce sont les manifestations cliniques extra-hépatiques les plus fréquentes du VHC avec dans 26% des cas des arthralgies, dans 15% des cas des myalgies. Les arthrites vraies sont rares. Un facteur rhumatoïde peut être présent, en lien avec une cryoglobulinémie.

Vascularite systémique :

Il s'agit soit de vascularites cryoglobulinémiques, touchant les artères de petit calibre (veinules, capillaires, artérioles et artères intra-parenchymateuses distales en connexion avec les artérioles), soit de vascularite de type Péri Artérite Nodulaire (PAN) atteignant des artères de calibre supérieure à 120 µm. Le diagnostic différentiel est parfois difficile.

La symptomatologie clinique, associée à différents degrés de gravité, une altération de l'état général, des arthromyalgies, un purpura vasculaire, une mononévrite multiple ou une polyneuropathie sensitive, une hypertension artérielle ou une néphropathie.

Thyroïdites auto-immunes :

Thyroïdite d'Hashimoto avec Ac anti-thyropéroxydase, ou hypothyroïdie isolée. La présence d'Ac anti-thyroïdien était autrefois un bon marqueur de dysthyroïdie sous traitement par Interféron α .

Hépatites auto-immunes :

De type II avec Ac anti LKM1 (Liver Kidneys Microsomes).

Lymphome :

Lymphoprolifération B maligne de type Lymphome Non Hodgkinien (LNH). Souvent, il existe une cryoglobulinémie de type II. La physiopathologie fait intervenir la persistance du virus dans l'organisme avec stimulation prolongée du système immunitaire, des lymphocytes B notamment.

IV) OUTILS DIAGNOSTICS :

Sérologie VHC : Elle repose sur un test immuno-enzymatique ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoAssays*) de 3^e génération très sensible (faux négatif exceptionnel) détectant des

anticorps en utilisant plusieurs antigènes recombinants (Core, NS3, NS4 et NS5). Le délai de séroconversion est retardé de 15 à 30 jours après le pic des transaminases. Il peut survenir jusqu'à 12 semaines post-contamination. D'où la nécessité de contrôler une sérologie post-AES à 3 ou 4 mois post-exposition.

Les techniques actuelles ne permettent pas de différencier les patients porteurs d'une hépatite C chronique des patients guéris (après un traitement ou naturellement).

Les anticorps anti-VHC ne sont pas protecteurs et une nouvelle contamination par le VHC est toujours possible après une première hépatite C guérie.

AMPLIFICATION GENIQUE du VHC avec Test d'Amplification des Acides Nucléiques par PCR (*polymerase chain Reaction*) pour l'ARN :

La PCR quantitative en temps réel dirigée contre l'ARN du VHC dans le plasma est un test quantitatif très sensible avec un seuil inférieur à 12 UI/mL.

Effectuée systématiquement en cas de sérologie VHC positive, elle va permettre de différencier une hépatite C active (Test d'amplification positif avec quantification de la charge virale) ou guérie (PCR négative).

C'est grâce à ce test que l'on suivra une hépatite C. Il affirmera la guérison après la négativation de ce test quantitatif 12 semaines après traitement.

Chez un patient guéri, une PCR de nouveau positive traduit une nouvelle contamination.

Il existe de très rares cas d'infection à VHC avec sérologie négative et PCR positive. Cela survient notamment en cas de primo-infection (avant la séroconversion), de coinfection par le VIH à un stade avancé ou d'immunodépression sévère.

GENOTYPAGE DU VHC : déterminé suite à une PCR quantitative de l'ARN du VHC positive. Autrefois les indications thérapeutiques en dépendaient et la réalisation du génotypage était systématique.

Depuis l'avènement des AAD, seuls les échecs sous traitement justifient sa réalisation ou les cas justifiant une prise en charge en parcours spécialisé et s'appuyant sur des thérapies non pangénotypiques.

GENOTYPAGE DE RESISTANCE : De réalisation difficile et non encore standardisée. Elle doit se faire dans des laboratoires de référence. Le génotypage de résistance est utile après un échec sous traitement afin d'identifier les mutations de résistance aux antiviraux et de guider le choix d'un traitement adapté ultérieur.

V) ARSENAL THERAPEUTIQUE DISPONIBLE :

A) LES INTERFERONS :

-Traitement historique du VHC, les interférons (IFN) alpha sont des glycoprotéines ayant une activité anti-virale, cytotoxique et immuno-modulatrice. Ces glycoprotéines sont produites naturellement suite à l'induction de virus par certaines cellules de l'immunité. Les IFN α recombinants produits par génie génétique possèdent les mêmes propriétés. [25]

-Les IFN α se fixent à la cellule infectée par le VHC par des récepteurs membranaires spécifiques, induisant la production d'enzymes (2'-5' oligo adénylate synthétase, protéine kinase et ribonucléase) inhibant la synthèse des protéines virales.

En plus de l'inhibition de la synthèse de protéines virales, les IFN α vont avoir une action immuno-modulatrice. Elle s'effectue par le biais de la stimulation des lymphocytes Natural Killer et l'augmentation de la présentation antigénique par les molécules de classe 1 du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

-Deux formes d'IFN existent : IFN α -2a ou-2b libres et les IFN α -2a ou-2b pégylés. Ces derniers se différencient par une demi-vie plasmatique de 80 heures pour les IFN α -2a pégylés et de 27 à 40 heures pour les IFN α -2b pégylés. Cette pharmacocinétique permettant une injection Sous-Cutanée (SC) unique hebdomadaire, a rendu inutile les formes non pégylés à demi-vie courte de 2-3 heures.

-les Effets Indésirables (EI) sont fréquents, dose-dépendant et fonction également de la durée du traitement. Cela a limité leur utilisation depuis l'arrivée des AAD contre le VHC.

Les EI sont essentiellement un syndrome pseudo-grippal après l'injection, une asthénie, anorexie, diminution de la libido, syndrome dépressif pouvant être sévère avec conduites suicidaires, anxiété, troubles de la concentration et du sommeil, dysthyroïdie, leuco-neutropénie favorisant les infections, anémie, cytolyse hépatique, réaction inflammatoire au point d'injection.

-Les Contre-Indications (CI) sont principalement les hépatites auto-immunes, une pathologie psychiatrique ou dysthyroïdie décompensée, insuffisance rénale sévère, cirrhose décompensée, épilepsie non contrôlée ou les patients transplantés traités par immunosuppresseurs.

-Les traitements par IFN ne sont plus recommandés dans la prise en charge du VHC aujourd'hui. Leurs indications se limitent au traitement de l'hépatite B et Delta.

B) RIBAVIRINE :

Analogue nucléosidique de la guanosine. Elle exerce une activité antivirale étendue après phosphorylation intracellulaire dans les cellules eucaryotes. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Elle inhibe la synthèse de l'ADN ou ARN viral, de l'ARN messager et de l'inosine-5'-phosphate-deshydrogénase.

Utilisée en monothérapie, elle n'agit pas sur le VHC. Autrefois elle était associée aux IFN α avec un effet synergique. Aujourd'hui associée avec les Antiviraux à Action Directs, elle n'est plus indiquée qu'en cas de cirrhose décompensée ou d'échec de traitement antiviral antérieur.

La ribavirine prise par voie orale possède une absorption rapide avec une biodisponibilité de 45 à 65%. S'ensuit un métabolisme hépatique et 40% de la dose absorbée est éliminé par voie urinaire.

Le dosage de la ribavirinémie avait un intérêt lors de son association aux IFN α car une corrélation entre, une ribavirinémie élevée et une Réponse Virologique Soutenue (RVS), est prouvée. Dans son association avec les AAD, ce lien entre concentration plasmatique élevée et RVS n'est pas établi.

Parmi les principaux effets indésirables, on note une anémie hémolytique dose-dépendante chez environ 10% des patients traités. Celle-ci est en lien avec une accumulation tissulaire, avec une localisation particulière dans les hématies, de la ribavirine suite à des prises répétées. Réversible après l'arrêt du traitement. Elle peut nécessiter l'utilisation d'Erythropoïétine (EPO) α durant le traitement. Un bilan cardiaque avec la réalisation d'une épreuve d'effort pré-thérapeutique est recommandé chez les sujets à risque coronarien en raison de ce risque d'anémie.

Il existe également une sécheresse cutanéomuqueuse, une dysgueusie.

La tératogénicité démontrée de la ribavirine impose l'utilisation d'une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et 4 mois supplémentaire chez la femme, et jusqu'à 7 mois supplémentaires chez l'homme.

A noter une interaction médicamenteuse avec certains antirétroviraux tels que la didanosine ou stavudine. Leur association est contre-indiquée en raison d'un risque d'acidose lactique.

C) INHIBITEURS DIRECTS DE LA REPLICATION DU VHC :

Il existe différentes cibles du cycle de réplication virale du VHC pour lesquelles, on retrouve plusieurs inhibiteurs en rapport :

1) INHIBITEURS DE PROTEASES :

La première étape de la réplication du VHC est celle mettant en jeu la protéase virale NS3. La partie N-terminale de cette protéine possède une activité sérine protéase et utilise la protéine NS4A comme cofacteur pour cliver 4 sites spécifiques sur la polyprotéine générée après traduction de l'ARN viral. Cette protéase bloque également la voie de signalisation conduisant à la production d'interféron endogène. Cette double action en fait une cible thérapeutique intéressante, son inhibition permettant d'une part de bloquer la maturation post-traductionnelle de la protéine virale, et d'autre part de restaurer une réponse antivirale non-spécifique. [26]

Les inhibiteurs de protéases NS3/4A disponibles sont le glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir, et le paritaprevir/ritonavir.

Ils possèdent une puissante activité anti-virale avec un bon profil de résistance

Certains sont pangénotypiques, d'autres actifs uniquement sur les génotypes 1 et 4.

Ils ont globalement une bonne tolérance. Cependant ils sont déconseillés chez les patients cirrhotiques, de surcroît avec un score de Child-Pugh B ou C où ils sont contre-indiqués. En effet, les inhibiteurs du NS3B possèdent un risque d'hépatotoxicité et sont donc susceptibles de décompenser une cirrhose hépatique.

2) INHIBITEURS DE NS5A :

La phosphoprotéine NS5A intervient dans plusieurs étapes du cycle réplicatif, en particulier le complexe de réplication et l'assemblage du virion. C'est une protéine orchestre qui interagit avec de nombreux partenaires viraux (protéine Core, NS4B, NS5B) et cellulaires. Elles agissent par blocage de la réplication et de l'assemblage des particules virales en inhibant la formation du "*membranous web*".

On trouve dans cette classe notamment : Velpatasvir, pibrentasvir, elbasvir, ombitasvir, ledipasvir, daclatasvir.

Ils possèdent une activité anti-virale puissante soit polygénotypique (exception faite du génotype 3), soit pangénotypique.

Mais ces inhibiteurs NS5A ont une faible barrière génétique de résistance nécessitant une association systématique.

3) INHIBITEURS DE LA NS5B POLYMERASE :

La polymérase virale ou NS5B est spécifique du virus et peut être inhibée par des inhibiteurs nucléosidiques ou non nucléosidiques.

Il existe dans cette classe :

- un inhibiteur nucléosidique de la NS5B qui est le sofosbuvir, dérivés des nucléotides naturels et va agir en prenant la place du composant naturel. Cela aboutira à l'arrêt de l'élongation de la chaîne naissante d'ARN. Il agit sur l'ensemble des génotypes (le site actif de la NS5B étant relativement bien conservé entre les génotypes), possédant une forte activité antivirale et avec une barrière génétique de résistance élevée. Cependant sur le génotype 3 du VHC, la puissance de l'activité antivirale est plus faible.

Parmi les EI, des cas de bradycardie, pouvant être fatals, sont rapportés lors d'associations avec l'amiodarone en particulier. L'association tenofovir disoproxil fumarate avec le sofosbuvir/ledipasvir présente un risque d'altération de la fonction rénale, et notamment en cas d'altération préalable de cette dernière.

- et un inhibiteur non-nucléosidique de la NS5B polymérase qui peut se lier à différents sites de la polymérase et en modifiant sa conformation va bloquer son activité catalytique. Le représentant de cette classe est le dasabuvir. Il est actif uniquement sur le génotype 1 et avec une barrière génétique de résistance faible.

VI) STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES:

L'Organisation Mondiale de la Santé vise l'élimination de l'Hépatite C dans le monde en 2030. L'élimination étant définie par une diminution de 90% des nouvelles infections, associée à une baisse de la mortalité liée au VHC de 65%.

Pour obtenir le plus rapidement possible cette élimination en France, l'AFEF, recommande un dépistage universel. C'est à dire le dépistage de chaque patient pour le VHC au moins une fois dans sa vie, en recherchant conjointement le VIH et le VHB. Elle recommande également, grâce aux molécules pangénotypiques dirigées contre le VHC, un parcours de soins simplifié, pour limiter le recours aux RCP. Ces dernières sont maintenues pour les cas complexes et relevant d'une prise en charge spécialisée.

A) PARCOURS SIMPLIFIE :

Elaboré par l'AFEF en 2018 et confirmé en 2019 [27] pour répondre à l'objectif de santé publique de l'élimination du VHC en France. Il repose sur la prise en charge de l'infection par le VHC par tout médecin pour les cas simples. L'implication de l'ensemble des médecins répond à l'objectif de prévention de la cirrhose et du CHC en favorisant une prise en charge de proximité raccourcissant le délai entre le diagnostic et le traitement. Limitant ainsi l'évolution de la maladie hépatique. Prise en charge simplifiée avec des acteurs au plus proche du lieu de vie et de suivi du patient infecté. En privilégiant une relation de confiance déjà installée.

Pour cela, il était donc nécessaire d'élargir la prescription des agents antiviraux directs pangénotypiques à l'ensemble des médecins, avec une prise en charge à 100% par la sécurité sociale. Cela s'est concrétisé en mai 2019.

Un des préalables indispensable à une prise en charge simplifiée est d'éliminer une maladie hépatique sévère chez un sujet atteint d'une hépatite virale de type C.

Ceci au moyen d'une des 3 méthodes non invasives disponibles: une mesure de l'élasticité hépatique : Fibroscan®, ou des tests sanguins: fibrotest® et fibromètre®.

La ponction biopsie hépatique n'a pas sa place dans le parcours simplifié pour l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique. [28]

Le diagnostic de maladie hépatique sévère (stades de fibrose F3-3/4-4) est écarté pour les valeurs suivantes :

-Fibroscan® <10kPa

-fibrotest® ≤ 0,58

-fibromètre® ≤ 0,786.

Le parcours de soin simplifié ne se conçoit qu'en l'absence de maladie hépatique sévère, de coinfection par le VHB ou VIH, d'insuffisance rénale sévère, de comorbidité hépatique mal équilibrée, ou d'échec antérieur d'un traitement antiviral contre le VHC.

Le bilan préalable à tout traitement antiviral comprend donc :

- une évaluation non invasive de la fibrose hépatique ;
- un bilan sanguin avec Numération Formule Sanguine (NFS), bilan hépatique complet (Aspartate AminoTransferase (ASAT), ALAT, gamma Glutamyl Transpeptidase (γ GT), phosphatases alcalines, bilirubinémie, Taux de prothrombine (TP), albuminémie.), mesure du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG), sérologie VIH et VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et HBc)
- la recherche de comorbidités : diabète, syndrome métabolique, obésité ou surpoids, évaluation de la consommation d'alcool.
- le détail précis des traitements pris par le patient ainsi que l'automédication ou la consommation de pamplemousse/orange sanguine ou millepertuis doit être noté. La consultation du site www.hep-druginteractions.org permettra de rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses et d'orienter plus vers un schéma thérapeutique qu'un autre.

Une fois ces conditions réunies, le traitement antiviral sera débuté selon deux stratégies équivalentes:

- soit Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir) 3 comprimés en une prise par jour pendant 8 semaines ;
- soit Epclusa® (Sofosbuvir + Velpatasvir) 1 comprimé par jour, pendant 12 semaines.

Le contrôle de l'efficacité du traitement se fera via le dosage de la charge virale du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement. Si celle-ci est indétectable, le patient sera alors considéré en Réponse Virale Soutenue (RVS), c'est-à-dire guéri.

Les patients ayant des conduites à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) s'expose à un risque de réinfection (les anticorps n'étant pas protecteurs). Dans cette population, la recherche régulière de la charge virale du VHC doit être réalisée.

B) PARCOURS SPECIALISE :

1) GENERALITES :

La prise en charge en parcours spécialisé comprend tous les cas exclus de la prise en charge simplifiée, soit en cas de :

- maladie hépatique sévère ;
- cirrhose décompensée, comorbidité hépatique mal contrôlée ou transplantation hépatique ;
- échec d'un traitement anti-viral antérieur dirigé contre le VHC ;
- insuffisance rénale sévère ;
- coinfection par le VHB ou VIH.

Le bilan préalable au traitement est identique. Si ce n'est la réalisation d'un génotypage du VHC en cas d'échec de traitement ou de thérapeutique envisagée non pangénotypique.

En cas de maladie hépatique sévère, le calcul des scores CHILD PUGH et MELD est également nécessaire.

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

Figure n°4 : Score de Child-Pugh.

Les stratégies thérapeutiques privilégiées répondent aux critères suivant :

- RVS supérieure à 95% ;
- tolérance
- facilité d'utilisation avec prise unique quotidienne, durée courte de traitement.

Les stratégies pangénotypiques disponibles dans ce parcours ne diffèrent que par la durée avec :

-Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir) 3 comprimés en une prise par jour pendant 8 à 16 semaines ;

Combinaison ayant permis une RVS>95% pour tout génotype avec une durée de traitement de 12 semaines en cas de stade de fibrose F4 (fibroscan $\geq 12,5$ kPa, fibrotest $\geq 0,75$) et 8 semaines si résultats inférieurs [29]. Par contre chez les patients porteurs d'un génotype 3 en échec d'un traitement antérieur par interféron pégylé et ribavirine, 16 semaines sont nécessaires pour obtenir ce résultat.

-Epclusa® (Sofosbuvir + Velpatasvir) 1 comprimé par jour, pendant 12 semaines.

Cette dernière association ayant permis d'obtenir une RVS >95% indépendamment du génotype et du degré de fibrose [30].

Deux options thérapeutiques adaptées au génotype sont disponibles et répondent aux critères d'efficacité, de tolérance et de facilité d'utilisation :

-sofosbuvir + ledipasvir pendant 8 semaines ;

Obtention d'une RVS >95% en cas de génotype 1 et sans maladie hépatique sévère. [31]

-Grazoprevir+elbasvir pendant 12 semaines.

RVS >95% chez les patients porteurs d'un génotype 1b, 1a avec charge virale $\leq 800\,000$ UI/mL, ou génotype 4 naïf de traitement par interféron+ribavirine [32] [33].

Le suivi virologique après traitement ne diffère pas avec la réalisation d'une charge virale par PCR 12 semaines après la fin du traitement antiviral.

Le suivi de la maladie hépatique après traitement comprend chez ceux porteurs d'une maladie hépatique sévère : le dépistage du CHC par la réalisation d'une échographie hépatique couplée au doppler de manière semestrielle. Ainsi qu'un bilan clinique et biologique hépatique complet.

L'existence de Varices Oesophagiennes (VO) chez un patient nécessite une surveillance selon les recommandations en vigueur (Fibroscopie Oeso-gastro-Duodénale (FOGD) avec un rythme adapté aux grades des VO) [34].

En 2016, une étude de cohorte rétrospective (Reig, Marino et al. 2016) a provoqué une controverse en évoquant un risque majoré de récurrence de CHC chez les patients ayant été traités et guéris grâce aux AAD. Dans cette cohorte de 58 malades avec un suivi médian de 5,7 mois, 16 malades (27,6%) avaient développé une récurrence. Suite à cela, différentes équipes ont rapportés leur expérience montrant des résultats discordants liés à des limites méthodologiques des différentes études. Dans l'analyse des trois cohortes françaises incluant plus de 6000 patients avec cirrhose virale C (HEPATHER, CirVir et Cupilt), il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de récurrence du CHC après le traitement par AAD (ANRS, 2016). Ces résultats rassurants ont été confirmés par plusieurs autres cohortes de grande taille ainsi qu'une méta-analyse [35] [36].

La RVS est associée, chez les patients porteurs d'une maladie hépatique sévère, à une baisse de la pression portale, une diminution du risque de décompensation de cirrhose, de l'incidence du CHC et une amélioration de la survie [37].

Mais malgré l'amélioration du résultat des méthodes non-invasives de la fibrose hépatique après un traitement efficace avec une RVS, un patient initialement évalué porteur d'une maladie hépatique sévère doit continuer d'être suivi comme tel.

Par contre, en cas de RVS, et en l'absence d'atteinte hépatique sévère ou de comorbidité hépatique (consommation éthylique excessive, syndrome métabolique, co-infection par le VHB...) les patients ne nécessitent plus de surveillance particulière. A contrario la présence d'une comorbidité hépatique persistante nécessite un suivi hépatologique au long cours.

Les patients ayant des conduites à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) s'expose à un risque de réinfection et la recherche régulière de la charge virale du VHC doit être réalisée.

2) EXEMPLES DE SITUATIONS PARTICULIERES:

⇒ En cas d'insuffisance rénale sévère :

Les schémas sans Sofosbuvir sont privilégiés.

Deux schémas sont proposés pour les patients porteurs d'une insuffisance rénale sévère (stade 4 ou 5 avec DFG respectivement entre 15-29 mL/min et <15 mL/min) ou dialysés :

-Glecaprevir+ Pibrentasvir pendant 12 semaines [38] ;

-Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (évalué pour les patients porteurs d'un génotype 1 du VHC) [39].

⇒ **En cas de cirrhose décompensée :**

Un score CHILD PUGH ≥ 7 définit la décompensation d'une cirrhose hépatique.

Les inhibiteurs de protéase sont contre-indiqués dans ce cas et d'autres schémas thérapeutiques doivent être utilisés.

Chez les patients avec cirrhose décompensée Child PUGH B7-9, est recommandé une association :

-Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine pendant 12 semaines [40].

En cas de cirrhose décompensée CHILD PUGH C10-12, sont recommandés :

-Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine pendant 12 semaines [41] ;

-Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine pendant 12 semaines [42].

Il est également recommandé en cas de décompensation Child Pugh C de prendre l'avis d'un centre de transplantation hépatique.

⇒ **En cas de transplantation hépatique :**

Le score MELD conditionne l'accès à la greffe de manière à ce que les patients les plus graves soient prioritaires indépendamment de l'ancienneté d'inscription sur la liste de transplantation.

La question de traiter l'infection par le VHC avant ou après la greffe hépatique se pose, de par l'amélioration observée après traitement et RVS.

-Chez les patients porteurs d'un CHC en attente de transplantation hépatique et avec un score MELD ≤ 10 , un traitement est recommandé. Si le score MELD est supérieur à 10, le traitement est discuté avec l'équipe de transplantation.

-Les patients en attente de transplantation avec cirrhose de gravité intermédiaire (MELD < 18) sans CHC doivent bénéficier d'un traitement.

-Chez les patients en attente de transplantation avec cirrhose grave (MELD ≥ 18) sans CHC, le traitement doit être réalisé après la greffe hépatique.

Les options post-transplantation comprennent :

- sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines [43];
- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines [44].

=> En cas d'échec après traitement par Agent Antiviral Direct :

En premier lieu, il faut rechercher une cause d'échec et notamment une inobservance, des interactions médicamenteuses, un arrêt prématuré du traitement. Une réinfection est une autre possibilité à garder en mémoire.

Enfin une résistance virologique au traitement est possible. La recherche de mutations de résistance n'est pas systématique avec la plupart des schémas thérapeutiques. Cependant elle se justifie, pour le choix de l'association thérapeutique future, chez les patients en échec de traitement par agents antiviraux directs anti-NS5A de deuxième génération tels que Velpatasvir, Pibrentasvir et Elbasvir. Les mutations de résistance perdurent dans le temps.

Pour ces raisons, les dossiers de patient en échec de traitement par AAD doivent être présentés en RCP.

Chez les patients en échec d'un traitement antiviral direct de première génération tels que :

- Sofosbuvir + Ribavirine ou Simeprevir ou Daclatsvir ou Ledipasvir ;
- Paritaprevir + Ombitasvir +/- Dasabuvir.

=> Une association Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (Vosevi®) pendant 12 semaines est recommandée [45].

=> Chez les patients cirrhotiques infectés par le génotype 3 du VHC, est recommandé un schéma par : Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir +/- ribavirine pendant 12 à 24 semaines.

En rappelant que les traitements par inhibiteur de protéase (Glecaprevir, Voxilaprevir) ne sont pas recommandés chez les patients cirrhotiques décompensés ou compensés ayant un antécédent de décompensation.

D'où la recommandation d'un schéma par Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine pendant 24 semaines en cas d'échec de traitement par AAD de première génération chez les patients ayant une cirrhose décompensée.

PARTIE 2

ETUDE CHEZ LES MEDECINS GENERALISTES PICARDS DE L'INFLUENCE, DES RECOMMANDATIONS DE L'AFEF 2018, SUR LEUR PRATIQUE CONCERNANT LE VHC.

I) MATERIEL ET METHODES :

Cette étude a été réalisée au moyen d'un questionnaire à choix multiples de 12 questions. Joint en annexe n°1.

Il a été envoyé entre le 04/03/19 et le 04/05/2019 à 200 médecins généralistes exerçant en libéral, de manière exclusive ou partagée, en Picardie. L'envoi s'est fait par voie postale, avec une enveloppe contenant: le questionnaire de thèse ainsi qu'une enveloppe timbrée et pré-adressée pour le retour des réponses. Il n'a pas été effectué de relance. Les réponses étaient anonymes.

La sélection des médecins généralistes a été aléatoire via le site Conseil National de l'Ordre des Médecins, région Picardie, et la recherche dans l'onglet : « trouver un médecin ». [46] Les résultats sont fournis de manière aléatoire, non alphabétique et sans lien avec le lieu d'exercice. Les critères d'exclusion étaient : le fait de ne pas être installé, d'être un médecin généraliste exerçant exclusivement de manière hospitalière ou salariée dans des Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD)/ Protection Maternelle et Infantile (PMI) / Assurances. Les 200 premiers éligibles ont été sélectionnés pour recevoir le questionnaire.

Les réponses récoltées ont été retranscrites à l'aide d'un tableur excel 2010. Des pourcentages ont été réalisés pour l'analyse et répondre à la question de l'étude.

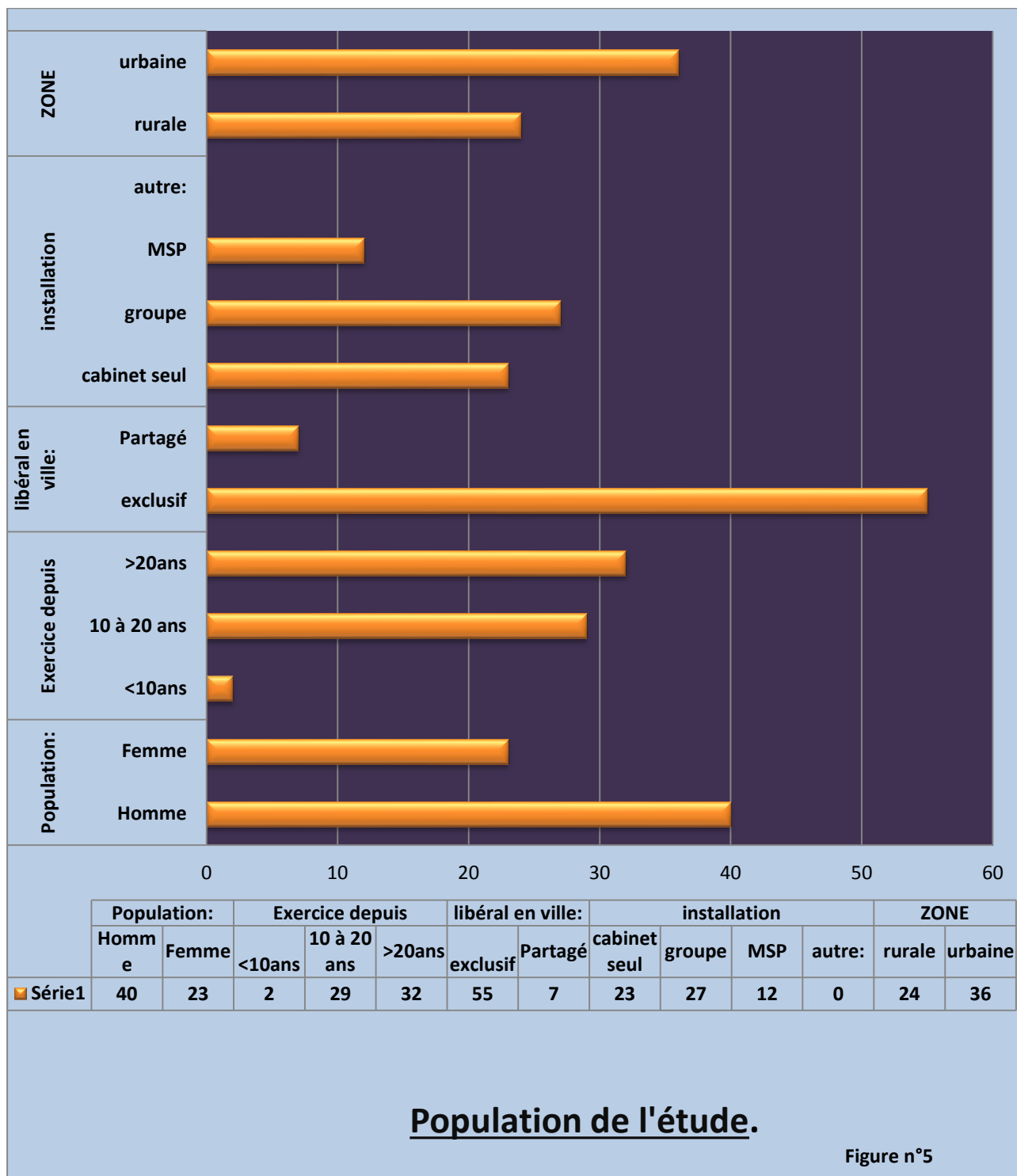
II) RESULTATS :

Sur les 200 envois, 63 réponses ont été récoltées et analysées. Quatre autres étaient inexploitables : car 2 médecins généralistes exerçaient une activité uniquement salariée en PMI et en Service de Soins de Suite et Réadaptation. Un autre avait cessé toute activité récemment. Et le dernier ne pratiquait que la psychothérapie.

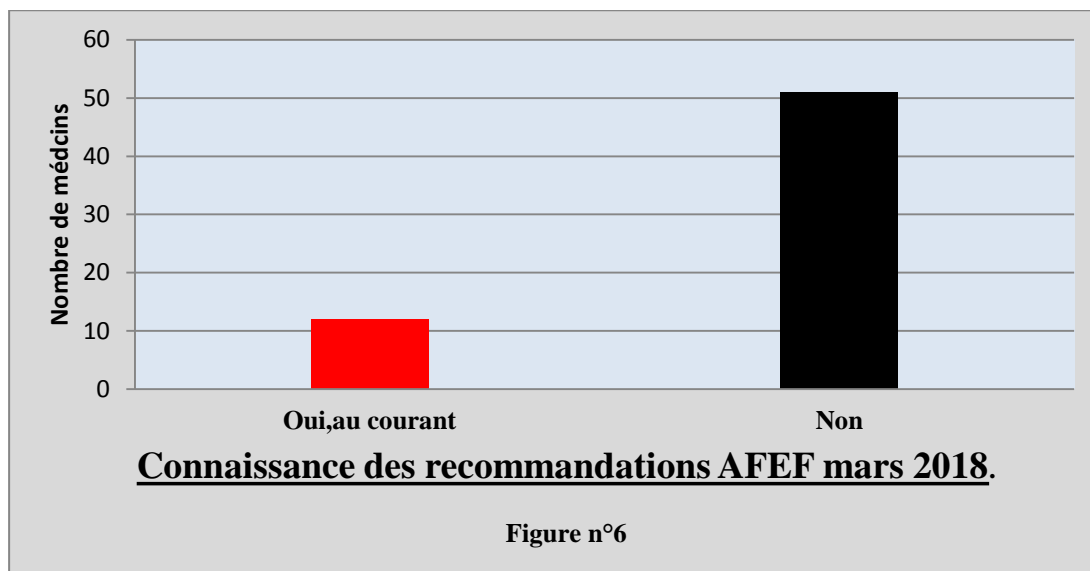
La population étudiée était constituée de 40 hommes et 23 femmes. L'expérience professionnelle était de plus de 20 ans d'exercice pour 32 d'entre eux, d'une durée de 10 à 20 ans d'exercice pour 29 autres et enfin de moins de 10 ans d'exercice pour les deux derniers. L'exercice libéral était exclusif chez 55 d'entre eux, 7 seulement ayant une activité partagée. Exercer en cabinet seul était le mode d'installation chez 23 médecins. Vingt-sept étaient installés en cabinet de groupe, et 12 exerçaient en Maison de Santé Pluridisciplinaire (MSP). Le dernier médecin n'a pas précisé son mode d'exercice. Le mode d'exercice rural était celui de 24 médecins, 36 étaient installés en zone urbaine (définie comme une commune supérieure à 2000 habitants). Trois n'avaient pas précisé leur zone d'exercice.

Un médecin avait précisé posséder un Diplôme Universitaire (DU) de pathologies infectieuses. Aucun n'avait déclaré posséder un DU de virologie ou d'addictologie.

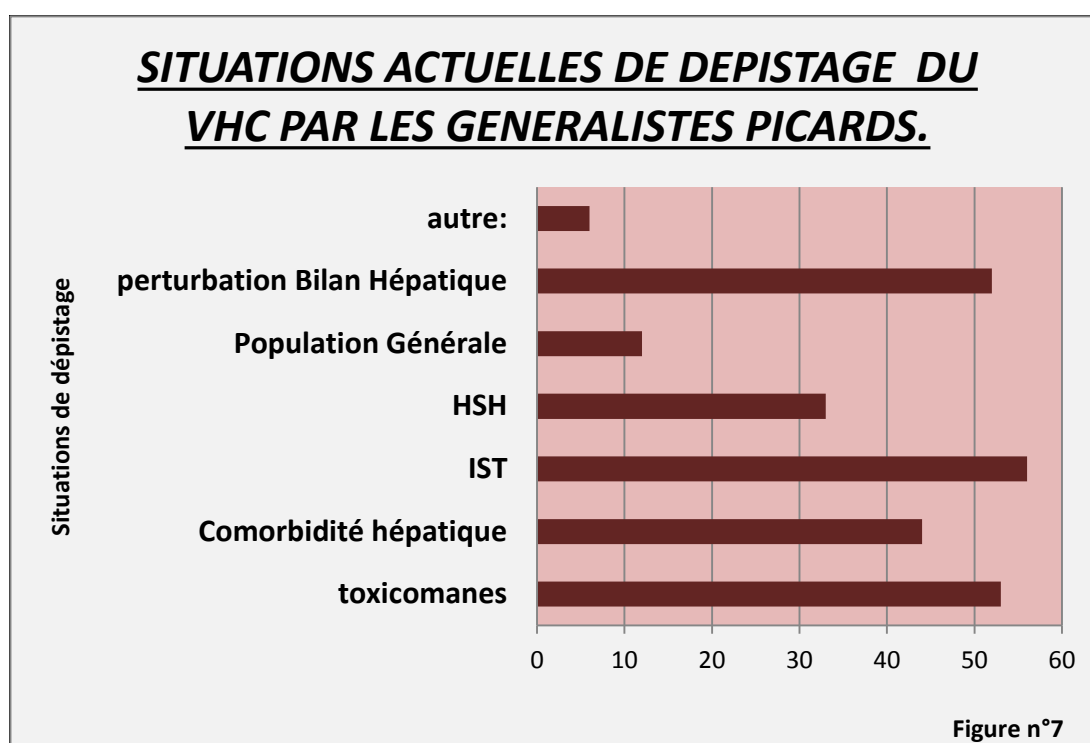
Huit médecins ont rapporté n'avoir aucun patient atteint ou guéri du VHC. Cinquante et un ont déclaré suivre moins de 10 patients atteints ou guéris du VHC et 3 médecins disaient avoir plus de 10 patients porteurs ou guéris du VHC.



Les médecins interrogés n'étaient pas au courant des recommandations de mars 2018 de l'AFEF concernant le VHC pour 51 d'entre eux soit 81%. Douze ont répondu avoir connaissance de ces recommandations. Parmi les 8 médecins qui ne suivaient pas de patients infectés ou guéris pour le VHC, 7 n'étaient pas au courant des recommandations AFEF 2018 soit 87,5%.

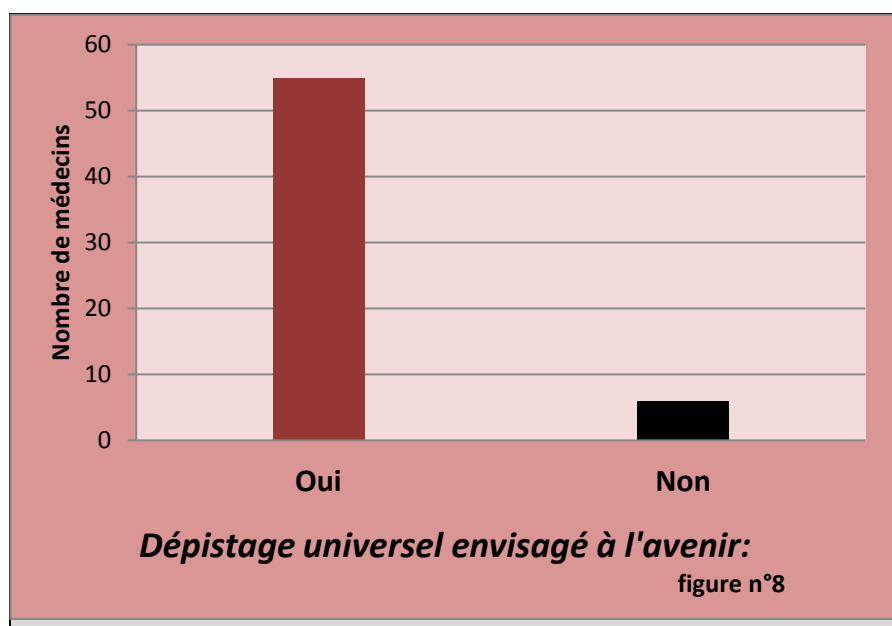


Les patients dépistés actuellement pour le VHC par les médecins de l'étude, étaient ceux demandant la réalisation d'une recherche d'Infection Sexuellement Transmissible (IST) pour 56 médecins soit 88,9% d'entre eux; les toxicomanes pour 53 médecins soit 84,1% ; ceux qui présentaient une perturbation du bilan hépatique (BH) pour 52 médecins soit 82,5%; les patients présentant une comorbidité hépatique pour 44 médecins soit 69,8% ; les HSH sont dépistés par 33 médecins soit 52,4% ; la population générale pour 12 médecins soit 19,0 % et dans d'autres situations non précisées pour 6 médecins soit 9,5 %. Trois médecins, soit 4,8%, ont rapporté ne dépister personne pour le VHC. Parmi les 8 médecins qui ne suivaient pas de patients infectés ou guéris pour le VHC, un seul dépistait déjà la population générale.



Concernant le dépistage universel du VHC, 55 médecins interrogés avaient répondu favorablement pour y participer à l'avenir. Six médecins avaient refusé d'y participer et 2 autres ne savaient pas quelle réponse donner. Parmi les 12 médecins au courant des recommandations AFEF 2018: 4 pratiquaient déjà au moment de l'étude le dépistage universel et les 12 étaient d'accords pour le pratiquer à l'avenir. Parmi les 8 médecins qui ne suivaient pas de patients infectés ou guéris pour le VHC, tous acceptaient d'introduire le dépistage universel dans leur pratique.

Parmi les médecins non au courant des recommandations de l'AFEF 2018, c'était donc 43 soit 84,3 % qui acceptaient d'inclure le dépistage universel dans leur pratique future et 8 qui le pratiquaient déjà.



Vingt-six médecins avaient rapporté suivre des patients usagers de drogue (UD), par voie intra-veineuse ou sniff, contre 37 qui n'en suivaient pas. Quarante-trois ont dit prescrire des traitements substitutifs par méthadone ou buprénorphine. Vingt n'en prescrivaient pas. Parmi les 26 médecins qui suivaient des UD, tous prescrivaient des traitements substitutifs ; 8 étaient au courant des recommandations de l'AFEF 2018 concernant le VHC ; 8 effectuaient déjà un dépistage universel pour le VHC ; 2 suivaient plus de 10 patients porteurs ou guéris du VHC, 23 en suivaient moins de 10, et un n'en avait aucun dans sa patientèle ; et 19 soit 73% étaient d'accords pour prescrire des AAD contre le VHC.

En cas de possibilité, 34 médecins des 63 interrogés soit 53,9% ont répondu favorablement à la possibilité de prescription d'AAD contre le VHC. Vingt-neuf des 63 médecins étaient réfractaires à la prescription soit 46,0%. Parmi ceux ayant accepté l'idée de prescrire des

AAD, un seul médecin a déclaré le faire sans avis spécialisé préalable ; 29 ont déclaré le faire après un avis spécialisé systématiquement soit 85,3% ; et 4 ont déclaré prendre un avis préalable selon la situation, soit 11,8%.

Parmi les médecins au courant des recommandations AFEF 2018: cinq des 12 médecins refusaient la prescription d'AAD soit 41,7%. Parmi les 7 médecins au courant des recommandations AFEF 2018 et prescripteurs potentiels d'AAD: 6 répondaient adresser systématiquement leur patient à un spécialiste pour un avis préalable au traitement. Le septième avait rapporté adresser au spécialiste le patient selon la situation seulement.

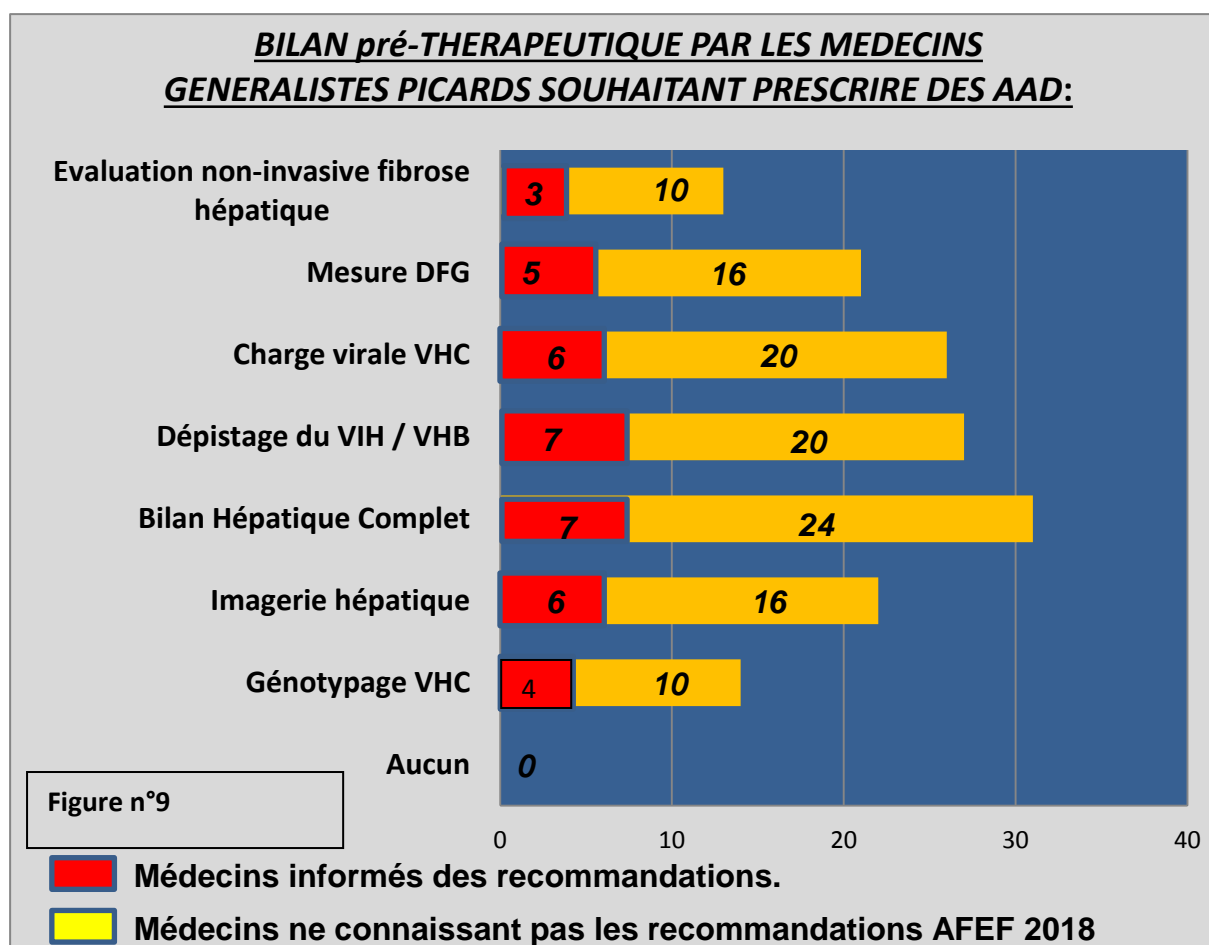
Parmi les 51 médecins qui ne connaissaient pas les recommandations de l'AFEF 2018 pour le VHC, 24 soit 47,1 %, refusaient la prescription d'AAD pour leur(s) patient(s) infecté(s) par le VHC. Parmi les 52,9 % de prescripteurs potentiels non informés des recommandations, 23 soit 85,2 % d'entre eux demandaient un avis spécialisé préalable systématiquement. Un médecin déclarait démarrer d'emblée le traitement peu importe la situation, contrairement aux 3 derniers soit 11,1%, qui demandaient un avis spécialisé selon la situation.

Parmi les huit médecins qui ne suivaient pas de patients infectés ou guéris du VHC, un seul était favorable à la prescription d'AAD. Ce dernier ne suivait aucun UD et n'adressait le patient au spécialiste qu'en fonction de la situation soit en cas de maladie hépatique sévère ou comorbidité hépatique non contrôlée, d'échec de traitement antiviral antérieur, d'immunodépression ou de coinfection VIH ou VHB.

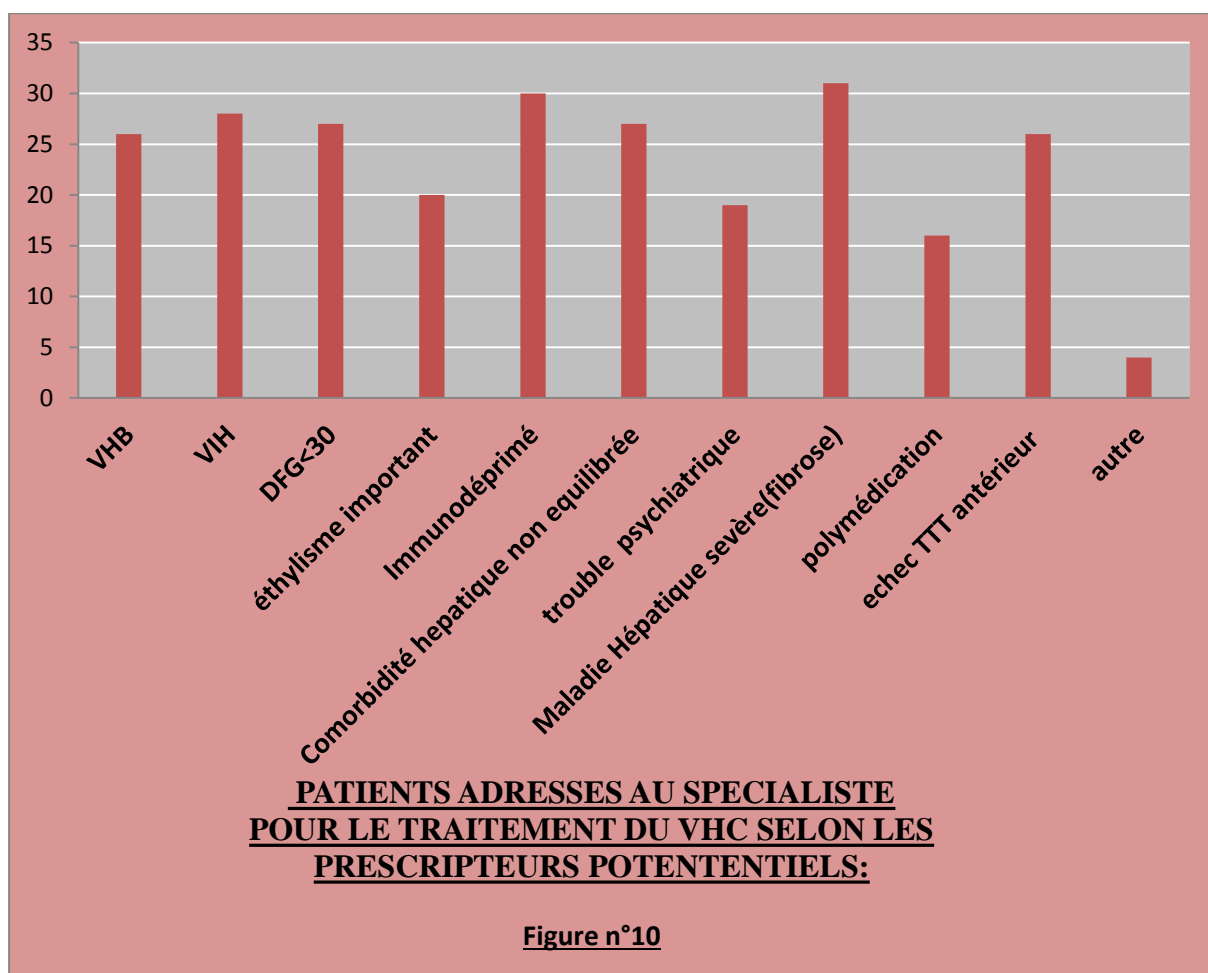
Le bilan pré-thérapeutique réalisé comportait pour 13 médecins une évaluation non-invasive de la fibrose hépatique ; pour 21, une mesure de la fonction rénale avec calcul du DFG ; pour 26, la mesure de la charge virale du VHC ; pour 27, un dépistage conjoint du VIH et VHB ; pour 31, un bilan hépatique complet ; pour 22, une imagerie hépatique ; pour 14, un génotypage du VHC. Aucun médecin a répondu ne pas réaliser de bilan préalable au traitement. Parmi les 12 médecins au courant des recommandations AFEF 2018, dont 7 se disaient d'accord pour prescrire des AAD contre le VHC: 4 ne réalisaient pas d'évaluation de la fibrose hépatique avant traitement, 2 ne demandaient pas de mesure du DFG, et un ne dosait pas la charge virale du VHC.

Chez les 27 médecins prescripteurs potentiels et non informés des recommandations de prise en charge par l'AFEF en 2018, le bilan pré-thérapeutique comportait une évaluation non-invasive de la fibrose hépatique pour seulement 9 médecins sur 27 ; pour 16, une mesure de la fonction rénale avec calcul du DFG ; pour 20, la mesure de la charge virale du VHC ; pour 20, un dépistage conjoint du VIH et VHB ; pour 23, un bilan hépatique complet ; pour 10, un génotypage du VHC.

Parmi les médecins qui ne suivaient pas de patients infectés ou guéris du VHC, le seul prescripteur potentiel réalisait un génotypage du VHC, une charge virale, un bilan hépatique complet et une mesure du DFG.



Les situations où le patient infecté par le VHC était adressé au médecin spécialiste, par les médecins interrogés, pour la prise en charge étaient : pour 26 médecins, une infection par le VHB associée ; pour 28 médecins, une co-infection par le VIH ; pour 27 médecins, une insuffisance rénale sévère ; pour 20 médecins, un éthyisme important ; pour 30 médecins, une immunodépression ; pour 27 médecins, une comorbidité hépatique mal contrôlée ; pour 31 médecins, une maladie hépatique sévère ; pour 19 médecins, un trouble psychiatrique ; pour 16 médecins, une poly-médication ; pour 26 médecins, l'échec antérieur d'un traitement anti-viral contre le VHC ; et pour 4 médecins, une autre situation non précisée.



Pour la surveillance après initiation d'un traitement, les médecins interrogés ont répondu : pour 7 d'entre eux, réaliser une évaluation non invasive de la fibrose hépatique ; pour 14 d'entre eux, réaliser une charge virale du VHC mensuelle jusqu'à négativation ; pour 10 d'entre eux, réaliser une charge virale 12 semaines après traitement ; pour 6 d'entre eux, réaliser une sérologie du VHC après traitement ; pour 25 d'entre eux, adresser le patient à un spécialiste du VHC pour le suivi ; et 1 parmi eux, réaliser un autre suivi sans précision.

Parmi les médecins au courant des recommandations AFEF 2018 :

- un seul effectuait une charge virale à 12 semaines post-traitement ;
- 6 adressaient le patient à un médecin spécialiste, parmi eux : 3 réalisaient une charge virale du VHC jusqu'à négativation et 2 de ces 3 médecins réalisaient également une sérologie pour le VHC.

Parmi les médecins prescripteurs d'AAD n'ayant pas été informés des recommandations :

- 19 soit 70,4 % adressaient le patient à un médecin spécialiste pour le suivi.
- 9 réalisaient une charge virale à 12 semaines soit 33,3 % dont 5 médecins ne rapportaient que cette option. Onze réalisaient un dosage mensuel de la charge virale jusqu'à négativation.
- 4 réalisaient une sérologie du VHC en fin de traitement.

Parmi les médecins qui ne suivaient pas de patients infectés ou guéris du VHC, le seul qui prescrivait des AAD, indiquait réaliser un suivi par une charge virale mensuelle jusqu'à négativation et une évaluation non invasive de la fibrose hépatique.

III) DISCUSSION :

La population des médecins généralistes ayant répondu à l'étude se constitue d'une majorité de médecins de sexe masculin (40 hommes pour 23 femmes). Elle exerce en majorité en zone urbaine, avec une activité libérale exclusive pour 55 d'entre eux.

Le mode d'exercice en groupe, soit en MSP ou cabinet de groupe, est prédominant avec 39 médecins contre 23 installés en cabinet seul. C'est une population d'expérience, avec 61 des 63 médecins installés depuis plus de 10 ans et dont 32 sont installés depuis plus de 20 ans. Nous avons donc une population reflétant bien la démographie médicale actuelle en Picardie.

Cependant cette ancienneté d'exercice peut également cadrer avec l'idée arrêtée d'une prise en charge spécialisée de l'hépatite chronique virale de type C. Cette infection complexe, avec un virus aux multiples génotypes et dont les traitements historiques étaient réservés aux patients compliqués déjà porteurs d'une cirrhose. Ou plus récemment, avec les stratégies adaptées à chaque génotype avec les AAD de première génération et la tenue obligatoire de RCP pour statuer sur la prise en charge thérapeutique. Autant de situation où les médecins généralistes ne trouvaient pas leur place.

Cela explique le possible désintérêt des médecins généralistes, pour cette infection peu fréquente en médecine générale et exclue de leurs champs d'action jusqu'alors. Cela s'est reflété dans la faible participation à l'étude proposée.

Le dépistage ciblé jusqu'à présent, n'a pas permis de trouver les 75 000 sujets estimés porteurs méconnus d'une infection par le VHC en France. Ceux-là étant responsables de la persistance de nouvelles contaminations.

Les recommandations de mars 2018 de l'AFEF placent le dépistage universel (avec la recherche chez tout patient, au moins une fois dans sa vie, d'un dépistage couplé du VHC, VHB et VIH) comme moyen de récupérer ces patients. Les médecins généralistes sont ceux qui voient le plus de patients d'horizons différents (nourrissons, enfants, adolescents, adultes, personnes âgées, malades ou pour un suivi systématique). C'est donc par eux que le dépistage universel prend tout son sens.

Cependant on note que seulement 12 médecins généralistes, sur les 63 ayant répondu, réalisent actuellement ce dépistage universel, soit 19 %. Seuls 12 médecins répondent également être au courant des recommandations de l'AFEF 2018 concernant la prise en charge du VHC. C'est une minorité des médecins de l'étude (19 %). On note que ces pourcentages identiques ne correspondent pas en réalité. En effet, seuls 4 des médecins, ayant connaissance des recommandations de l'AFEF 2018 pour le VHC, pratiquent le dépistage universel actuellement. Ce qui signifie que la simple connaissance, des recommandations de l'AFEF 2018 n'est pas suffisante pour induire un changement immédiat et radical dans le mode d'exercice des médecins généralistes.

Par contre, à la question de réaliser ce mode de dépistage dans leur activité, à l'avenir, 55 médecins répondent favorablement soit 87,3%, ce qui est encourageant. Le chiffre est de 84,3 % chez les médecins non au courant des recommandations actualisées. Mais une étude nationale en 1998 avait déjà montré sur 604 médecins généralistes interrogés par téléphone que le dépistage de l'hépatite C leur était souhaitable pour 89 % d'entre eux. [47] Le dépistage à l'époque étant centré sur les personnes jugées à risques (toxicomanie : 89 %, transfusion avant 1991 : 88 %). Hors dans notre étude, on remarque que les toxicomanes ne sont pas dépistés dans ces proportions par les médecins généralistes picards.

Par ailleurs, la totalité des médecins au courant des recommandations AFEF 2018 est d'accord pour dépister de manière universelle dans leur pratique. Cela traduit une influence positive du message reçu.

Une minorité de 6 médecins ne souhaite pas adhérer à cette pratique, et 2 médecins répondent ne pas savoir actuellement quelle position ils adopteront.

Le parcours de soins simplifié pour la prise en charge du VHC doit pouvoir être réalisée au plus proche du lieu de vie du patient ou dans un lieu où le patient est déjà suivi. Cela passe par la limitation du recours aux RCP spécialisées des Centres Hospitaliers Universitaires ou spécialisés, pour les cas les plus simples. Cela nécessitait également une prescription ouverte aux médecins généralistes des nouvelles stratégies thérapeutiques avec les antiviraux à action directe pangénotypiques contre le VHC.

Depuis mai 2019, la prescription des AAD : Maviret® et Epclusa® est possible en ville par tout médecin et ces deux médicaments sont disponibles en officine de ville

Dans notre étude, nous voyons que 34 des 63 médecins sont prêts à prescrire des ADD en cas de découverte du VHC chez un de leur patient. C'est une petite majorité de 53,9%.

Chez les 26 médecins suivant des patients UD, un plus grand pourcentage de potentiels prescripteurs apparaît avec 19 médecins soit 73,1%. Ces médecins généralistes prescrivent par ailleurs tous des traitements substitutifs tels que buprénorphine ou méthadone. La prise en charge déjà active de ce type de patients compliqués et plus fréquemment touchés par le VHC, pousse certainement ces médecins à poursuivre une prise en charge en ville, avec une relation de confiance et de proximité. Huit médecins étaient informés des recommandations de l'AFEF 2018 dans cette population de médecins suivants des UD.

Néanmoins, un seul médecin des 34 prescripteurs potentiels dit le faire sans avis spécialisé préalable. Ce sont par contre 23 médecins non au courant des recommandations, soit 85,2 % de ces prescripteurs potentiels, qui déclarent initier le traitement après un avis spécialisé systématiquement. Trois autres disent adresser au spécialiste en fonction de la situation uniquement.

De même parmi les 12 médecins interrogés au courant des recommandations AFEF 2018, où seuls 7 médecins (58,3 %), se disent favorable à la prescription des AAD dans leur pratique et dont 6 répondent adresser systématiquement leur patient à un spécialiste pour un avis préalable au traitement soit 85,7 %. Le gain de temps entre le dépistage et le traitement est donc nul. Cela favorise la perte de vue des patients car le passage par la case, consultation spécialisée se maintient et ce malgré la connaissance du parcours simplifié de 2018. Le délai entre le dépistage et la consultation spécialisée pouvant être long. Le patient expose ainsi ses contacts, selon son mode de vie, à une contamination en perpétuant la persistance de la circulation du virus. De plus, le spécialiste qui recevra le patient initiera le traitement antiviral sans renvoyer le patient vers son généraliste. L'instauration des AAD par les médecins généralistes dans ces cas-là serait donc nulle et le droit de prescription inutile.

On note que le refus de prescrire des AAD est plus faible avec 41,7% chez les médecins au courant des recommandations de l'AFEF 2018, contre 47,1 % chez les médecins n'étant pas informé de recommandations et du parcours de soin simplifié. Cela plaide en faveur de la plus large diffusion des recommandations de l'AFEF 2018 et 2019, et de l'HAS (révisées en mai 2019), détaillant de manière didactique le parcours de soin simplifié pour le VHC. (cf Figure annexe [49]) Ceci afin de diminuer le pourcentage de médecin qui, par manque de connaissance, écarterait une opportunité d'éradiquer le VHC en France.

D'autre part, le parcours de soin simplifié pour le VHC est défini par un cadre strict. Or parmi les médecins prescripteurs, on trouve des erreurs dans le bilan préalable, y compris chez ceux

au fait des recommandations. Certainement par un manque de pratique car jusqu'alors les AAD n'étaient pas disponibles en officine de ville sur prescription d'un médecin non interniste, hépatologue ou infectiologue. En effet, seuls 3 des 7 médecins prescripteurs potentiels, ayant été informés des recommandations de l'AFEF 2018, soit 42,9 % réalisent une évaluation non invasive de la fibrose hépatique en pré-thérapeutique. Préalable indispensable cependant pour distinguer les patients nécessitant une prise charge spécialisée. De même, 2 de ces 7 médecins ne réalisent pas de mesure préalable du DFG (soit une évaluation de la fonction rénale réalisée dans 71,4 %); or l'Epclusa® contenant du sofosbuvir n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale de stade 4 ou 5 soit un DFG inférieur respectivement à 29 mL/min et 15mL/min. Un bilan hépatique complet, et la recherche d'une coinfection VIH ou VHB sont, par contre, systématiquement effectuées dans cette population. Chez les 27 médecins prescripteurs potentiels et non informés des recommandations de prise en charge par l'AFEF en 2018, le bilan pré-thérapeutique comporte une évaluation non-invasive de la fibrose hépatique pour seulement 10 médecins sur 27 soit 37 % ; mais la détermination du DFG est moindre avec seulement 59,3 %; ainsi que la mesure de la charge virale du VHC pour 70,4 % des médecins non informés; et le dépistage conjoint du VHB et VIH pour 20 médecins sur 27 soit 74,1 %. Cela conforte l'idée de renforcer la diffusion des recommandations et de guide de bonne pratique. Car la non-détermination de la charge virale reviendrait à traiter des sujets potentiellement guéris spontanément. La non-recherche de maladies hépatique ou rénale sévères ou de coinfection VIH/VHB sont des erreurs à effacer en vue de la bonne prescription des AAD et du respect du parcours de soins simplifié.

Les patients sortant du cadre de la prise en charge simplifiée par le médecin généraliste sont adressés au médecin spécialiste en accord avec les recommandations en vigueur pour la majorité des cas. Cependant on note que certaines propositions d'adresser au spécialiste des patients sont retenues par les généralistes interrogés alors que leur bilan pré-thérapeutique ne comportait pas d'élément permettant de dépister ces situations particulières.

De toute façon, dans le cas où 31 des 33 médecins prescripteurs potentiels demandent systématiquement un avis spécialisé préalable au traitement, la question ne se pose pas réellement pour l'heure.

Au niveau du suivi post-traitement, on note de la même manière que pour l'instauration du traitement par AAD, que le souhait des médecins généralistes est de référer le patient à un spécialiste du VHC. C'est le souhait de 25 des 34 prescripteurs potentiels (73,5%) ; ce qui représente 19 médecins soit 70,4 % chez ceux non informés des recommandations. Ces derniers réalisent également pour 11 d'entre eux : la réalisation mensuelle d'une charge virale

jusqu'à négativation ; pour 9 une charge virale à 12 semaines post-traitement et pour 4 une sérologie du VHC en fin de traitement, peut-être par analogie avec le VHB mais dénué d'intérêt ici.

Paradoxalement, chez les 8 médecins non informés et n'adressant pas leur patient au spécialiste, 5 réalisent uniquement le dosage de la charge virale du VHC à 12 semaines post-traitement. Cette pratique exemplaire est réalisée par 5 médecins pourtant non informés des recommandations en vigueur contre un seul dans le groupe des médecins informés des recommandations.

Six des 7 médecins soit 85,7 % parmi ceux prescripteurs au courant des recommandations AFEF 2018 adressent leur patient au spécialiste pour le suivi.

Trois médecins se contentent d'envoyer le patient à un spécialiste pour le suivi sans examen associé. Trois réalisent une charge virale mensuelle jusqu'à négativation, deux de ceux-là y associent une sérologie du VHC, dont un réévalue la fibrose hépatique de manière non invasive. Le dernier, en accord avec le parcours simplifié, dose la charge virale à 12 semaines uniquement sans consultation spécialisée associée.

Sept des 34 médecins, dont 6 parmi les non informés, réalisent une évaluation non invasive de la fibrose hépatique. Cependant elle est censée être absente ou minime pour le parcours simplifié, cela n'a pas d'intérêt.

Au total, malgré la connaissance des recommandations, on note que le suivi spécialisé est préféré. Contre toute attente, le suivi adéquat comportant uniquement une charge virale à 12 semaines post-traitement est plus faible dans la population ayant connaissance des recommandations de l'AFEF 2018 avec seulement 14,3% de pratique contre 33,3 % chez les autres.

L'influence des recommandations augmente donc légèrement le souhait de prescrire des AAD pour la prise en charge du VHC, améliore la justesse du bilan pré-thérapeutique, mais n'a pas eu d'impact bénéfique dans le suivi post-traitement.

Le renouvellement de la diffusion des recommandations peu importe ses modalités, ainsi que la distribution d'éventuels algorithmes de prise en charge semblent souhaitable pour assurer un parcours simplifié efficace et conforme aux attentes des sociétés savantes.

La non-disponibilité des AAD en officine de ville et l'absence d'autorisation effective de prescription des AAD par les médecins généralistes au moment de la réalisation de cette

étude, nous pousse à envisager une enquête ultérieure sur le taux de prescription des AAD par les médecins généralistes.

IV) CONCLUSION :

Pour déterminer l'influence des recommandations de mars 2018 de l'association française pour l'étude du foie sur la prise en charge du VHC par les médecins généralistes picards, il faut déjà en mesurer la connaissance. A travers notre étude et les réponses recueillies, on voit que seuls 19% des médecins généralistes interrogés se disent informés de ces recommandations. On déplore de ce fait le manque d'influence exercée sur la population médicale picarde.

A la question de réaliser un dépistage dit universel du VHC, c'est-à-dire dépister le VHC chez chaque patient au moins une fois dans sa vie et avec une recherche conjointe du VHB et du VIH, la réponse est très majoritairement positive avec 87,3 % des médecins généralistes interrogés d'accords. L'adhésion est d'autant plus vraie chez les médecins informés des recommandations de l'AFEF 2018, où 100% sont favorables à ce type de dépistage dans leur activité. Mais paradoxalement, un tiers de ceux-ci ne le réalise toujours pas actuellement.

Concernant l'instauration d'un traitement par anti-viraux à action directe contre le VHC, l'accueil est plus mitigé avec 54% de médecins favorables. Un pourcentage légèrement supérieur est noté chez les médecins généralistes informés des récentes recommandations avec 58,3% contre 52,9 %. De même chez les médecins suivants des usagers de drogues par voie IV ou sniffée avec 73,1%, déjà plus sensibilisés au suivi des patients porteurs ou guéris du VHC. Ils se sont déjà impliqués dans les traitements substitutifs et sont prêts à s'impliquer dans les AAD. Ces médecins sont également les plus informés des nouveautés en matière de prise en charge de l'hépatite C.

Néanmoins, un seul des 34 prescripteurs potentiels prescrirait des AAD sans avis spécialisé préalable. Ce sont par contre 29 médecins soit 85,3 % des prescripteurs potentiels, qui déclarent initier le traitement uniquement après un avis spécialisé systématique. Pourcentage identique chez les médecins informés des recommandations 2018 de l'AFEF. Pourquoi ce pourcentage ? Sûrement une appréhension à prendre en charge une pathologie peu fréquente et jusqu'alors gérée par des spécialistes. Mais le parcours dit simplifié est-il si simple à mettre en place sans protocole à portée de main pour un praticien sans expérience en la matière? Est-il trop consommateur de temps dans une région où existent des déserts médicaux? Implique-

t-il de prendre en charge une certaine patientèle (usagers de drogues par exemple) pour laquelle un médecin peut ne pas avoir d'appétence ?

De même pour le suivi post-traitement par AAD, 73,5% des médecins orientent le patient chez un spécialiste du VHC. Le suivi en adéquation avec les recommandations du parcours simplifié, impliquant un dosage de la charge virale du VHC 12 semaines après la fin du traitement, est réalisé par plus de médecins ne connaissant pas les recommandations paradoxalement.

On s'aperçoit donc que la connaissance des recommandations concernant la nouvelle prise en charge du VHC est insuffisante en Picardie parmi les médecins généralistes installés. Que le fait d'en être informé ne suffit pas à modifier profondément la prise en charge pour le moment. Notamment en ce qui concerne l'initiation directe du traitement et le suivi postérieur. Il faut donc multiplier la diffusion des recommandations, de l'AFEF 2018 confirmées en 2019 et de l'HAS en mai 2019, pour sensibiliser au maximum les médecins généralistes de France. En effet, leur connaissance tend à majorer l'instauration du dépistage universel dans la pratique médicale et à un moindre degré la prescription des AAD. Il ne faut surtout pas négliger l'encadrement des premières prescriptions grâce à des algorithmes de prise en charge rappelant le cadre du parcours simplifié. Trop d'erreurs seraient commises en l'état actuel des choses dans le bilan pré-thérapeutique. Notamment la négligence d'évaluation de la fibrose hépatique de manière non invasive, d'évaluation de la fonction rénale ou du dosage de la charge virale du VHC confirmant une infection aiguë ou chronique et non une séquelle sérologique. Ces erreurs sont moindres mais présentes chez les médecins ayant reçu, d'une manière ou d'une autre, l'information des nouveautés en matière de prise en charge du VHC.

Ce bilan pré-thérapeutique impératif permet de séparer parcours simplifié et spécialisé et d'éviter l'évolution vers une maladie hépatique sévère en cas de prescription inappropriée et de suivi erroné. Les manquements à ce cadre étaient redoutés par certains hépatologues avant la disponibilité des AAD en officine de ville sur prescription de n'importe quel médecin.

L'évolution de la fibrose hépatique est en règle favorable après le traitement par AAD chez un patient infecté par le VHC. Cependant, cela ne permet pas d'éviter les modifications causées par le VHC sur l'expression des gènes des cellules hépatiques ni l'augmentation de risque de CHC, notamment en cas de fibrose évoluée et d'infection prolongée. En effet, de récents travaux montrent des modifications épigénétiques avec une acétylation au niveau des histones 3 en lien avec le VHC. Cela entraîne une modification de la conformation de la chromatine des hépatocytes et une altération de l'expression génique de gènes impliqués dans la réponse

anti-inflammatoire et la tumorigénèse [48]. Un risque rémanent d'apparition du CHC persiste. Il reste donc à ne pas méconnaître des situations à risque en négligeant notamment d'évaluer la fibrose hépatique avant de traiter. Et de favoriser l'émergence de cirrhose hépatique ou de CHC par une pratique inappropriée.

Il faudra évaluer, maintenant que les médecins généralistes ont toutes les cartes en mains, s'ils s'en serviront ou s'ils préfèrent rester en retrait dans la prise en charge de cette maladie hépatique longtemps restée spécialisée.

Bibliographie :

[1] HÉPATITE C : Encore 108 000 porteurs chronique à guérir. [Internet]. SOS Hépatites 2019. [cited 2019 Jul 28]. Available from: <http://www.soshepatites.org/hepatite-c-encore-108-000-porteurs-chroniques-a-guerir/>

[2] Hépatite C : vers un traitement oral ? [Internet]. FMC-HGE. [cited 2019 Aug 1]. Available from: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/hepatite-c-vers-un-traitement-oral/

[3] Principaux repères sur l'hépatite C [Internet]. [cited 2019 Jul 14]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

[4] Prise en charge de la co-infection VIH-VHC [Internet]. FMC-HGE. 2007 [cited 2019 Jul 27]. Available from: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2007-lyon/prise-en-charge-de-la-co-infection-vih-vhc/>

[5] Bressy J. Prise en charge du VHC - Recommandations 2016 ; p.54-63 [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2016 [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-charge-vhc-recommandations-2016/>

[6] Les nouvelles données sur l'hépatite soulignent le besoin urgent d'une riposte mondiale [Internet]. [cited 2019 Jul 14]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/21-04-2017-new-hepatitis-data-highlight-need-for-urgent-global-response>

[7] Hépatite C [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cited 2019 Aug 1]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite>

[8] CAB_Solidarites.Simplification de l'accès au traitement contre l'hépatite C chronique [Internet] Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cited 2019 Aug 1]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/simplification-de-l-acces-au-traitement-contre-l-hepatite-c-chronique>

[9] Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. Mars 2018 [cited 2019 Jul 2]. Available from: <https://afef.asso.fr/recommandations/recommandations-afef/>

- [10] Prise en charge simplifiée de l'hépatite C chronique : EPCLUSA et MAVIRET prescriptibles par tout médecin [Internet]. VIDAL. [cited 2019 Jul 6]. Available from: https://www.vidal.fr/actualites/23226/prise_en_charge_simplifiee_de_l_hepatite_c_chronique_epclusa_et_maviret_prescriptibles_par_tout_medecin/
- [11] Haute Autorité de Santé - MAVIRET (glécaprévir /pibrentasvir), association fixe d'antiviraux à action directe [Internet]. [cited 2019 Jul 6]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2818016/fr/maviret-glecaprevir-pibrentasvir-association-fixe-d-antiviraux-a-action-directe
- [12] Haute Autorité de Santé - EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), association fixe d'antiviraux à action directe [Internet]. [cited 2019 Jul 6]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2724396/fr/epclusa-sofosbuvir-velpatasvir-association-fixe-d-antiviraux-a-action-directe
- [13] Foucher J, Rosa I, Traitement de l'hépatite C en 2018 [Internet]. FMC-HGE. [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/traitement-de-lhepatite-c-en-2018/>
- [14] LES VIRUS DES HÉPATITES [Internet]. [cited 2019 Aug 15]. Available from: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/hepatites.html>
- [15] Fougerou-Leurent C, Thibault V, Bellissant E. Mécanismes d'action des AAD pour le traitement de l'hépatite C. La Lettre du Pharmacologue, 2016, Vol. 30, p.6-7.
- [16] Pawlotsky J-M. Le virus de l'hépatite C. Med Sci (Paris)[Internet].2002 Mar 1 [cited 2019Aug15];18(3):303–14.Availablefrom: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2002/03/medsci2002183p303/medsci2002183p303.html>
- [17] SALMON D. Hépatite Virale C. E PILLY. Paris: CMIT ALINEA PLUS ; 26^e édition ; 2017 .p.442-446
- [18] WHO | Global hepatitis report, 2017 [Internet]. WHO. [cited 2019 Jul 28]. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
- [19] Bressy J. Prise en charge du VHC - Recommandations 2016 ; Données épidémiologiques ; p.53-54 [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2016 [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-charge-vhc-recommandations-2016/>
- [20] Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2019 Mar 7]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/11/2018_11_1.html
- [21] Surveillance des hépatites B et C en picardie [internet]. [cited 2019 Sep 1]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/hautes-de-france/documents/bulletin-regional/2014/surveillance-des-hepatites-b-et-c-en-picardie-2010-2012>
- [22] Prévalence de l'hépatite C [Internet]. [cited 2019 Sep 1]. Available from: [/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/prevalence-de-l-hepatite-c](http://maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/prevalence-de-l-hepatite-c)

- [23] HÉPATITE C : ENCORE 108 000 PORTEURS CHRONIQUES A GUÉRIR [Internet]. SOS Hépatites.2019 [cited 2019 Jul 28]. Available from: <http://www.soshepatites.org/hepatite-c-encore-108-000-porteurs-chroniques-a-guerir/>
- [24] Queyrel V, Hachulla E, Devulder B et al. Manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C. Paris : Elsevier Masson ; 2002. P.265-267
- [25] Lacombe K. Agents actifs sur les virus des hépatites. E PILLY. Paris : CMIT ALINEA PLUS ; 26^e édition ; 2017. p.100-102
- [26] Fougerou-Leurent C, Thibault V, Bellissant E. Mécanismes d'action des AAD pour le traitement de l'hépatite C. La Lettre du Pharmacologue, 2016, Vol. 30, p.8-9.
- [27] Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. [cited 2019 Aug 28]. Available from: <https://afef.asso.fr/recommandations/recommandations-afef/>
- [28] Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2019 Aug 28]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911891/fr/hepatite-c-prise-en-charge-simplifiee-chez-l-adulte
- [29] Puoti M, Foster G, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, Chang T, et al. High SVR rates with eight and twelve weeks of pangenotypic glecaprevir/pibrentasvir: integrated efficacy and safety analysis of genotype 1–6 patients without cirrhosis. J Hepatol 2017;66(Suppl1):S721.
- [30] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med 2015;373:2599-2607.
- [31] Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, Busch H, et al. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). Clin Infect Dis 2016;63:1320-1324.
- [32] Zeuzem S, Serfaty L, Vierling J, Cheng W, George J, Sperl J, Strasser S, et al. High Efficacy in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (GT)1b Infection Treatment With Elbasvir/Grazoprevir for 12 Weeks: An Integrated Analysis. Hepatology 2016;64(Suppl1):433A.
- [33] Serfaty L, Jacobson I, Rockstroh J, Altice F, Hwang P, Barr E, Robertson M, et al. A pragmatic approach to optimizing the efficacy of elbasvir/grazoprevir using baseline viral load in participants with hepatitis C virus (HCV) genotype (GT) 1a infection: a post hoc analysis of 11 clinical trials. Hepatology 2017;66(Suppl1):604A.

- [34] Hémorragie digestive par hypertension portale : 6e conférence de Baveno, avril 2015 « Stratifier le risque et individualiser la prise en charge de l'hypertension portale » [Internet]. FMC-HGE. [cited 2019 Aug 8]. Available from: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/hemorragie-digestive-par-hypertension-portale-6e-conference-de-baveno-avril-2015-stratifier-le-risque-et-individualiser-la-prise-en-charge-de-lhypertension-portale/
- [35] Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cited 2019 Sep 4]. Available from: <https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>
- [36] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013; 158: 329-337.
- [37] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017.
- [38] Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, Pol S, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017; 377: 1448-1455.
- [39] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr., Martin P, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386: 1537-1545.
- [40] Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2618-2628.
- [41] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., Fried MW, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 649-659.

[42] Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 685-697.

[43] Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, Rosenberg W, McNabb B, Arterburn S, Camus G, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2017; 66(Suppl1): 571A.

[44] Reau N, Kwo P, Rhee S, Brown R, Agarwal K, Angus P, Gane E, et al. MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1–6 infection. *J Hepatol* 2017; 66(suppl1): S90.

[45] Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, Ravendhran N, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* 2017; 376: 2134-2146.

[46] Trouver un médecin [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. [cited 2019 Jul 2]. Available from: <https://www.conseil-national.medecin.fr/annuaire>

[47] Les médecins généralistes souhaitent-ils prendre en charge l'hépatite chronique virale C et participer aux réseaux ville-hôpital ?-EM[consulte [Internet]. [cited 2019 Jul 27]. Available from: <https://www.em-consulte.com/en/module/displayarticle/article/98150/impression/vue3>

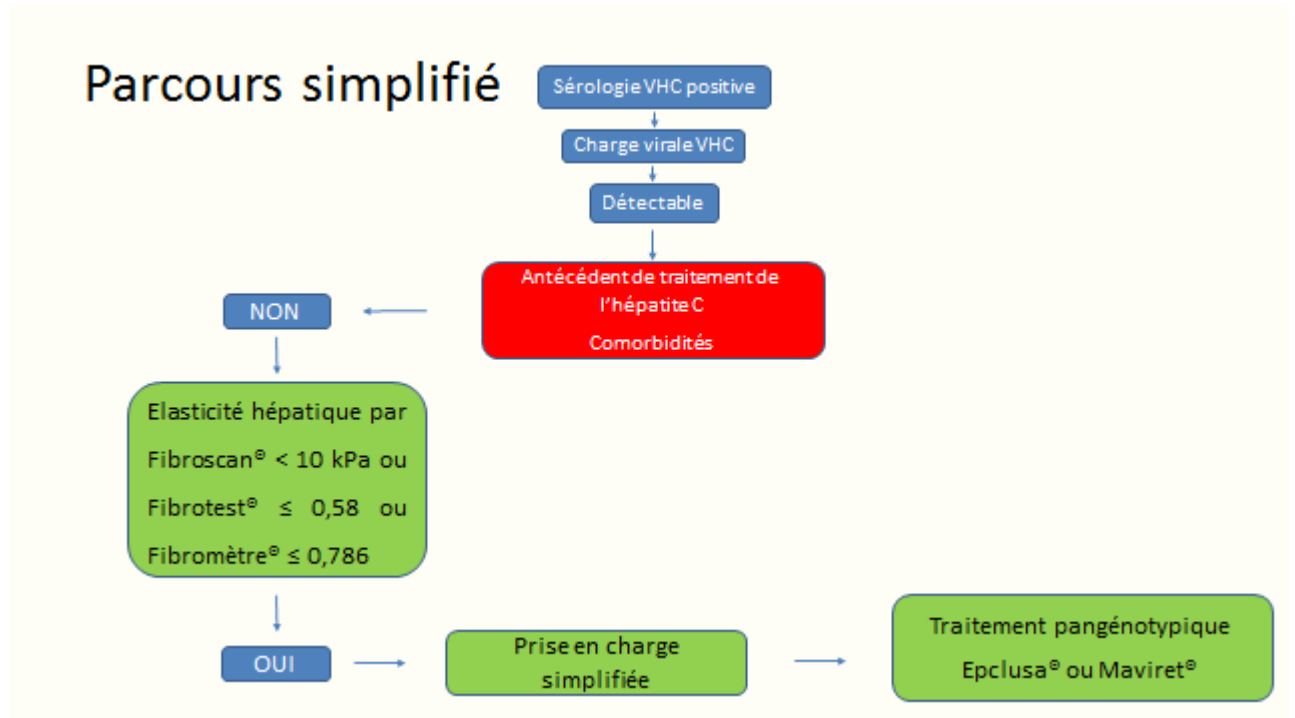
[48] Hamdane N, Jühling F, Crouchet E, El Saghire H, Thumann C, Oudot MA, et al. HCV-Induced Epigenetic Changes Associated With Liver Cancer Risk Persist After Sustained Virologic Response. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 1];156(8):2313-2329.e7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508519325065>

[49] Diaporama Mise au point des recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. 2019 [cited 2019 Aug 28]. Available from: <https://afef.asso.fr/diaporama-mise-au-point-des-recommandations-afef-pour-lelimination-de-linfection-par-le-virus-de-lhepatite-c-en-france/>

Annexes :

N°1 : Algorithme du parcours simplifié de prise en charge de l'hépatite C.

N°2 : Questionnaire.



Annexe 1 : Algorithme du parcours simplifié de prise en charge de l'hépatite C [49].

Annexe n°2.

QUESTIONNAIRE DE THESE : 12 questions, durée 5 min. Cocher les réponses.

Quelle va être l'influence des recommandations 2018 de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) et de la future disponibilité des Antiviraux à Action Directe pangénotypiques, sur la pratique des médecins généralistes Picards concernant l'Hépatite C ?

1- Etude de la population:

Vous êtes: ☐ un homme ☐ une femme

Vous exercez depuis : ☐ <10 ans ☐ 10 à 20 ans ☐ > 20ans

Exercice libéral en ville: ☐ exclusif ☐ partagé

Installation : ☐ en cabinet seul ☐ en cabinet de groupe
☐ Maison de Santé Pluridisciplinaire ☐ autre :

En zone : ☐ rurale (commune < 2000 habitants) ☐ urbaine (commune >2000 habitants)

Si exercice hospitalier associé: Dans quel service : ...

Possédez-vous l'un de ces DU : ☐ addictologie ☐ pathologies infectieuses ☐ virologie

2-Etes-vous au courant des recommandations de mars 2018 de l'Association Française de l'Etude du Foie concernant la prise en charge de l'Hépatite C? ☐ Oui ☐ Non

Si OUI, par quel biais :

☐ information CPAM ☐ recherches personnelles ☐ Enseignement Post-Universitaire
☐ Revue médicale ☐ cursus universitaire ☐ autre.

3- Chez quel patient dépistez-vous actuellement l'infection par le Virus de l'Hépatite C (VHC) :
(choix multiples possibles)

☐ toxicomanes ☐ Patients porteurs d'une comorbidité hépatique
☐ lors d'une demande de dépistage d'Infections Sexuellement Transmissibles
☐ chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH)
☐ Population générale (au moins une fois dans la vie de chaque patient)
☐ patient ayant une perturbation du bilan hépatique ☐ autre

4- Pensez-vous participer au dépistage universel à l'avenir (dépistage combiné de chaque patient au moins une fois dans sa vie pour le VHC, VHB, VIH) ?
☐ Oui ☐ Non

5- Suivez-vous des usagers de drogue(s), par voie intra-veineuse ou sniff, dans votre patientèle? ☐ Oui ☐ Non

6- Prescrivez-vous des traitements de substitution (méthadone, buprénorphine.) ? ☐ Oui ☐ Non

7- Combien de patient porteur d'une infection, chronique ou guérie, par le VHC suivez-vous ?

☐ Aucun ☐ < 10 patients ☐ > 10 patients

8- En cas d'autorisation pour les médecins généralistes de prescrire des anti-viraux pangénotypiques anti-VHC, les prescrieriez-vous à vos patients atteints d'une hépatite virale C ?

☐ Oui ☐ Non

☐ Si OUI, merci de poursuivre le questionnaire :

9- Le feriez-vous sans avoir recours à un avis spécialisé ?

☐ Oui ☐ Non, avec un avis systématiquement. ☐ Cela dépendra de la situation.

10- Quel(s) examen(s) prescrieriez-vous au préalable de ce traitement :

☐ Aucun ☐ Génotypage du VHC ☐ Imagerie hépatique (échographie, bili-IRM...)

☐ Bilan hépatique complet (transaminases, gGT, bilirubinémie, TP, Albumine)

☐ Sérologies VIH et VHB ☐ Charge Virale du VHC ☐ Créatininémie avec mesure DFG

☐ Evaluation fibrose hépatique (Fibroscan/fibrotest/ fibromètre)

☐ Faisiez-vous déjà, avant ces nouvelles recommandations 2018, ce même bilan pour adresser un patient au spécialiste?

☐ Oui ☐ Non

11- Dans quelle(s) situation(s), passeriez-vous la main à un spécialiste pour le traitement d'un de vos patients porteur du VHC?

☐ Coinfection VHB ☐ Coinfection VIH ☐ Insuffisance rénale sévère

☐ Ethylisme important associé ☐ Immunodéprimé

☐ Comorbidité hépatique mal contrôlée ☐ Troubles psychiatrique

☐ Maladie hépatique sévère (résultats fibroscan/test/mètre.) ☐ Poly-médication

☐ Echec d'un traitement antiviral antérieur rapporté ☐ Autre :

12- Quel mode de surveillance pour juger de l'efficacité du traitement mettriez-vous en place?

☐ Evaluation fibrose hépatique ☐ Dosage charge virale mensuelle jusqu'à négativation

☐ Dosage charge virale 12 semaines après traitement ☐ Sérologie (Ac anti-VHC)

☐ Suivi chez le spécialiste ☐ Autre :

**« Hépatite C, l'évolution de la prise en charge
vue par les médecins généralistes picards. »**

Résumé : Introduction : L'hépatite chronique de type C a longtemps relevé d'une prise en charge spécialisée. L'avènement des Anti-viraux à Action Directe (AAD) pangénotypiques a permis en 2018 à l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF), de recommander un parcours de prise en charge simplifié. L'objectif de notre étude était de déterminer quelle influence allait avoir les recommandations de l'AFEF 2018 et la disponibilité en ville des AAD sur la pratique des médecins généralistes picards. **Matériel et méthodes :** Un questionnaire anonyme à choix multiples a été envoyé à 200 médecins généralistes libéraux Picards sélectionnés au hasard. **Résultats :** Soixante-trois réponses analysées. Concernant les recommandations AFEF 2018, 81 % des médecins n'en avaient pas connaissance. Parmi les médecins informés, 58,3 % acceptaient de prescrire des AAD mais 85,7 % d'entre eux après un avis systématique et avec un suivi spécialisé. Chez les autres médecins, 52,9 % prescrivaient des AAD mais 85,3 % le faisaient après un avis spécialisé systématique et 70,4 % avec une surveillance spécialisée. L'évaluation non invasive de la fibrose hépatique et le dosage de la charge virale avant traitement étaient chez les médecins informés de 57,1 % et 85,7 % contre 33,3 % et 85,2 % chez les autres. Chez les médecins connaissant les recommandations, 100 % acceptaient le dépistage universel dans leur pratique et 30 % le réalisaient déjà contre respectivement 84,3 % et 15,7 % chez les non-informés. **Discussion :** Le désintérêt des généralistes pour le Virus de l'Hépatite C (VHC) s'est vu au faible taux de réponse. Les recommandations de l'AFEF 2018 pour la prise en charge du VHC impliquaient les médecins généralistes mais sont méconnues de 81 % des généralistes picards. La connaissance de ces recommandations n'a pas permis une prise en charge optimale et dénuée du spécialiste dans les cas simples. Le recours au spécialiste pour le traitement et le suivi était majoritaire. Mais elles rendent le dépistage universel plus courant. Des lacunes dans le bilan pré-thérapeutique ne permettaient pas de respecter le cadre strict du parcours simplifié. **Conclusion :** La diffusion des recommandations est à promouvoir. L'accompagnement des premières prescriptions d'AAD s'avère nécessaire. **Mots clés: Hépatite C. Anti-viraux. Médecine générale. Dépistage.**

Hepatitis C, the care evolution seen by general practitioners of Picardy

Abstract: Objective: Hepatitis C Virus (HCV) was taken over by specialists for a long time. The advent of Direct Active Antivirals (DAA) allowed in 2018 the French Association of Liver Study (AFEF) to recommend a simple way of care. Our objective was to determine how the recommendations of the AFEF and the availability of DAA in city-pharmacies would influence general practitioners in Picardy. **Methods:** An anonymous multiple choice questionnaire was sent to 200 liberal general practitioners in Picardy selected by random. **Results:** Sixty three questionnaires received were analysed. Eighty one percent of practitioners were not aware of the AFEF 2018 recommendations. Among those knowing recommendations, 58,3 % agreed to prescribe DAA, but 85,7 % would do it only after a specialized advice and monitoring. Among the unknowing practitioners, 52,9 % would prescribe DAA, but 85,3 % only after a specialized advice and 70,4 % with a specialized monitoring. The non-invasive evaluation of liver fibrosis and the dosing of HCV viral load before treatment were done respectively by 57,1 % and 85,7 % of practitioners knowing recommendations against 37 % and 74,1 % for the others. Practitioners knowing recommendations were 100 % to agree with universal screening and 30 % were already doing it. Among the unknowing practitioners, they were respectively 84,3 % and 15,7 %. **Discussion:** The disinterest of general practitioners for HCV was shown by a low response rate. The 2018 recommendations of the AFEF involved general practitioners but 81 % did not know them. The knowledge of those recommendations was not sufficient to change the activity of general practitioners. It did not yet influence the way of care neither avoid the need of specialized advice for simple cases. Furthermore, deficiencies in the pre-therapeutic check-up did not allow to respect the strict framework of the simple way of care recommended for HCV. On the other hand, universal screening was more often realized by practitioners knowing recommendations. **Conclusion:** Recommendations must be more widely spread. The management of the first DAA prescriptions should be done.

Key words: Hepatitis C, antiviral, general practitioners, screening