



HAL
open science

Les antiviraux d'action directe : étude rétrospective sur leur efficacité et leur tolérance dans le traitement du virus de l'hépatite C (2014-2017)

Rayan Matar

► To cite this version:

Rayan Matar. Les antiviraux d'action directe : étude rétrospective sur leur efficacité et leur tolérance dans le traitement du virus de l'hépatite C (2014-2017). Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03618741

HAL Id: dumas-03618741

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03618741v1>

Submitted on 4 Oct 2022

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.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

U.F.R de Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le :

Par : Rayan MATAR

LES ANTIVIRAUX D'ACTION DIRECTE :

**ETUDE RETROSPECTIVE SUR LEUR EFFICACITE ET LEUR
TOLERANCE DANS LE TRAITEMENT DU VIRUS DE L'HEPATITE C
(2014-2017).**

JURY

Président : Gilles DUVERLIE, Professeur des Universités

Membres :

Catherine DEMAILLY-MULLIE, Professeur des Universités

Claire CREUNET, Docteur en Pharmacie

Faustine DIETRICH, Docteur en Pharmacie

Thèse n°

SERMENT DE GALIEN :

En présence des maîtres de la Faculté, je fais le serment :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

-En aucun cas, je ne consentirais à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

-De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

-De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

-De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

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

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury,

Au Professeur Gilles Duverlie, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Vos cours m'ont particulièrement marqué, en particulier mon premier cours de deuxième année portant sur le microbiote intestinal et la multitude du monde microbien qui nous entoure.

A Madame Catherine Demailly pour avoir accepté de diriger cette thèse. Vos enseignements et le stage d'initiation à la recherche m'a incité à vous choisir pour m'accompagner lors de cette rédaction. Merci de votre présence, de votre disponibilité, de votre accompagnement, et de vos conseils tout le long de ce travail.

Au Docteur en Pharmacie Claire Creunet, merci pour le temps que tu me consacres en acceptant de faire partie de ce jury. Surtout pour les années d'études partagées et l'amitié qui nous lie.

Au Docteur en Pharmacie Faustine Dietrich. Ton professionnalisme et ta gentillesse me rendent très heureux de ta présence dans ce jury.

A mes proches,

A ma famille en France et au Liban

Tout d'abord à mes parents, mes deux frères et ma famille au Liban, pour tout le support et l'amour que vous m'apportez. Vous êtes toujours dans mes pensées.

Mon arrivée à 17 ans en France n'a été facilitée que par la présence de ma famille ici. A mes oncles, mes tantes et mes cousins, votre présence à mes côtés a rendu ces années passées ici un bonheur. Vous avez tous été là pour me soutenir, me porter aide et m'accompagner. A ma grand-mère toujours soucieuse de mes études et ma réussite.

A mes collègues

De la PHARMACIE BERTOUX-FORESTIER, nos partages quotidiens et vos retours d'expérience m'ont permis de complètement m'épanouir dans mon métier.

A mes différents maitres de stage

Pour leur accompagnement et précieux conseils qui m'ont été indispensables pour approfondir mes connaissances et acquérir les compétences requises pour mon projet professionnel, Mesdames et Messieurs les docteurs en pharmacie :

- AYMERIC FINET,
- KARINE LAMIRAND-GUYON,
- HENRI BIBAUD,
- JULIA FORESTIER-BERTOUX.

A mes amis

A mon meilleur ami Adrien Fillatre, ta présence, ton savoir et ton amitié me seront toujours indispensables.

A tous les « prestigieux », avec qui j'ai passé les meilleurs moments. Nos parcours différents fait de nos réunions un grand moment de partage et de plaisir.

A Charlotte et Geoffrey, un « trio » uni face à tous les challenges de la vie.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS :	7
LISTE DES FIGURES :	9
LISTE DES TABLEAUX :	10
INTRODUCTION	11
1. Histoire des hépatites :	13
1.1 La jaunisse :	13
1.2 L'émergence des hépatites :	14
1.3 Identification de différents types d'hépatites et de leurs virus causals :	15
1.3.1 Découverte d'une forme à transmission parentérale :	15
1.3.2 Confirmation de l'existence de deux formes d'hépatites, dites « A et B » :	15
1.3.3 L'identification du virus de l'hépatite A :	16
1.3.4 La découverte du virus de l'hépatite B :	17
1.4 L'identification du virus de l'hépatite D :	19
1.5 Le virus de l'hépatite C	20
1.5.1 Identification d'une hépatite non-A non-B	20
1.5.2 L'identification du VHC : Une révolution dans la virologie moléculaire :	21
1.6 Découverte du Virus de l'Hépatite E (VHE)	22
1.7 Découverte du Virus de l'Hépatite G et des GBV	24
2. Caractéristiques du Virus de l'Hépatite C :	26
2.1 Épidémiologie :	26
2.2 Flaviviridae et virus de l'hépatite C :	27
2.2.1 Structure et génome :	28
2.2.1.1 La région 5' non-codante (5'NTR) :	29
2.2.1.2 La région 3' non-codante (3'NTR) :	29
2.2.1.3 Le cadre de lecture ouvert :	30
2.2.2 Le cycle viral du VHC :	32
3. Les traitements de l'hépatite C :	35
3.1. Premiers traitements :	35
3.2. Les AAD :	36
3.2.1. Mécanisme d'action :	36
3.2.2. Stratégie thérapeutique :	38
3.2.3 Recommandations d'usage :	39
4. Présentation de l'étude :	40
4.1 Objectif :	40
4.2 Matériels et méthodes :	40
4.3 Critères d'inclusion et de non inclusion :	40
4.4 Analyse statistique :	41
5. Résultats :	42
5.1 Analyse descriptive de la population de l'étude :	42

5.2 Profil virologique des patients :	43
5.3 Effets indésirables	45
6. <i>Discussion</i>	46
6.1 Représentativité de l'étude	46
6.2. Profil des patients	48
6.2.1 Profil général.....	48
6.2.2 Géotypes viraux	48
6.2.3 Mode de contamination.....	49
6.3 Les résultats thérapeutiques.....	50
6.4 Effets indésirables	51
7. <i>Les perspectives</i> :	53
7.1 Vers une troisième génération d'AAD :	53
7.2 Le chemin de l'élimination du VHC en France :.....	55
7.3 Rôle du pharmacien dans la prévention, le dépistage et l'observance :.....	55
8. <i>Conclusion</i> :.....	57
9. <i>Bibliographie</i>	58
<i>Annexes</i>	63

LISTE DES ABREVIATIONS :

AA	: Acides aminés
AAD	: Antiviraux d'Action Directe
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
Apo	: Apolipoprotéine
AU	: Australia Antigen ou Antigène Australien
Boce	: Boceprevir
C	: Core ou noyau
CDC	: Center for Disease Control ou Centre de Contrôle des Maladies (États-Unis)
CH	: Centre Hospitalier
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CRPV	: Centre régional de pharmacovigilance
E	: Protéine d'enveloppe E
F/ARF	: Frameshift / alternate reading frame ou décalage du cadre de lecture / cadre de lecture alterné
GBV	: G.B correspondent aux initiaux du chirurgien dont provient le prélèvement permettant d'isoler le virus (V= virus).
HAS	: Haute autorité de la santé
ICTV	: International Committee of Taxonomy of Virus ou Comité International de Taxonomie des virus
IFN1	: Interférons de type I
IPS-1	: Système de prévention d'intrusion de type 1
L-HDAg	: Grand antigène delta
LVP	: Lipoviroprotéine
INSERM	: Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRES	: Internal ribosome entry site
NS	: Non structurales
Nt	: Nucléotides
ORF	: Open Reading Frame ou Cadre de Lecture Ouverte
PUI	: Pharmacie à usage intérieur
PKR	: Protéine kinase R
Riba	: Ribavirine
RNA	: Acide Ribonucléique

RVS	: Réponse virologique soutenue
S	: Structurales
S-HDAg	: Petit antigène Delta
SH	: Serum Hepatitis ou Hépatite Sérologique
SL	: Stem-loop ou tige-boucle
Tela	: Telaprevir
TG	: Troubles gastriques (regroupent l'ensemble des troubles pouvant affecter le système digestif comme la diarrhée/constipation, les douleurs et les vomissements)
TLR3	: Toll-like receptor 3
TRIF	: Toll/interleukin-1 receptor-domain-containing adaptator containing interféron- β
TSO	: Traitements de substitution aux opiacés
VH	: Virus de l'Hépatite

LISTE DES FIGURES :

Figure 1. Partie du papyrus Ebers [3].....	13
Figure 2. Fiche d'identité simplifiée du VHA [34].....	16
Figure 3. Fiche d'identité simplifiée du VHB [21].....	17
Figure 4. Fiche d'identité simplifiée du VHD [31].....	19
Figure 5. Fiche d'identité simplifiée du VHC [39].....	21
Figure 6. Fiche d'identité simplifiée du VHE [42].....	23
Figure 7. Fiche d'identité simplifiée du VHG [48].....	24
Figure 8. Prévalence des infections du VHC (2015) [49], [50].....	26
Figure 9. Divers génomes de Flaviviridae, de haut en bas : VHC, Pestivirus et Virus de la fièvre jaune. [54].....	28
Figure 10. Organisation du génome du VHC (en haut) et traitement de la polyprotéine résultante (en bas). [54].....	29
Figure 11 Cycle viral du VHC simplifié[45].....	32
Figure 12. Modèle de biogenèse du VHC.[52].....	34
Figure 13 Chronologie de la recherche des traitements[62].....	35
Figure 14. Processus précédant toute initiation de traitement par AAD.....	38
Figure 15. Répartition de la population étudiée en fonction des traitements AAD reçus.....	42
Figure 16. Répartition des génotypes viraux en fonction des groupes étudiés.....	43
Figure 17. Mode de transmission.....	43
Figure 18 Répartition des échecs en fonction du traitement initial et du génotype traité.....	45
Figure 19 Tolérance aux traitements.....	45
Figure 20. Pourcentage des échecs en fonction du traitement et du stade cirrhotique.....	50
Figure 21. Effectifs des patients ayant déclaré un évènement indésirable en fonction du traitement et des groupes étudiés.....	51
Figure 22 Pourcentage de survenue des différents effets secondaires en fonction du groupe d'étude.....	52
Figure 23. Mise sur le marché et arrêt de commercialisation des différents AAD sur le marché français [74].....	53

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1. Différences clefs entre les genres appartenant à la famille des Flaviviridae.....	27
Tableau 2. Protéines du VHC et leurs rôles supposés dans le cycle de réplication virale.	30
Tableau 3. Les AAD de 2 ^{ème} génération et les génotypes VHC visés	36
Tableau 4. Mode d'action des AAD en fonction de leurs protéines cibles [75].....	36
Tableau 5. Caractéristiques démographiques des 2 groupes "NC" et "C"	42
Tableau 6 Comparaison statistique du taux de guérison des deux échantillons "NC" et "C" ..	44
Tableau 7. Profil des patients en échec thérapeutique.....	44
Tableau 8 Répartition des patients ayant initié un traitement par AAD en fonction des régions et les sous-populations TSO et VIH, France métropolitaine, 2014-2017 [71].....	46
Tableau 9 Répartition des patients ayant initié un traitement par AAD pour l'ensemble de la population en France métropolitaine 2014-2017[71].....	47
Tableau 10. Comparaison statistique des génotypes viraux dans les 2 groupes étudiés.	48
Tableau 11. Comparaison statistique des génotypes viraux par rapport aux moyennes françaises [71]	49
Tableau 12 Nombres de patients ayant déclarés au moins un effet secondaire par rapport aux traitements et le stade de cirrhose "NC" et "C"	51
Tableau 13. Fiche technique MAVIRET [75].....	54
Tableau 14 Points clés des objectifs de Macro et de Micro-élimination du VHC par l'OMS [76], [77].....	54

INTRODUCTION

L'OMS définit une hépatite comme « une inflammation du foie, le plus souvent provoquée par une infection virale ». [1] La maladie possède plusieurs visages en fonction du type de virus qui la cause : A, B, C, D, E ou G. Toutes ces formes ne sont pas de gravités équivalentes, ni de répartitions géographiques similaires. Les hépatites B et C sont de loin les plus meurtrières, avec plus de 300 millions de personnes porteuses d'une forme chronique de l'une de ces deux maladies. Dans l'histoire des grandes maladies tueuses, les hépatites occupent ainsi le devant de la scène avec plus de 1,3 millions de morts par an. [2]

L'année 2014 marqua l'apparition de la 2^{ème} génération des antiviraux d'action directe (AAD) sur le marché français qui ont rendu l'usage des antiviraux de 1^e génération (TELAPREVIR et BROCEPREVIR) obsolète. Ces traitements ont constitué une révolution dans la prise en charge du virus de l'hépatite C (VHC) de par leur excellente efficacité et leur très bonne tolérance.

Au cours de ma 5^{ème} année de pharmacie et au sein de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) du CHU Amiens-Picardie, j'ai effectué un recueil exhaustif des données des patients ayant utilisés les AAD entre 2014 et 2017. Ce recueil s'est basé principalement sur le relevé de différentes valeurs indiquées sur les « fiches de concertation pluridisciplinaire » de chaque patient et sur des données clés biologiques à chaque stade du traitement (annexe 1). Les valeurs recueillies nous ont permis de comparer objectivement et sur plusieurs niveaux les différents AAD utilisés ainsi que de dresser un profil type de patient. Ce travail s'inscrivait ainsi dans les objectifs de mon externat en pharmacie et visait à établir le taux d'efficacité réel de ces traitements.

Pour comprendre l'importance que ces traitements ont eue sur l'histoire de la médecine, il est nécessaire de dresser le portrait d'une maladie longtemps mystérieuse qui, à travers les temps, provoqua diverses problématiques. Par conséquence, la découverte du VHC et sa distinction des autres hépatites virales ont provoqué de vraies révolutions dans la science. De même, son élimination constitue l'une des plus grandes priorités mondiales du fait de son caractère insidieux et sa forte chronicité.

L'objectif principal de ce travail était d'étudier l'efficacité et la tolérance de ces nouvelles molécules que sont les AAD ainsi que de montrer leur caractère révolutionnaire dans le traitement du virus de l'hépatite C.

Pour ce faire, ce mémoire s'organisera en deux parties. La première présentera un rappel chronologique de la découverte des différentes hépatites jusqu'à l'hépatite G et précisera les caractéristiques du VHC ainsi que ses traitements, notamment les AAD. La seconde partie exposera quant à elle les résultats de l'étude rétrospective effectuée sur l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un traitement par AAD sur la période 2014-2017 au sein du CHU Amiens-Picardie et portant sur la tolérance de ces AAD.

PARTIE 1 :

1. Histoire des hépatites :

1.1 La jaunisse :



Figure 1. Partie du papyrus Ebers [3]

Pendant des millénaires, l'hépatite sous toutes ses formes a été un mystère dont l'élucidation s'est faite progressivement. Les premières descriptions relatent son symptôme le plus spectaculaire : « la jaunisse » ; cette dernière a été l'une des premières maladies connues de l'humanité. Cette jaunisse se traduit cliniquement par une coloration jaune de la peau et des muqueuses liée à l'accumulation de bilirubine dans le sang par défaut de métabolisation au niveau hépatique. Elle peut avoir des origines variées parmi lesquelles les lithiases biliaires, une consommation excessive d'alcool ou encore une atteinte virale du foie. C'est cette dernière origine, infectieuse, qui retiendra par la suite notre attention.

Ainsi, la première mention manuscrite de la jaunisse se retrouve dans le « *Papyrus Ebers* » (Figure 1) [3] suivi de l'« *Ayurveda* ». Les traducteurs du « *Papyrus Ebers* » affirment qu'il s'agit d'un document datant de 1500 avant Jésus-Christ (JC) dans lequel il est fait référence à la première dynastie égyptienne. [4], [5]

Une autre référence importante à la jaunisse se retrouve dans les travaux d'Hippocrate (460-370 Avant JC), dans lesquels ce dernier décrit les principaux signes d'une jaunisse à propos d'un cas fulminant chez un patient mort après 11 jours. [6], [7] Le traitement recommandé était un régime à base de miel et d'eau. L'origine du mot « ictère » est retrouvé d'ailleurs dans le « corpus Hippocratique ». [8]

1.2 L'émergence des hépatites :

La forme épidémique (infectieuse) de la jaunisse sera rapportée par les Grecs et les Romains tout en étant mal définie et probablement confondue avec d'autres maladies comme le paludisme ou la leptospirose, par exemples. [8]

Au cours du Moyen-Âge, la jaunisse, bien reconnue, a été liée à une « *malédiction divine* ». Les patients étaient considérés comme impurs et ont, par conséquence, été évités et incarcérés. Ainsi le Pape Zacharie a été l'un des plus grands partisans de l'isolement des malades lors des épidémies de jaunisse. [8]

Par la suite, durant le 18^e siècle, plusieurs épidémies ont été répertoriées pendant des campagnes militaires et en particulier durant le siège de Saint-Jean-D'Acre en 1799 et à Paris en 1870. [9] Au milieu du 19^e siècle, le pathologiste Carl Von Rokitanski décrit en détail pour la première fois l'atteinte hépatique. [10] Peu de temps après, la guerre de sécession embrase les États-Unis pendant laquelle l'hépatite décime les troupes : plus de 70 000 cas sont dénombrés en 4 ans. Au 20^e siècle, pendant la première guerre mondiale, la transmission d'une maladie appelée « *la jaunisse des camps* » a été effectuée par la matière fécale.

Lors de la deuxième guerre mondiale, les médecins du Reich utilisent des cobayes allemands afin de prouver que les hépatites peuvent être d'origine infectieuse. Le nombre de décès imputables aux hépatites durant cette période est estimé à plus de 16 millions. L'armée américaine fait ainsi état de 150 000 cas contre plus de 4 millions de cas décomptés dans l'armée et la population civile allemandes.[11], [12]

1.3 Identification de différents types d'hépatites et de leurs virus causals :

1.3.1 Découverte d'une forme à transmission parentérale :

Les descriptions détaillées et la collecte empirique des données ont aidé à sélectionner des données épidémiologiques spécifiques de la maladie et à identifier 3 formes distinctes d'hépatites.

Une des études les plus pertinentes est celle menée par Lührman en 1885 relative à une épidémie ayant touché 191 ouvriers dans le chantier naval de Brême (Allemagne). Celle-ci est survenue suite à une vaccination contre la variole.[13] Ces observations ont permis de déduire une période d'incubation très variable d'un à sept mois mais surtout la possibilité d'une transmission interhumaine via injections intraveineuses.

D'autres épidémies sont venues conforter la théorie d'une transmission parentérale, notamment celles constatées suite à des injections d'arsenic dans le traitement de la syphilis, ou des injections intramusculaires de sels d'or et de bismuth.

En 1942, une épidémie majeure d'hépatites impacte l'armée américaine. Celle-ci toucha plus de 56 000 personnes suite à l'administration de vaccins contre la fièvre jaune fabriqués à base plasma humain.[14] Ce qui amènera McCallum, en 1947, à suggérer une première distinction entre deux formes d'hépatites [15] : une forme épidémique possédant une incubation courte et une autre forme, sérologique, possédant une longue période d'incubation.

1.3.2 Confirmation de l'existence de deux formes d'hépatites, dites « A et B » :

De 1942 à 1950, une série d'expérimentations sur des « volontaires » a été conduite en Allemagne, en Angleterre et aux États-Unis. Cela a permis de confirmer le caractère transmissible des hépatites et de définir leurs caractéristiques clinico-épidémiologiques [7], [11].

Toutefois l'expérience la plus concluante fut celle conduite par Saul Krugman entre 1964 et 1967 à « l'école de Willowbrook pour enfants déficients mentaux » à New York. Tous les résidents de cette institution développaient une hépatite dans des épisodes successifs. Après autorisation de l'institution ainsi que des parents, Krugman procéda à des inoculations contrôlées, à partir de deux groupes de plasma distincts appelés MS1 et MS2. Ces derniers pouvaient transmettre soit l'hépatite A, à courte durée d'incubation (30 à 45 jours / MS1), soit

une autre forme d'hépatite de longue durée d'incubation (60-90 jours / MS2). A noter que dans les années 50 et 60, l'expérimentation humaine était relativement commune et acceptée.[16]

1.3.3 L'identification du virus de l'hépatite A :

Dès 1967, le Dr. Fritz Deinhardt, dans son laboratoire à Chicago et sous la supervision de l'association nationale de cancer des National Institutes of Health (NIH), transmet avec succès l'hépatite à incubation courte à des primates.[17] L'absence des antigènes HBs aida dans l'identification de l'agent des hépatites épidémiques, qui était caractérisée cliniquement et épidémiologiquement comme étant une infection à transmission oro-fécale hautement contagieuse. (Figure 2)

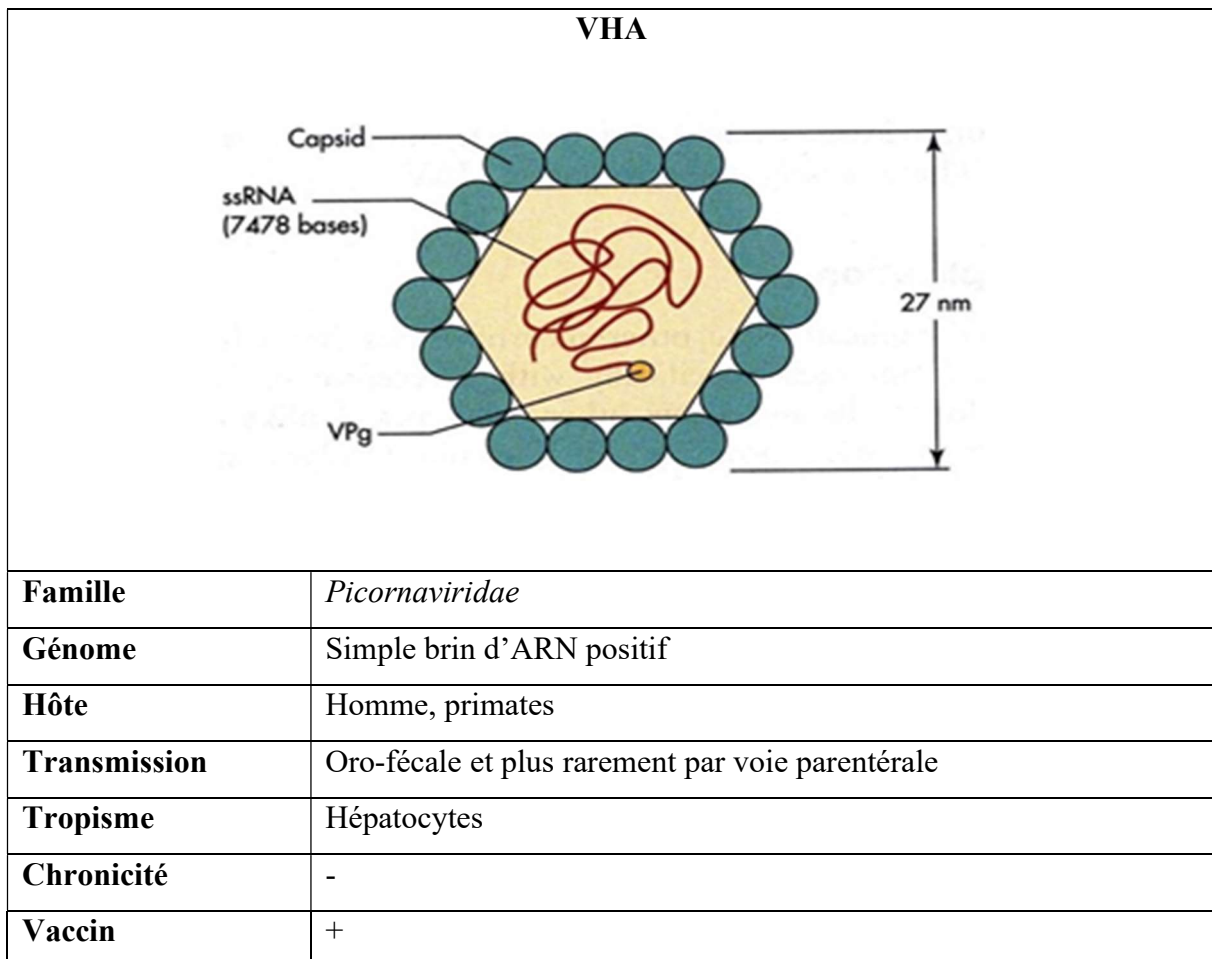


Figure 2. Fiche d'identité simplifiée du VHA [34]

En 1973, Feinstone et Kapikian du NIH identifièrent avec succès un nouvel agent infectieux dans des prélèvements de selles issus d'épidémies d'hépatites A.[18] Par la suite, des examens spécifiques d'identification de l'antigène du VHA dans les selles et les anticorps anti-VHA

dans le sérum (IgM et IgG) vont être développés. Le virus fut ensuite cultivé sur cultures cellulaires et un vaccin fut rapidement élaboré.

1.3.4 La découverte du virus de l'hépatite B :

En 1963, Blumberg, un généticien du National Health Institute (NIH) aux États-Unis a mené un travail sur le polymorphisme des lipoprotéines. Il observa une réaction inhabituelle entre le sérum d'un patient hémophile ayant subi plusieurs transfusions et celui d'un aborigène d'Australie. Il pensa avoir découvert une nouvelle lipoprotéine. Toutefois, le marquage qu'il effectua pour mettre en évidence les lipides se révéla rouge au lieu de bleu, signifiant alors la présence de protéines. Le nouvel antigène ainsi détecté fut appelé « *Australia Antigen* » ou « AU ». [19], [20]

VHB	
Famille	<i>Hepadnaviridae</i>
Sous-types	10 Souches : A à J
Génome	ADN double brin
Hôte	Homme, primates
Transmission	Sang et dérivés (salive, sperme et sécrétions vaginales)
Tropisme	Hépatocytes et autres cellules extra-hépatiques (mononucléées par exemple)
Chronicité	+++
Vaccin	+

Figure 3. Fiche d'identité simplifiée du VHB [21]

Des études plus poussées ont démontré une présence plus fréquente de cet antigène chez des patients leucémiques que chez des donneurs sains de sérum. L'hypothèse initiale était qu'il s'agissait d'un antigène d'un virus non identifié pouvant être l'un des facteurs déclenchant des leucémies. [19]–[21]

En 1966, un patient originalement AU négatif devient positif. Les analyses biologiques complémentaires démontrèrent la présence d'une hépatite. Au même moment, un technicien du laboratoire ayant pris en charge les prélèvements de ce patient développa la jaunisse tout en devenant AU positif. Les études qui ont suivi amenèrent Blumberg à établir le lien entre l'antigène « AU » et l'hépatite virale.[22], [23]

En 1968, Alfred Prince, virologue au New York Blood Center, utilisant une méthode d'électrophorèse découvre un antigène spécifiquement associé avec les hépatites post-transfusionnelles qu'il nomma « Serum hepatitis » ou « SH ».[24] Peu de temps après, les deux antigènes « AU » et « SH » ont été découverts comme identiques. L'observation d'échantillons au microscope électronique démontra la présence de particules similaires à un virus.[25] Ce virus est par la suite baptisé « B » ou VHB (Figure 3).

Les études se poursuivent identifiant dans un premier temps l'antigène HBs puis le rôle protecteur des immunoglobulines anti-HBs. Blumberg poursuit ses recherches par la mise en place des principes pour un vaccin de première génération. Il les démontre sur des chimpanzés ce qui lui procure le prix de Nobel de médecine en 1976.[19], [23] En France, le travail pionnier du virologue Philippe Maupas a permis l'élaboration d'un vaccin à l'institut Pasteur.[26] Suivant l'identification de l'ultrastructure du VHB et l'antigène HBs ainsi que la structure interne (antigène HBc). Par la suite, un nouvel antigène est identifié par Magnius et appelé antigène HBe.[27]

Finalement, le VHB est cloné par le médecin, biologiste et généticien Pierre Tiollais à l'Institut Pasteur à Paris. Cela ouvre le chemin à une production du vaccin de l'hépatite B par ingénierie génétique et la réalisation d'études moléculaires plus poussées qui identifieront 10 génotypes de VHB. Puis cela permettra le développement de tests de dépistages très sensibles de l'ADN du VHB. Il s'agit alors d'une révolution dans la prise en charge rapide et efficace des patients. [28]

1.4 L'identification du virus de l'hépatite D :

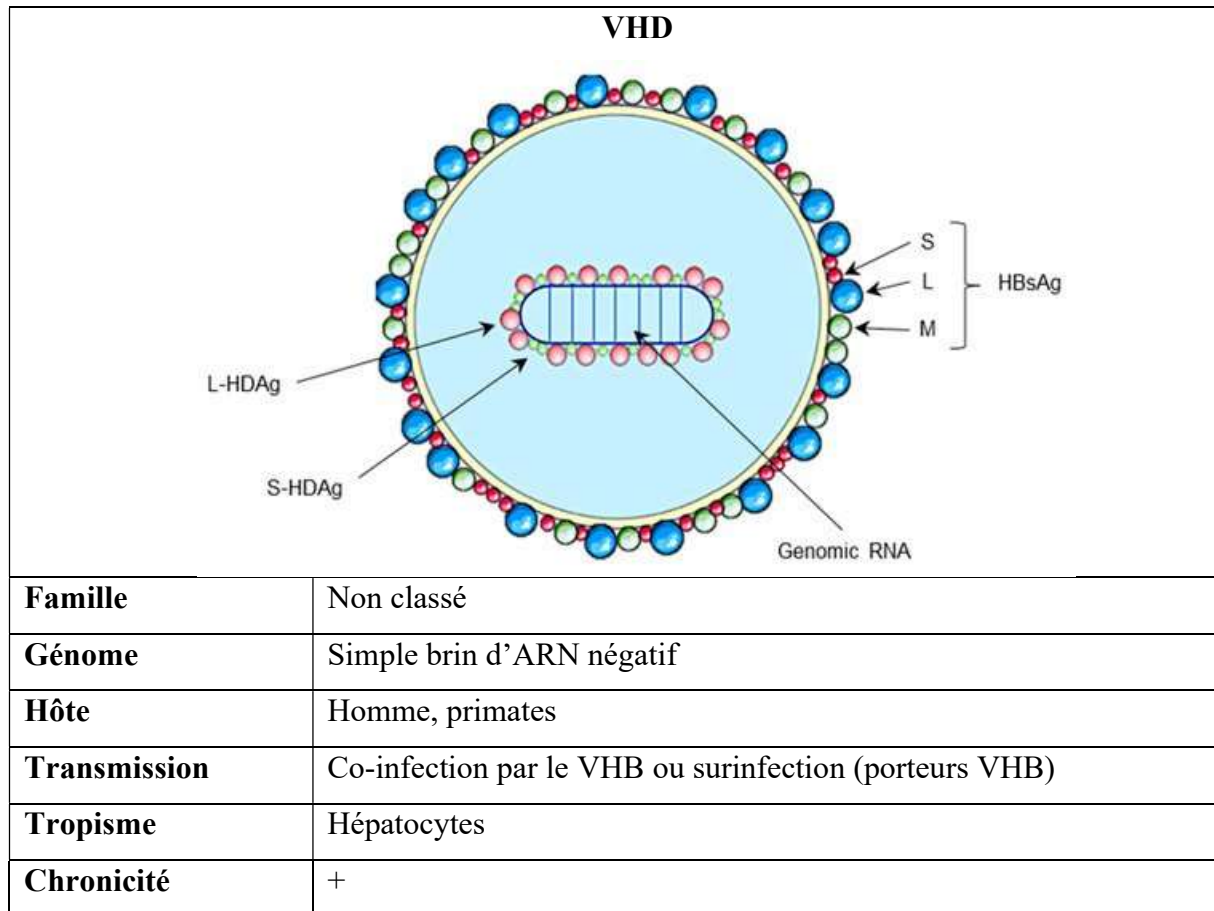


Figure 4. Fiche d'identité simplifiée du VHD [31]

Lors d'une étude immuno-histologique en 1977, Mario Rizzetto, jeune gastroentérologue à l'hôpital Molinette de Turin (Italie), identifie par immunofluorescence un nouvel antigène. Ce dernier est observé sur des biopsies de foie de patients ayant une forme chronique du VHB. L'antigène dans le noyau des cellules hépatocytaires était différent de HBc et HBe. Ce nouvel antigène fut dénommé « Delta ». Il sera également associé au VHB et à certaines caractéristiques cliniques de la maladie.[29], [30]

Par ailleurs, les études de transmission sur des chimpanzés au NIH, vont permettre d'identifier le nouvel agent porteur de l'antigène delta comme un virus défectueux nécessitant l'aide du VHB pour sa réplication. Ce nouveau virus défectueux à ARN est nommé virus de l'hépatite D (VHD) (Figure 4). Il ressemble aux viroïdes des plantes et constitue le plus petit virus humain identifié jusqu'à présent.[30]

Actuellement, le VHD se propage rapidement en Europe parmi les usagers de drogues et plus particulièrement dans certaines régions de l'Europe de l'Est. Le virus demeure d'une certaine manière une énigme, de par son origine, sa répllication et son importante infectiosité. Toutefois, sa dépendance au virus de l'hépatite B implique que sa prévention passerait par l'immunisation contre le VHB.

1.5 Le virus de l'hépatite C

1.5.1 Identification d'une hépatite non-A non-B

Les VHA et VHB ont été longtemps considérés comme les causes majeures des hépatites virales, y compris celles associées aux transfusions. Toutefois, même après l'établissement de mesures de prévention et de diagnostic contre ces virus, des cas d'hépatites liées aux transfusions continuèrent d'être détectés.

En 1974, peu après la découverte du VHA, Purcell, Feinstone et Prince remarquèrent que les détections de l'antigène HBs, des antigènes VHA et anticorps anti-VHA étaient négatives dans la majorité des cas d'hépatites post-transfusionnelles. Il ne s'agissait donc ni d'une infection par le VHA ni par le VHB mais par un agent infectieux non identifié. Dans l'attente de son identification définitive, il fut désigné « *non-A non-B* » vu la similitude des symptômes cliniques avec les deux autres agents responsables d'hépatite. [31], [32].

Plusieurs études vont démontrer la transmissibilité de cette maladie aux chimpanzés. L'inoculum utilisé provenait de cas confirmés d'hépatites post-transfusionnelles. Ce modèle contribua à définir les caractéristiques épidémiologiques de la maladie avec sa longue durée d'incubation et celles histologiques avec les lésions légères des canaux biliaires et la stéatose associée. [33]

L'une des découvertes clef fut l'identification d'une double membrane et d'une structure tubulaire du réticulum endoplasmique par microscopie électronique.[33] Il a été rapidement démontré que le chloroforme inactivait l'hépatite non A non B, signifiant ainsi qu'il s'agissait d'un virus enveloppé. Des études ultérieures fixèrent sa taille entre 45-60 nm de diamètre.

Mais tous les essais de culture ainsi que les techniques classiques de sérologie et de microscopie se révélèrent infructueuses. En effet, 15 ans s'écoulèrent entre l'identification de l'hépatite non-A non-B et celle de l'agent viral responsable.

1.5.2 L'identification du VHC : Une révolution dans la virologie moléculaire :

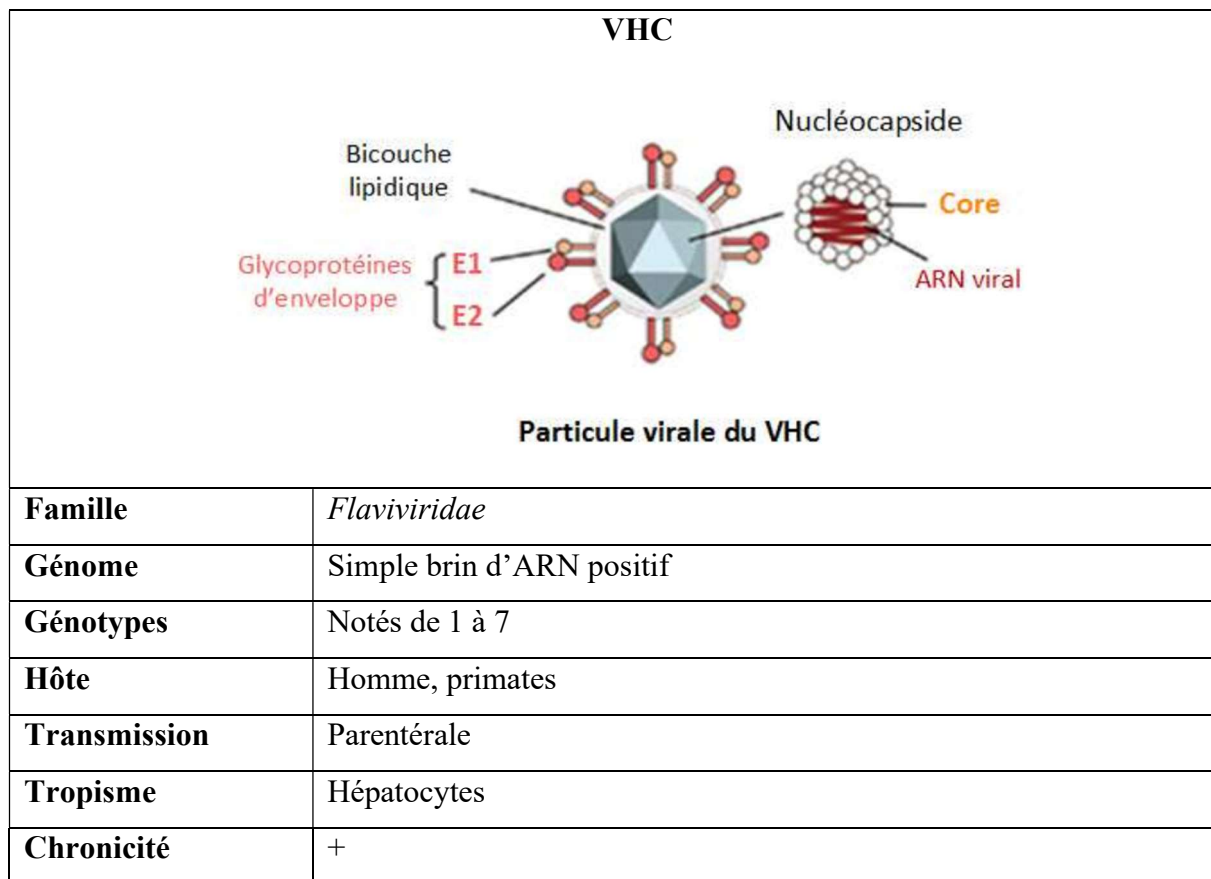


Figure 5. Fiche d'identité simplifiée du VHC [39]

Le VHC fut finalement identifié grâce à une collaboration entre l'équipe privée de recherche de Chiron Corp. (Emeryville – Californie), dirigée par Michael Houghton et l'équipe de Daniel Bradley au Center for Disease Control (CDC) à Atlanta-Géorgie. En effet, cette découverte va introduire une nouvelle dimension dans la recherche antivirale : la révolution de « la virologie moléculaire ». Celle-ci permet l'identification de nombreux virus dont certains orphelins, comme le virus de l'hépatite G ou le virus transmis par transfusion (TTV) qui sont toujours en phase d'exploration.

En 1989, grâce à une approche moléculaire originale, l'acide nucléique extrait du plasma de patient a été cloné sur un vecteur d'expression (GT11). Ce dernier va générer une série de clones, permettant à l'équipe de Chiron d'identifier le premier épitope caractérisant l'enveloppe du virus qui serait désormais appelé VHC [34]. Par la suite, le VHC ainsi que sa structure nucléique ont été rapidement identifiés.

Un nouveau paradigme dans l'identification des agents infectieux est né puisque, pour la première fois dans l'histoire, un agent infectieux fut caractérisé sans avoir eu recours ni à la culture tissulaire, ni à la sérologie et ni à la microscopie électronique.

Vers la fin des années 90, les produits sanguins ont été finalement mieux contrôlés. Toutefois, le nombre de personnes infectées par le VHC continuait tout de même d'augmenter. La première cause identifiée en est la réutilisation des seringues contaminées par les toxicomanes.

En dernier lieu, l'étroite ressemblance entre le VHC et le virus responsable de l'encéphalite à tique pousse le comité international de taxonomie de classer le VHC dans la famille des *Flaviviridae* (Figure 5).

A noter qu'en 2020, le Nobel de médecine a été attribué aux trois chercheurs dont les contributions ont été décisives dans la découverte et la caractérisation du virus de l'hépatite C : Michael Houghton, Harvey Alter et Charles Rice. Ce dernier a été pionnier dans le développement de nouvelles méthodes pour l'étude du VHC. Notamment l'introduction du premier modèle animal (souris possédant un foie humain) permettant le test de nouvelles molécules dont les premiers antiviraux d'action directe (AAD). [35], [36]

1.6 Découverte du Virus de l'Hépatite E (VHE)

Grâce à de nombreuses études réalisées sur de grandes épidémies en Inde et en Chine, l'existence d'une hépatite à transmission hydrique a été suggérée. Cette dernière posséderait une incubation de courte durée et ne correspondrait pas au VHA. L'une des particularités cliniques de cette maladie est son taux de mortalité important (20%), surtout chez les femmes dans leur troisième trimestre de grossesse. Une épidémie similaire a attiré l'attention mondiale en décembre 1955, lorsque 29 300 résidents de la banlieue de New-Delhi développèrent des cas sévères d'hépatites.[37]

Du point de vue épidémiologique, il a été surprenant de ne pas avoir de personnes immunisées contre l'agent viral (liée à la prévalence des hépatites A dans les pays en voie de développement), ce qui suggérait l'existence d'un agent infectieux différent. [38]

D'autres épidémies moins étendues ont fait l'objet d'études dans la province du Cachemire. [39] Le virologue russe Balayan de l'institut moscovite de la poliomyélite, développe une forme d'hépatite suite à une auto-inoculation d'un échantillon de selles lié à une épidémie à Tachkent. Il examine alors ses propres selles à la recherche de l'agent causal par microscopie électronique. Il observe alors 27 à 32 particules de type viral. [40]

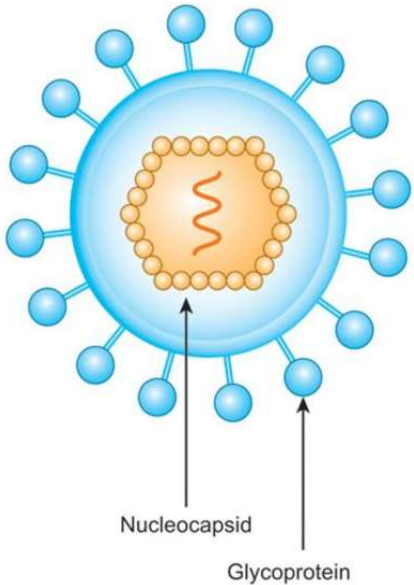
VHE	
 <p style="text-align: center;">Nucleocapsid Glycoprotein</p>	
Famille	<i>Hepeviridae</i>
Génome	Simple brin d'ARN positif
Génotypes	Numérotés de 1 à 4
Hôte	Homme, primates
Transmission	Hydrique
Tropisme	Zoonose
Chronicité	+

Figure 6. Fiche d'identité simplifiée du VHE [42]

Peu de temps après, Bradley et son équipe transmettent avec succès le virus aux primates. Avec la même démarche que pour le VHC, l'équipe du CDC identifia un antigène spécifique au virus. [41] Ce dernier est non enveloppé, il possède une symétrie icosaédrique et un diamètre de 27 à 34 nm. Le génome correspond à un simple brin d'ARN positif de 7,2kb (Figure 6).

Après avoir été initialement classifié dans un genre différent (*Calciviridae*), l'International Committee on Taxonomy of virus (ICTV) le reclasse dans la famille des *Hepeviridae* et le genre *Hepevirus* comme seul membre.

Le VHE est le seul virus des hépatites ayant un réservoir animal (principalement porcin). Il est ainsi considéré de nos jours comme une zoonose d'après les nombreuses études phylogéniques qui lient la mauvaise cuisson de la viande porcine et des cervidés à des épidémies humaines.

1.7 Découverte du Virus de l'Hépatite G et des GBV

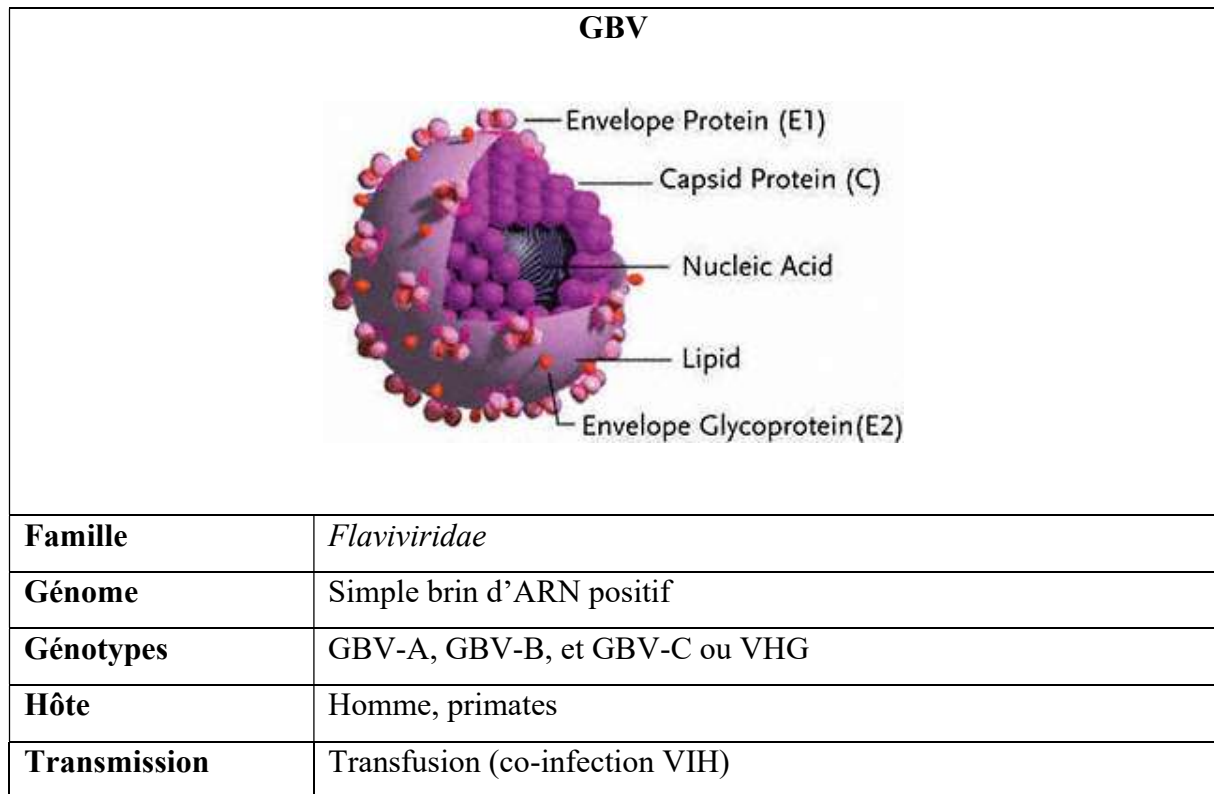


Figure 7. Fiche d'identité simplifiée du VHG [48]

En 1967, Deinhardt détermina une origine virale à une hépatite aiguë non identifiée. Ce n'est qu'en 1995 que l'agent viral responsable fut découvert à partir de sérum conservé. Grâce aux mêmes techniques de biologie moléculaire que celles utilisées pour l'identification du VHC, trois virus sont retrouvés : GBV-A, GBV-B, GBV-C. Le test d'autres patients infectés a permis, comme pour le VHC, de mettre en évidence un virus dit VHG (Figure 7).

La découverte de ces quatre virus amène à alors poser la question d'un potentiel lien de parenté. Ainsi, l'analyse de leur structure permet aujourd'hui d'y répondre : La protéine de capside est déficiente pour les virus VHG, GBV-B et GBV-C, mais complète pour GBV-A. Ces caractéristiques permettent de classer ces virus dans la famille des *Flaviviridae*, comme le virus de l'hépatite C. Les pourcentages d'analogie des séquences nucléotidiques entre VHG et GBV-C démontrent en outre que ces derniers sont identiques et correspondent à 2 formes d'un même virus.

Il aura fallu des années de recherche pour élucider le mystère des hépatites considérées jadis comme une malédiction. L'identification progressive des différents virus responsables s'est accompagnée de multiples évolutions des politiques de santé, de recherche, de dépistage et de prévention face à cet ennemi invisible.

Après ce bref historique dressant les étapes clefs de la découverte du VHC à travers une comparaison avec les autres virus responsables d'hépatites, ce travail s'attachera maintenant à décrire les principaux éléments relatifs à l'épidémiologie du VHC ainsi qu'à sa structure et aux différents traitements qui se sont succéder afin de mieux appréhender les résultats obtenus dans la deuxième partie de ce mémoire.

2. Caractéristiques du Virus de l'Hépatite C :

2.1 Épidémiologie :

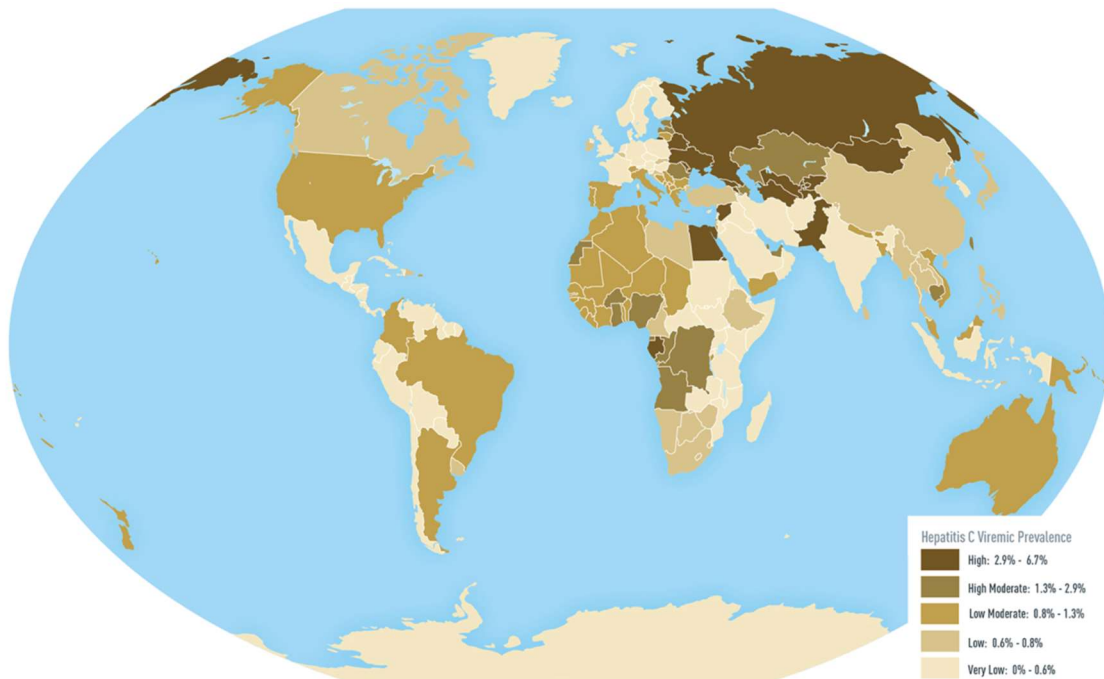


Figure 8. Prévalence des infections du VHC (2015) [49], [50]

L'hépatite C est rencontrée dans tous les pays du monde. Toutefois, la prévalence de cette infection varie d'une manière considérable d'une zone géographique à l'autre (Figure 8), mais aussi au sein d'une même population. Ainsi, avec plus de 5 millions de malades, l'Égypte, le Pakistan, la Chine, le Myanmar et le Nigéria sont les cinq pays les plus touchés dans le monde.

L'Égypte constitue un cas d'école. En effet, dans les années 60, la schistosomiase (maladie provoquée par des vers parasitaires du genre *Schistosoma*) fait des ravages dans le pays. A l'époque, les médecins la soignent lors de campagnes nationales de traitement antiparasitaire par voie injectable. Le matériel réutilisé n'étant pas correctement stérilisé, une proportion importante des enfants traités a été infectée par le VHC (virus non identifié à cette époque). [42] Il s'agit d'une première vague de contamination qui facilite la dissémination de la maladie dans la population. Ce sont au final 7 millions d'Égyptiens qui reçoivent ce traitement, et donc parfois le virus, sur une période de 30 ans. Un réservoir humain de VHC est constitué et le virus se propage ensuite dans le reste de la population. Aujourd'hui, un Égyptien sur dix est infecté. [43]

Selon l'INSERM, moins de 200 000 personnes seraient porteuses d'une forme chronique du VHC en France. Ces chiffres montrent une nette diminution par rapport aux années précédentes.

Ainsi, en 2011, les estimations étaient de 345 000 personnes ayant eu un contact avec le VHC dont 232 000 porteurs chroniques. [44]

Cette diminution a un lien direct avec l'évolution de la politique de santé publique, en particulier concernant le dépistage et la prise en charge ; mais aussi avec l'apparition de nouveaux traitements qui vont révolutionner la prise en charge médicale.

L'hépatite C chronique est une cause majeure de cirrhose hépatique et de cancer hépatocellulaire au niveau mondial. Entre 130 et 170 millions de personnes (correspondant à 2% de la population mondiale) sont atteints d'une forme chronique d'hépatite C dont 193 000 personnes en France, selon les estimations de l'INSERM (2016).

2.2 *Flaviviridae* et virus de l'hépatite C :

Le virus de l'hépatite C appartient à la famille des *Flaviviridae*. Celle-ci est divisée en 3 genres : *Flavivirus*, *Pestivirus* et *Hepacivirus* :

- Les *Flavivirus* incluent plusieurs membres dont le virus de la fièvre jaune, le virus de l'encéphalite à tique, le virus de l'encéphalite japonaise et le virus de la dengue ;
- Les *Pestivirus* regroupent le complexe diarrhée virale bovine, la peste porcine, et la maladie des frontières ;
- Les *Hepacivirus* comprennent les virus GB et de l'hépatite C. Ce dernier est divisé en au moins 7 génotypes, eux-mêmes subdivisés en de nombreux sous-types.

Tableau 1. Différences clefs entre les genres appartenant à la famille des *Flaviviridae*

	Flavivirus	Pestivirus	Hepacivirus
<i>Vecteurs</i>	Moustiques, tiques	Pas de vecteur	Pas de vecteur
<i>Transmission</i>	Humaine et autres vertébrés	Aucune transmission humaine connue	Interhumaine, sanguine
<i>Pathologie</i>	Formes aiguës et faible chronicité		Chronicité importante (50-80% selon l'âge à l'infection)
<i>Réponse immunitaire</i>	Humorale et cellulaire importante		Inefficace dans la majorité des cas
<i>Résultat</i>	Guérison et immunisation		Absence d'immunisation

Les principales différences entre ces trois genres de la famille des *Flaviviridae* sont reprises dans le tableau 1.

2.2.1 Structure et génome :

De nombreuses similitudes structurales et virologiques sont associées aux membres des *Flaviviridae* :

- Une enveloppe bicouche lipidique dans laquelle deux ou plusieurs protéines d'enveloppes (E) sont ancrées ;
- L'enveloppe entoure la protéine nucléocapside, qui est composée de multiples copies de la même protéine basique (noyau = Core C) ;
- Le génome d'ARN.

Le génome des *Flaviviridae* est constitué d'un ARN simple brin à polarité positive et d'une taille se situant entre 9,6 et 12,3 milles nucléotides (nt), avec un cadre de lecture ouvert (Open Reading Frame ORF) codant pour une polyprotéine de 3000 acides aminés (AA) ou plus.

Les protéines de structure sont encodées par la partie N-terminale de l'ORF, alors que la portion restante est responsable des protéines non structurales (NS) (Figure 9).

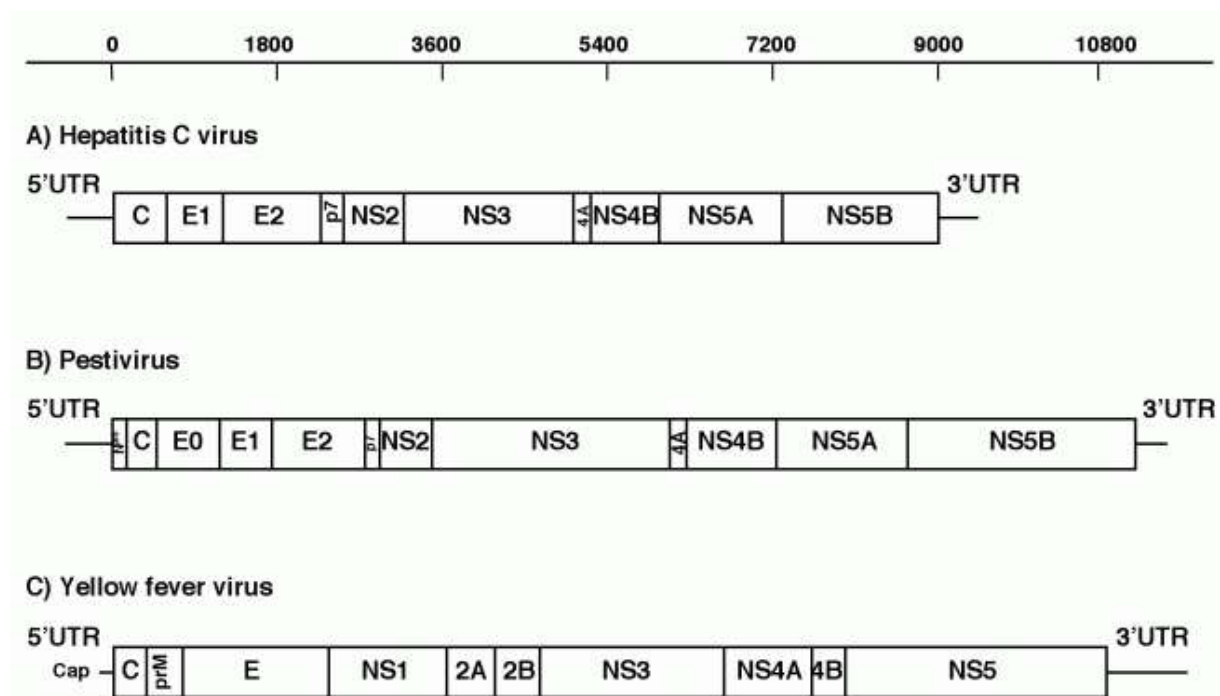


Figure 9. Divers génomes de *Flaviviridae*, de haut en bas : VHC, Pestivirus et Virus de la fièvre jaune. [54]

2.2.1.1 La région 5' non-codante (5'NTR) :

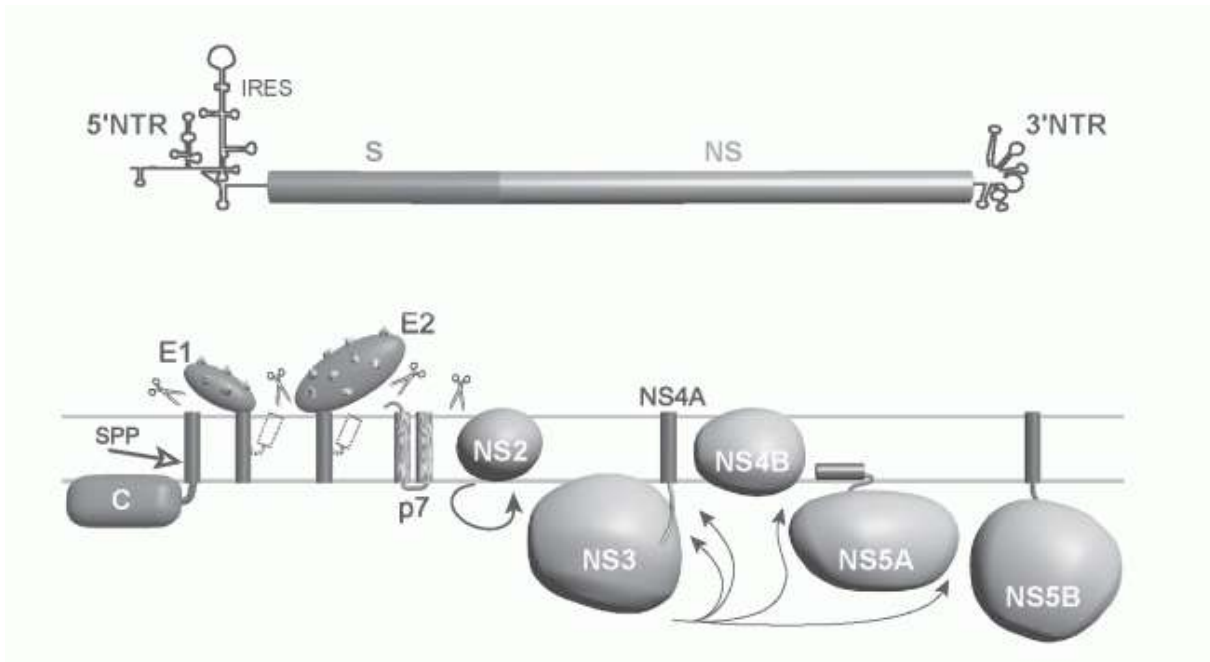


Figure 10. Organisation du génome du VHC (en haut) et traitement de la polyprotéine résultante (en bas). [54]

La région 5'NTR du VHC contient entre 341 et 344 nucléotides situés en amont du codon d'initiation de la traduction (ORF). Il s'agit de la région la plus conservée du génome avec une homologie supérieure à 92% entre les différentes souches virales du VHC. Cette région contient 4 domaines ultra-structurés, numérotés de I à IV, contenant de nombreuses structures tiges-boucles et des pseudonœuds (Figure 10).

Les domaines II, III et IV constituent, une fois assemblés, les 12 à 30 premiers nucléotides de la région centrale de codage appelée Internal Ribosome Entry Site (IRES). La microscopie électronique indique que ces domaines forment des régions distinctes au sein de la molécule, avec la présence d'une articulation flexible entre les domaines II et III.

L'IRES du VHC a la capacité de former des complexes de pré-initiation en se liant à la sous-unité ribosomale 40S. Cet événement constitue probablement la première étape de la traduction de la polyprotéine du VHC.

2.2.1.2 La région 3' non-codante (3'NTR) :

Cette région contient approximativement 225 nucléotides. Elle est organisée en 3 domaines incluant une région variable d'environ 30 à 40 nucléotides, une région polyuridylée de longueur

variable, et la région X contenant 98 nucléotides hautement conservés. La région X contient 3 tiges-boucles SL1, SL2 et SL3. (Figure 10)

La région X ainsi que les 52 nucléotides en amont de la région polyuridylée, joueraient un rôle essentiel dans la réplication virale, alors que le reste de la région 3’NTR améliorerait l’infectiosité et la réplication virale.

2.2.1.3 Le cadre de lecture ouvert :

L’ORF du VHC contient entre 9024 et 9111 nucléotides selon le génotype. Il code au moins 11 protéines (tableau 2), parmi lesquelles nous citons :

- Trois protéines structurales : capsid (C), glycoprotéines d’enveloppe (E1 et E2)
- Deux protéines dont le rôle n’est pas encore élucidé :
 - Une petite protéine « P7 »
 - Et la protéine F/ARF qui résulte d’un décalage du cadre de lecture de la région codante centrale
- S’y ajoutent six protéines non-structurales : NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B

Tableau 2. Protéines du VHC et leurs rôles supposés dans le cycle de réplication virale.

<i>Protéines du VHC</i>	<i>Fonction</i>
<i>Capside</i>	Interaction avec l’ARN viral
<i>Protéine F/ARF</i>	?
<i>E1 & E2</i>	Rôle majeur dans le processus d’entrée du VHC
<i>P7</i>	Rôle supposé dans l’entrée et l’assemblage des nouvelles particules virales
<i>NS2</i>	Auto-protéase
<i>NS3</i>	Protéase et hélicase
<i>NS4A</i>	Cofacteur de protéinase NS3-4A
<i>NS4B</i>	Inducteur de la fusion membranaire
<i>NS5A</i>	Réplication de l’ARN par formation de complexes de réplication
<i>NS5B</i>	Elongation des ARN viraux

Nous porterons notre attention sur quatre protéines en particulier dont la fonction joue un rôle majeur dans le mode d’action des AAD décrits dans ce travail (tableau 2).

NS3 est la première d'entre elles. Il s'agit d'une protéine virale possédant plusieurs fonctions. Elle contient un domaine de protéase à sérine. Avec **NS4A**, ces protéines possèdent des propriétés communes à travers leurs interactions avec les cellules cibles et jouent un rôle primordial dans le cycle cellulaire et la pathogenèse de l'infection. Ce qui fait de ces deux protéines une cible populaire de la majorité des traitements antiviraux.

La région centrale de NS4A joue le rôle de cofacteur de l'activité de la protéase à sérine NS3, permettant sa stabilisation, le recrutement du réticulum endoplasmique et l'activation du clivage en particulier au niveau de la jonction NS4B/NS5A.

NS5-A joue probablement un rôle important dans la réplication virale et la régulation des voies cellulaires. Ces mécanismes ne sont pour l'instant pas entièrement élucidés. Toutefois, sa liaison avec les radeaux lipidiques des cellules cibles conforte la théorie du rôle crucial de cette protéine dans la formation du complexe emmenant à la fusion du VHC avec la membrane cellulaire. Des fonctions supplémentaires ont été associées à la protéine NS5A comme dans la transcription et l'activation virale, ainsi que dans l'assemblage du virus.

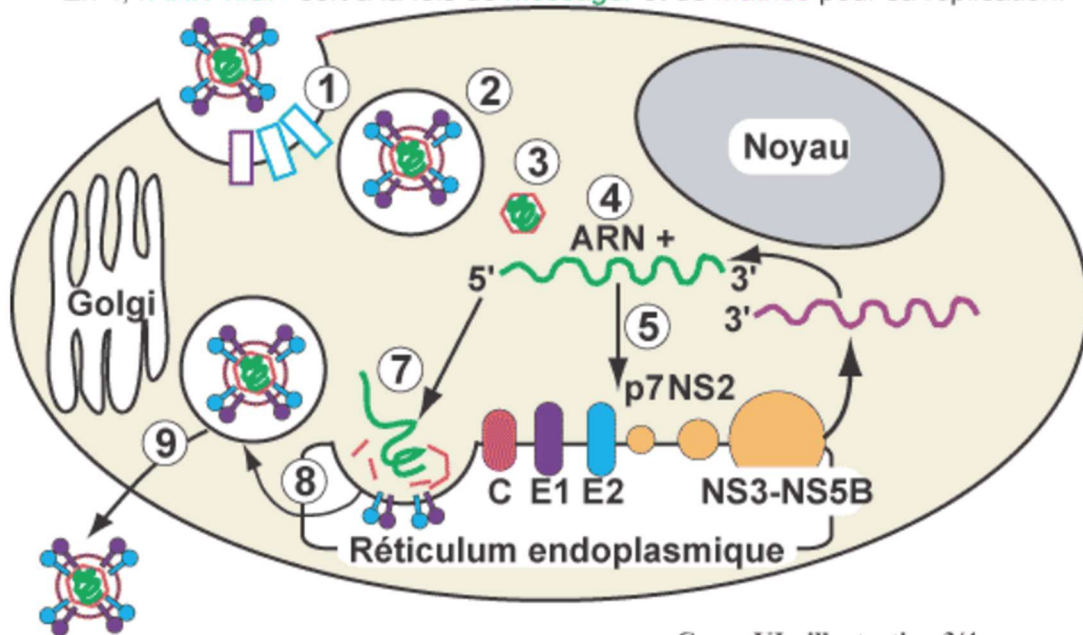
NS5-B appartient à la classe des protéines membranaires. Il s'agit d'une ARN polymérase ARN dépendante, elle joue un rôle majeur dans l'amplification du génome viral en utilisant le brin positif de l'ARN viral comme matrice.

2.2.2 Le cycle viral du VHC :

Réplication de l'HCV.

En 1, fixation sur des récepteurs de nature encore à déterminer.

En 4, l'ARN viral+ sert à la fois de **messager** et de **matrice** pour sa réplication.



Cours VI - illustration 3/4

Figure 11 Cycle viral du VHC simplifié[45]

Il est important d'éclaircir les différentes étapes du cycle viral du VHC pour mieux comprendre les mécanismes d'action des différents traitements (figure 11).

2.2.2.1 Fixation et entrée dans les cellules hépatiques (hépatocytes) :

Cette étape est initiée par l'interaction des glycoprotéines de surface E1 et E2 avec la membrane hépatocytaire. [46] Cette interaction se produit grâce à la liaison avec divers récepteurs cellulaires, le plus étudié étant la tétraspanine « CD81 » qui est une protéine transmembranaire ubiquitaire chez l'homme. [46] Toutefois son rôle comme unique point d'ancrage est fortement critiqué. La plupart des études s'accordent sur le besoin d'autres récepteurs pour favoriser l'infection par le VHC comme : le récepteur aux LDL, le récepteur *scavenger* de classe B, la claudine 1, et l'occludine.[47]–[49]

Après l'ancrage, l'endocytose s'effectue dans des vésicules à clathrine. Ces vésicules fusionnent avec les endosomes précoces. Puis, une baisse du pH intracellulaire est liée au relargage de l'ARN viral dans le cytoplasme. [46]

2.2.2.2 Transcription et traduction de l'ARN viral :

La présence de micro-ARN conditionne le maintien du matériel génomique viral. Il s'agit de petites molécules d'ARN non codantes qui régulent l'expression génomique des cellules eucaryotes en se liant à l'ARN messenger. Le micro-ARN 122 en particulier est spécifique aux cellules hépatiques. Il possède un rôle probable dans la facilitation de la réplication de l'ARN viral en se liant à la partie 5' terminale de ce dernier, stimulant ainsi la transcription et favorisant la traduction. [50],[51] Il s'agit donc d'une cible probable de stratégies thérapeutiques antivirales futures.

2.2.2.3 Synthèse de la polyprotéine :

La décapsidation des nucléocapsides virales libère les ARN à simple brin et à polarité positive dans le cytoplasme cellulaire. Les ARN nouvellement synthétisés serviront comme messagers pour la synthèse de la polyprotéine du VHC. La traduction est sous le contrôle de la région centrale de codage (IRES). La polyprotéine subit par le biais des différentes protéines recrutées (virales et cellulaires) une maturation avec la formation des 11 protéines constitutives du VHC. De plus, une amplification de l'ARN viral s'effectue par le biais de l'ARN polymérase NS5-B. [46]

2.2.2.4 Assemblage des virions et libération des particules virales :

Les protéines structurelles permettent la constitution des premiers virions (morphogénèse). En premier lieu, la protéine C forme la capsidie enfermant l'ARN viral ; cette protéine induit la redistribution des gouttelettes lipidiques et leur agrégation autour du noyau viral. Le blocage de la genèse des VLDL provoque de ce fait une inhibition de la réplication virale. [52], [53]

Puis les glycoprotéines d'enveloppe (E1 et E2) se lient aux noyaux formés. Les apolipoprotéines (Apo) s'associent aux lipoprotéines virales (lipoviroprotéines ou LVP) durant les diverses étapes de la biogenèse du VHC. Elles exercent un rôle essentiel dans la formation des virions. En particulier l'ApoE (figure 12) qui est une composante essentielle des particules virales infectieuses.[54] Également, la protéine NS5A joue un rôle complémentaire dans l'assemblage des virions ; même si ce dernier n'est pas encore bien identifié. Son absence ou son inhibition empêche la formation de nouveaux virions.[55] La dernière étape du cycle viral est l'exocytose, elle permet la libération des virions qui vont à leur tour, infecter d'autres cellules.

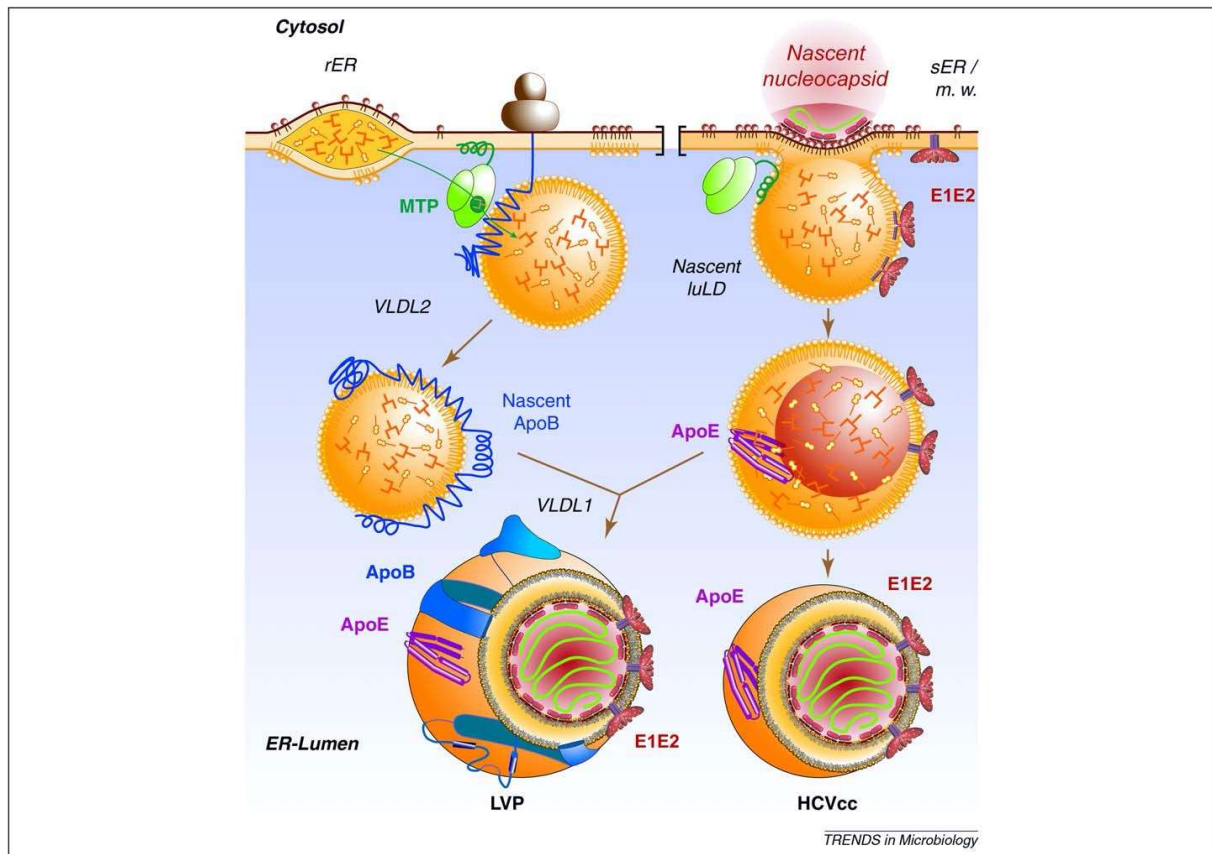


Figure 12. Modèle de biogenèse du VHC.[52]

2.2.3 Infectiosité et mécanismes de résistance :

Grâce à une multitude de techniques, le VHC échappe à la réponse immunitaire justifiant le taux important de chronicité. Également, la recherche a permis d'élucider certains de ces mécanismes, ce qui contribue au développement de molécules ayant pour but d'inhiber ces derniers et d'obtenir une réponse immunitaire adéquate voire l'élimination du virus.

Les protéases NS3/4A en particulier joueraient un rôle essentiel en interférant avec la voie de production des interférons de type I. Les IFN1 sont des protéines de la famille des cytokines qui sont naturellement produites par les cellules en réponse à un organisme étranger. Le clivage de certaines protéines (TRIF, IPS-1 ou la protéine adaptatrice du TLR3) par les protéases NS3/4A participent à l'inhibition de la synthèse des IFN1 et indirectement à l'augmentation de la résistance du VHC à la réponse immunitaire. [65] – [67]

La protéine NS5A joue aussi un rôle important en bloquant la protéine kinase R (PKR). La PKR diminue la traduction virale par une activation indirecte des IFN1 et l'induction génomique d'une réponse cellulaire adaptée.[49]

D'autres facteurs contribuent au processus d'échappement à la réponse immunitaire, en particulier le taux de mutation du matériel génétique viral. Le taux médian est estimé à $2,5 \cdot 10^{-5}$ /nucléotide/réplication. Malgré sa relative lenteur, ce taux mutationnel est responsable de résistances importantes à certaines molécules limitant l'arsenal thérapeutique. D'un autre côté, la production importante de virions (10^{12} virions/jour) augmente exponentiellement la variabilité génétique. Plusieurs sous-espèces du même virus peuvent donc exister simultanément chez un même individu. [58]

Cette multitude de mécanismes et de procédés de résistance rend le VHC particulièrement difficile à contrer. La recherche a dû se pencher sur des traitements de plus en plus efficaces et spécifiques dans la perspective d'éradiquer un mal qui a suivi l'humanité depuis des millénaires.

3. Les traitements de l'hépatite C :

3.1. Premiers traitements :

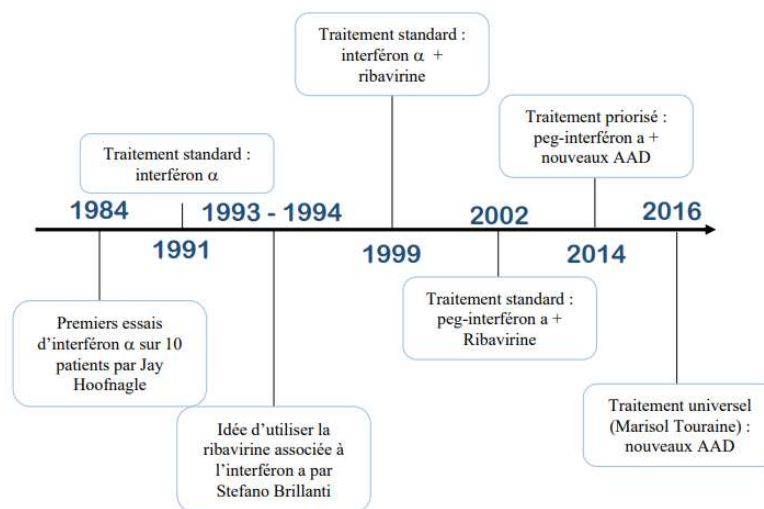


Figure 13 Chronologie de la recherche des traitements[62]

Le traitement historique du VHC est l'interféron- α recombinant, une molécule naturellement produite par les cellules immunitaires. Celle-ci était associée à la Ribavirine (analogue nucléotidique de la guanosine) qui avait pour rôle de booster l'efficacité de la thérapie. (Figure 13)

Toutefois, un taux de réussite assez bas (40 à 50%) associé à la fréquence des effets secondaires et de la quasi-inefficacité dans les cas les plus graves, poussent au développement de nouvelles thérapies plus ciblées et à l'apparition d'une nouvelle famille de molécules : les antiviraux d'action directe.[59]–[61]

3.2. Les AAD :

L'année 2014 marqua l'apparition de la deuxième génération d'AAD qui a rendu obsolète l'utilisation des antiviraux de première génération : INCIVO® (Telaprevir) et VICTRELIS® (Boceprevir). Ces traitements ont constitué une révolution dans la prise en charge du VHC grâce à leur excellente efficacité et leur très bonne tolérance.[63] (tableau 3)

Tableau 3. Les AAD de 2^{ème} génération et les génotypes VHC visés¹

Spécialité	AMM	DCI	Génotypes					
			1	2	3	4	5	6
SOVALDI®	04/2014	Sofosbuvir	✓	✓	✓	✓	✓	✓
DAKLINZA®	02/2015	Daclatasvir	✓		✓	✓		
OLYSIO®	10/2014	Siméprévir	✓			✓		
HARVONI®	05/2015	Sofosbuvir + Lédipasvir	✓		✓	✓		
ZEPATIER®	10/2016	Grazoprévir + Elbasvir	✓			✓		
EPCLUSA®	10/2016	Velpatasvir + Sofosbuvir	✓	✓	✓	✓	✓	✓
VIEKIRAX®	04/2015	Ombitasvir + Paritaprévir + Ritonavir	✓					
EXVIERA®		Dasabuvir	✓					

3.2.1. Mécanisme d'action :

Tableau 4. Mode d'action des AAD en fonction de leurs protéines cibles [75]

Cibles	Mode d'action	Principe actif
NS5A « ASVIR »	Inhibiteur de la polymérase	Daclatasvir, Lédipasvir, Elbasvir, Velpatasvir, Ombitasvir, Pibrentasvir
NS5B « BUVIR »	Inhibiteur de la polymérase	Sofosbuvir, Dasabuvir
NS3/4A « PREVIR »	Inhibiteur de la protéase	Siméprévir, Paritaprévir, Grazoprévir, Telaprévir, Boceprévir, Glecaprévir, Voxilaprévir

Les AAD permettent d'inhiber directement la réplication et la synthèse virale du VHC. Trois protéines cibles sont distinguées : (tableau 4) [64]

¹ La Ritonavir exerce un rôle inhibiteur du CYP3A4 permettant d'augmenter l'exposition systémique au Paritaprévir.

- Les 2 polymérases NS5A et NS5B, importantes dans la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC ;
- Les protéases NS3/4A, essentielles pour la réplication virale.

3.2.1.1. Inhibiteurs de la polymérase NS5A :

Les inhibiteurs pan-génotypiques² de la protéine non-structurale 5A réduisent la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions. Les données *in vitro* et de modélisation indiquent une interaction au niveau de la partie N terminale de la protéine. Cela entraîne des déformations structurales interférant sur les fonctions de la NS5A. Le mécanisme d'action exact n'est pas encore entièrement élucidé. En effet, l'addition directe de la protéine NS5A avec un inhibiteur ne la rend pas inactive ; ce qui suggère une action indirecte des inhibiteurs de la polymérase NS5A. En plus de leurs effets, ces médicaments exercent une activité synergique avec les autres classes d'AAD permettant dans certains cas leurs associations afin d'éviter l'émergence d'une résistance virale.[65], [66]

3.2.1.2. Inhibiteurs de la polymérase NS5B :

Le Sofosbuvir (Sovaldi®) et le Dasabuvir (Exviera®) sont des inhibiteurs pan-génotypiques de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B. Il s'agit de prodrogues d'un nucléotide qui, après métabolisation, forment un analogue de l'uridine triphosphate actif au plan pharmacologique. Une incorporation dans l'ARN viral par la polymérase NS5B est effectuée. Ils agissent ainsi comme terminateur de chaîne.

3.2.1.3. Inhibiteurs des protéases NS3/4A :

Comme présenté précédemment, la NS3 joue un rôle essentiel dans la formation de la polyprotéine virale. NS4A jouerait le rôle du cofacteur en modulant sa localisation et en optimisant son activité. Les inhibiteurs agissent par inhibition directe de l'activité protéolytique des protéases NS3/4 A.

² Actifs sur plusieurs génotypes

3.2.2. Stratégie thérapeutique :

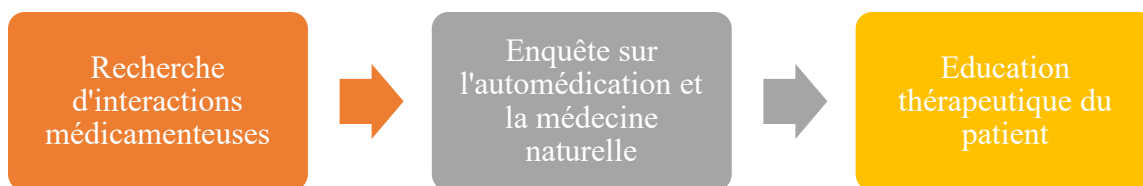


Figure 14. Processus précédant toute initiation de traitement par AAD

Plusieurs points sont vérifiés avant de débuter toute thérapie chez un patient porteur du VHC (Figure 14) :

- 1) L'absence d'interactions médicamenteuses notamment :
 - L'usage du charbon actif ou des sels de fer, magnésium et autres pouvant avoir un pouvoir chélatant ;
 - La coadministration avec des inducteurs enzymatiques (antiépileptiques, rifampicine, dexaméthasone, etc.) ;
 - Interactions médicamenteuses spécifiques : Daklinza[®] + Amiodarone par exemple avec un risque bradycardisant.

Des outils innovants sont mis à disposition pour faciliter la recherche des interactions médicamenteuses pour ces traitements comme le site : <https://www.hep-druginteractions.org/checker> ou l'application : **HEP iCHART**.

- 2) Enquête sur l'automédication et le recours à la phytothérapie ou aux compléments alimentaires.
- 3) Sensibilisation sur l'importance de l'observance thérapeutique dans la réussite du traitement ainsi qu'au rôle déterminant du suivi thérapeutique.

Le choix de la thérapie dépendra du génotype viral, de la réponse à d'éventuels traitements antérieurs, du degré de l'atteinte hépatique et de la présence des comorbidités. Pour la majorité des patients, la monothérapie sera évitée pour minimiser le risque des résistances virales.

Dans les recommandations de prise en charge actuelles, deux groupes de patients sont distingués :

1. Patients naïfs de traitements par AAD :

Pour ces derniers, **EPCLUSA[®]** est prescrit en première intention pendant 12 semaines ou **MAVIRET^{®3}** pendant 8 à 12 semaines selon la gravité de l'atteinte hépatique.

³ MAVIRET[®] est une association de deux AAD (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur des protéases NS3/4A) apparue en 2018

D'autres spécialités pourront être proposées selon le génotype ou la charge virale, comme HARVONI® pendant 8 semaines pour le génotype 1 en absence de cirrhose ou ZEPATIER® pendant 12 semaines pour les génotypes 1a, 1b et 4.

2. Situations particulières :

1. Patients en échec de traitement antérieur par AAD :

L'AAD est choisi en RCP après la recherche des mutations à l'origine de résistance et/ou des problèmes d'observance.

2. Patients transplantés hépatiques :

Deux spécialités associant des AAD peuvent être proposées : EPCLUSA® ou MAVIRET® pour une durée de 12 semaines.[67]

La posologie usuelle des AAD est d'un comprimé 1 fois/jour pour une durée de 12 ou de 24 semaines. La mesure de la charge virale sera effectuée avant le traitement, puis toutes les 4 semaines. Il y aura ensuite des contrôles afin d'objectiver une réponse virologique soutenue (RVS) à 12 et 48 semaines après la fin du traitement.

Des mesures hygiéno-diététiques sont préconisées : l'arrêt de la consommation d'alcool avant et pendant le traitement, la lutte contre l'excès du poids, le sevrage tabagique et cannabique, la vaccination contre les autres virus d'hépatites (B et A) ainsi que l'inclusion dans un programme d'éducation thérapeutique permettant d'optimiser l'observance.

3.2.3 Recommandations d'usage :

La commission de la transparence de la HAS a élargi en Août 2017 les recommandations définissant la population chez qui les AAD peuvent être proposés, à savoir : [68]

- L'accès universel est autorisé à tous les stades de la fibrose hépatique ;
- Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) sont limitées aux cas complexes (échecs thérapeutiques, insuffisance rénale avérée/ hémodialyse, co-infection avec un virus à tropisme hépatique, co-infection avec le VIH)

Après avoir passé en revue les principales caractéristiques du VHC et les traitements qui sont actuellement disponibles pour lutter contre cette pathologie, la seconde partie de ce travail exposera l'étude réalisée en 2018 sur les antiviraux d'action directe utilisés au sein du CHU Amiens-Picardie depuis leurs commercialisations en 2014.

PARTIE 2 :

4. Présentation de l'étude :

4.1 Objectif :

La présente étude vise à comparer l'efficacité ainsi que la tolérance de ces différents AAD, utilisés entre 2014 et 2017 au CHU Amiens-Picardie en fonction du stade de cirrhose, tout en brossant un portrait de la population hospitalière concernée.

4.2 Matériels et méthodes :

L'étude repose sur une cohorte de 198 patients, issue des comptes rendus des réunions pluridisciplinaires d'infectiologie sur la période 2014 à 2017. Les données ont été anonymisées dans le but de l'analyse statistique. (Annexe 1)

4.3 Critères d'inclusion et de non inclusion :

Les critères d'inclusion comprennent le fait d'avoir terminé le traitement par un AAD de 2^{ème} génération depuis au moins 12 semaines et la présence d'une PCR VHC négative (guérison virologique) au moment du dernier recueil.

Ont été exclus de l'étude les patients ayant présenté un hépatocarcinome (CHC positif, critère qui peut fausser l'interprétation du statut fibrotique et les valeurs virologiques), ainsi que les patients n'ayant pas complété leurs thérapies (arrêt, perdu de vue, décès, transfert vers un autre CH, déménagement).

Ensuite cette cohorte a été séparée en 2 groupes grâce au score METAVIR (Annexe 2), qui est un score semi-quantitatif utilisé pour quantifier l'atteinte tissulaire au niveau du foie : [69]

- Stade non cirrhotique (F0 : sans fibrose ; F1/ F2 : fibrose portale et F3 : fibrose septale).
- Stade cirrhotique (F4)

Puis triée en fonction des traitements reçus :

1. SOVALDI[®] + DAKLINZA[®] ou OLYSIO[®] et/ou RIBAVIRINE[®]
2. HARVONI[®],
3. EPCLUSA[®],

4. ZEPATIER[®],
5. VIEKIRAX[®] + EXVIERA[®].

4.4 Analyse statistique :

Les tests statistiques suivants ont été utilisés :

- **Le test de Student** pour la comparaison des moyennes d'âge ;
- **Le test exact de Fisher** pour la comparaison des sex-ratios, du taux de guérison, des pourcentages des génotypes viraux par rapport à la population nationale, ainsi que de la fréquence des effets indésirables pour les différents traitements ;
- **Le test de Chi 2 de McNemar** pour la comparaison statistique des génotypes étudiés par rapport à la population nationale ;

Le risque α a été fixé à 5% au vu du faible effectif de certains échantillons.

5. Résultats :

5.1 Analyse descriptive de la population de l'étude :

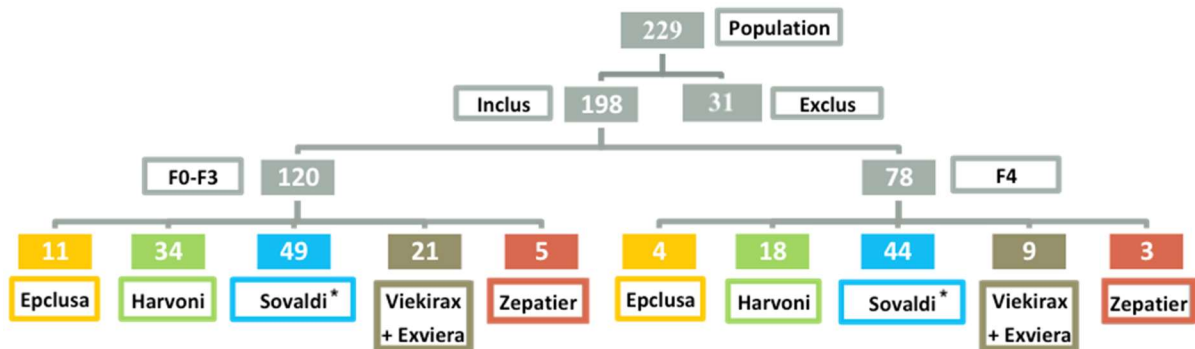


Figure 15. Répartition de la population étudiée en fonction des traitements AAD reçus

La population initiale regroupait 229 patients dont 31 exclus ; 15 (48%) pour cause d'hépatocarcinome, 11 (35%) ont été classés comme perdus de vue pour absence de données sur leur statut virologique actuel et 5 ayant déménagé (10%) ou changé d'établissement hospitalier (7%). (Figure 15)

Les 198 patients restants ont été ensuite séparés en fonction du degré d'atteinte hépatique pour constituer les groupes non-cirrhotique (NC) avec grades METAVIR de F0 à F3 (120 patients, 60% de l'effectif inclus) et cirrhotique (C) avec grade METAVIR F4 (78 patients, 40% de l'effectif inclus).

A l'intérieur de ces deux groupes, les patients ont été répartis en fonction de leurs traitements dans 5 sous-groupes : Epclusa[®], Harvoni[®], Sovaldi[®], Viekirax + Exviera[®], et Zepatier[®]. A noter que le sous-groupe Sovaldi[®] regroupe les bithérapies et trithérapies associant ou non le Daklinza[®] ou l'Olysio[®] à la Ribavirine (Annexe 3).

Dans les 2 groupes « NC » et « C » l'âge moyen se situe entre 55 et 58 ans, avec une légère prédominance masculine dans les 2 groupes (Tableau 5).

Tableau 5. Caractéristiques démographiques des 2 groupes "NC" et "C"

Caractéristiques démographiques			p
	NC	C	
Age moyen	NC	55 ± 13.5 ans	0.122
	C	58 ± 12.0 ans	
Sex-ratio	NC	1.14	1
	C	1.16	

5.2 Profil virologique des patients :

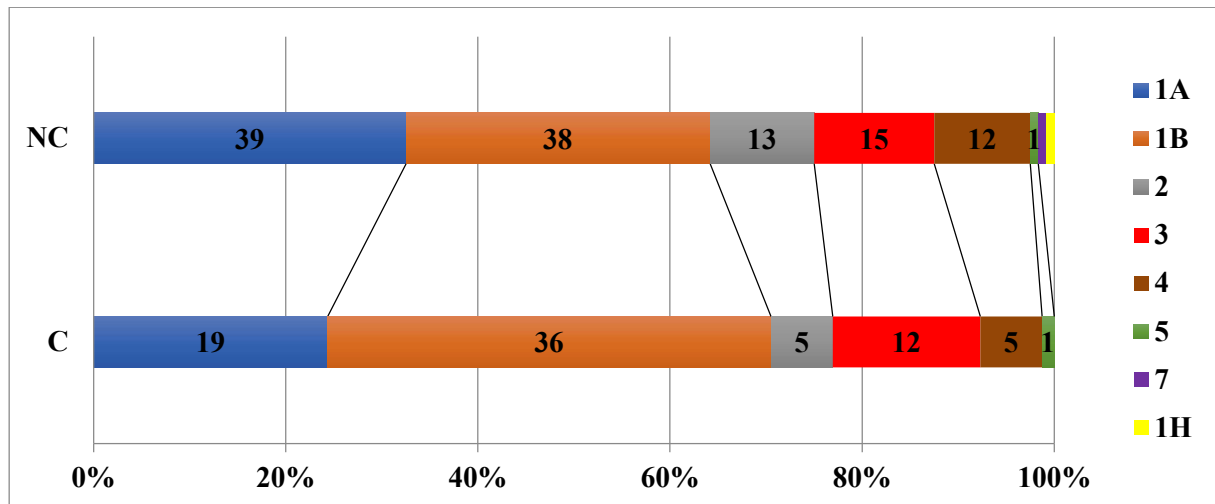


Figure 16. Répartition des génotypes viraux en fonction des groupes étudiés

Les génotypes 1A et 1B sont les plus représentés dans les deux groupes avec respectivement 32,5% et 31,5% pour le groupe « NC » et 24% et 46% pour le groupe « C ». Ils sont suivis par le génotype 3 avec 12,5% pour le groupe « NC » et 15% dans le groupe « C ». À noter la présence d'un patient présentant le génotype 7 dans le groupe NC, ce génotype extrêmement rare avait été observé chez des patients originaires du Congo (Figure 16). [70]

Pour ce qui est du mode de transmission, la transfusion sanguine (35%) et la toxicomanie (20%) étaient les modes prédominants dans les 2 groupes (Figure 17). Toutefois, pour la majorité des patients (38%), la cause de la transmission était inconnue. Il est à noter que l'âge moyen pour cette tranche était de 53 ans avec une prédominance masculine (60%). Ce qui pourrait supposer que la cause inconnue de transmission est en lien avec les transfusions sanguines ou par voie sexuelle.

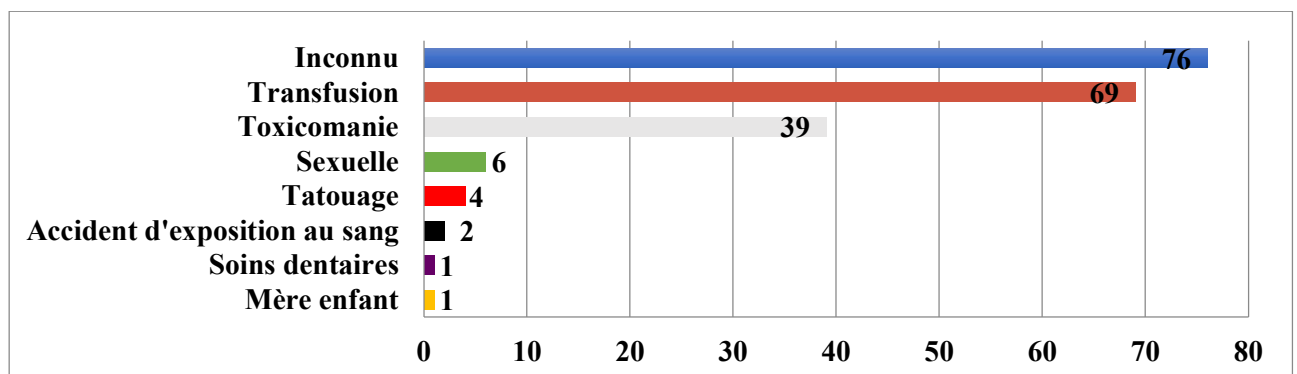


Figure 17. Mode de transmission

Le taux de guérison global a été de 94%. Seuls 12 patients se sont retrouvés en échec thérapeutique (tableau 6). Pour 11 de ces patients, une mutation de la protéine cible a été

détectée, expliquant l'échec thérapeutique. Le dernier patient a présenté un trouble de la conduction cardiaque nécessitant l'arrêt du Sovaldi®.

Tableau 6 Comparaison statistique du taux de guérison des deux échantillons "NC" et "C"

Taux de guérison			Comparaison statistique (p<5%)	
NC	115 (/120) 95.8%	0.22		
C	71(/78) 91%			

La comparaison du taux de guérison entre les deux groupes « NC » et « C » a montré une différence significative (tableau 6). L'hypothèse H0 est rejetée signifiant que le taux de guérison est probablement plus élevé dans le groupe NC, cela relève de la difficulté de traitement dans le groupe C de certains cas (multiples échecs thérapeutiques, forme avancée de la maladie, comorbidités, etc.)

Tableau 7. Profil des patients en échec thérapeutique

	Traitement	Sexe	Age	Mode de transmission	Génotype	Durée	Raison de l'échec	Traitement alternatif
Non cirrhotiques	EXVIERA + VIEKIRAX	H	37	Inconnu	4	12	Mutation de la protéine cible	SOVALDI
	SOVALDI	H	29	Toxicomanie	4	12		HARVONI
	SOVALDI	H	53	Inconnu	3	4	Effets indésirables	Aucun
	SOVALDI	H	50	Toxicomanie	3	8	Mutation de la protéine cible	EXVIERA + VIEKIRAX
	SOVALDI	F	76	Transfusion	1B	12		HARVONI
Cirrhotiques	SOVALDI	H	61	Transfusion	3	44	Mutation de la protéine cible	VOSEVI
	SOVALDI	H	40	Toxicomanie	1A	12		VOSEVI
	SOVALDI	H	42	Inconnu	1B	16		HARVONI
	HARVONI	F	78	Transfusion	1B	12		SOVALDI
	EPCLUSA	F	89	Transfusion	3	12		VOSEVI
	SOVALDI	F	49	Transfusion	3	36		VOSEVI
	SOVALDI	F	66	Transfusion	3	24		VOSEVI

Le génotype 3 a été observé dans 50% des échecs, suivi par le génotype 1B (25%). Le Sofosbuvir (Sovaldi®) était le traitement initial dans 75% des échecs. Dans ce cas, un relais a été pris par l'association Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprévir⁴ (VOSEVI®) ou Sofosbuvir/Lédipasvir (HARVONI®). (Figure 18) (tableau 7)

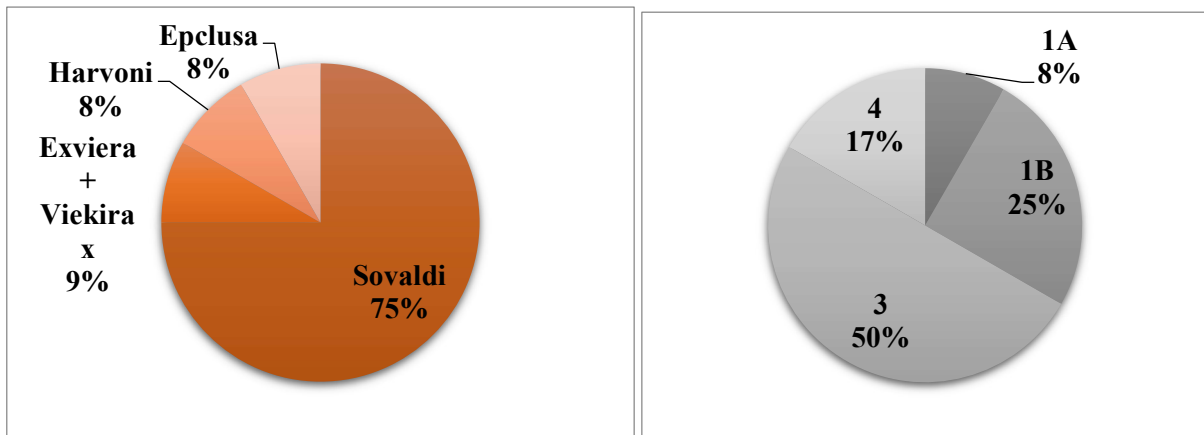


Figure 18 Répartition des échecs en fonction du traitement initial et du génotype traité

5.3 Effets indésirables

Sur l'ensemble de la cohorte, 61% des patients n'ont pas signalé d'effets indésirables (Figure 19).

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont : l'asthénie (19%) et les troubles digestifs (7%). Parmi les effets indésirables « Divers » (18%), 3 cas d'anémie ont pu être liés directement à l'usage concomitant de la ribavirine sont à signaler ainsi que 3 autres cas qui ont nécessité une déclaration au centre régional de pharmacovigilance :

- Un trouble de la conduction cardiaque sous SOVALDI® + DAKLINZA® ;
- Une perte de connaissance sous HARVONI® ;
- Une paralysie faciale associée à un psoriasis sous VIEKIRAX® + EXVIERA®.

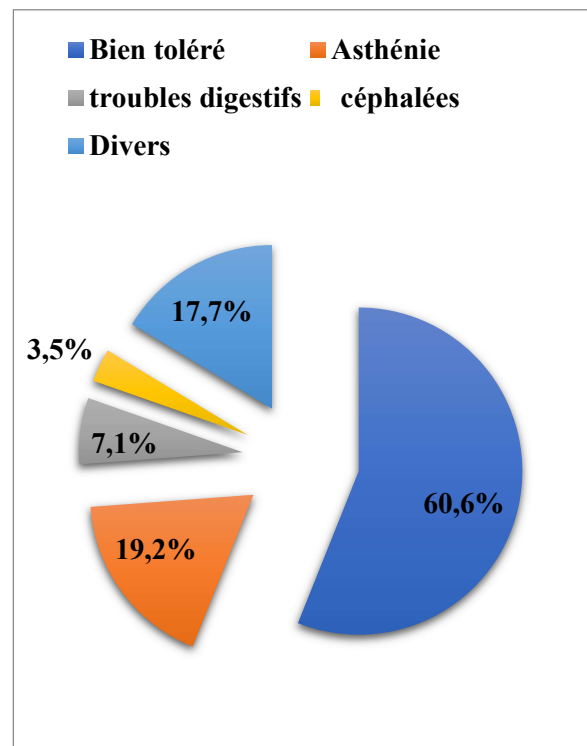


Figure 19 Tolérance aux traitements

⁴ Inhibiteur des protéases NS3/4 A

6. Discussion

6.1 Représentativité de l'étude

La taille de l'échantillon étudié a constitué un point fort de cette étude (198 patients). Toutefois la disparité des effectifs dans les différents sous-groupes pourrait constituer un obstacle à l'extrapolation des résultats de cette étude à la population générale des patients traités par AAD. L'un des axes d'amélioration serait l'élargissement du recueil vers d'autres centres hospitaliers afin de conforter les résultats obtenus.

Tableau 8 Répartition des patients ayant initié un traitement par AAD en fonction des régions et les sous-populations TSO et VIH, France métropolitaine, 2014-2017 [71]

Région	Population générale					Sous-population TSO		Sous-population VIH		
	2014	2015	2016	2017	Total 2014-2017	Évolution 2014/2017	Total 2014-2017	Évolution 2014/2017	Total 2014-2017	Évolution 2014/2017
Grand Est	922	969	1 130	1 578	4 599	71%	932	223%	254	- 2%
Nouvelle Aquitaine	963	1 186	1 323	2 090	5 562	117%	835	177%	721	82%
Auvergne-Rhône-Alpes	1 082	1 202	1 258	1 824	5 366	69%	792	80%	570	- 8%
Bourgogne-Franche-Comté	398	401	392	542	1 733	36%	254	90%	121	- 39%
Bretagne	389	416	475	753	2 033	94%	301	153%	244	- 2%
Centre-Val de Loire	461	498	497	540	1 996	17%	316	63%	210	- 35%
Corse	75	86	81	62	304	- 17%	41	20%	47	- 91%
Île-de-France	894	3 534	3 685	5 082	15 195	76%	1 649	82%	2 753	12%
Occitanie	1 578	1 857	2 008	2 264	7 707	43%	1 392	98%	923	- 16%
Hauts-de-France	510	611	648	851	2 620	67%	555	175%	191	- 41%
Normandie	431	548	455	766	2 200	78%	303	142%	170	- 38%
Pays de la Loire	386	487	416	689	1 978	78%	227	197%	241	- 26%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1 348	2 040	1 871	2 131	7 390	58%	1 105	68%	1 366	- 18%
Inconnue*	63	69	52	76	260	21%	12	- 50%	37	0%
Total général	11 500	13 904	14 291	19 248	58 943	67%	8 714	113%	7 848	-3%

Région : depuis la loi N° 2015-29 du 16 janvier 2015, applicable au 1^{er} janvier 2016, les données des régions sont reconstituées à partir du département de résidence du bénéficiaire.

* Inconnue : département de résidence du bénéficiaire non renseigné dans les bases ou hors champ France métropolitaine.

TSO : patients ayant eu au moins une délivrance de traitement de substitution aux opiacés ; VIH : patients identifiés comme pris en charge pour une infection par le VIH.

Champ : en date de délivrance, tous régimes, France métropolitaine.

Source : SNDS, exploitation Cnam.

En comparant ces résultats avec les données nationales obtenues sur la même période d'observation, l'échantillon étudié constitue 0,07% de la population des patients ayant initié un traitement par AAD (198 patients sur les 58 943 répertoriés au niveau national) (Tableau 8). Cette faible proportion est liée en partie pour la non-inclusion de certaines populations (CHC, perdu de vue, traitement en cours), mais surtout au caractère monocentrique de l'étude. Le total national n'est toutefois qu'une portion des 345 000 personnes ayant été en contact avec le VHC en France (Inserm 2011). Plusieurs facteurs limitants jouent sur le nombre relativement bas des

initiations de traitement, notamment la restriction de la population cible à l'arrivée des AAD sur le marché en 2014 et le diagnostic tardif de la majorité des cas. Une nette accélération est toutefois à noter dans l'ensemble des régions, liée à la levée progressive de ces restrictions de population cible et la facilitation d'accès aux soins face à une efficacité avérée de ces thérapies. (Tableau 8)

Une disparité régionale est à noter entre les différents chiffres présentés. Un taux d'initiation important est observé dans certaines régions (Ile de France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Occitanie) mais il est nettement plus faible dans d'autres (Corse, Bourgogne-Franche-Comté). Cet écart pourrait être expliqué par la disparité de la densité de la population d'une région à une autre, mais aussi de la présence plus ou moins importante de centres hospitaliers spécialisés dans la prise en charge du VHC. (Tableau 8)

Tableau 9 Répartition des patients ayant initié un traitement par AAD pour l'ensemble de la population en France métropolitaine 2014-2017[71]

		Population générale					Sous-population TSO					Sous-population VIH				
		2014-2015	2016-2017	Total 2014-2017	Part en 2014-2015	Part en 2016-2017	2014-2015	2016-2017	Total 2014-2017	Part en 2014-2015	Part en 2016-2017	2014-2015	2016-2017	Total 2014-2017	Part en 2014-2015	Part en 2016-2017
Hommes	Moins de 18 ans	2	-	2	0%	0%	-	-	-	0%	0%	1	-	1	0%	0%
	18-29 ans	92	499	591	1%	3%	9	72	81	0%	2%	23	64	87	1%	2%
	30-39 ans	555	1 748	2 303	3%	9%	141	573	714	5%	13%	150	298	448	5%	10%
	40-49 ans	3 411	4 511	7 922	21%	24%	1 149	1 682	2 831	41%	40%	777	791	1 568	26%	27%
	50-59 ans	8 072	8 303	16 375	49%	43%	1 359	1 724	3 083	49%	41%	1 754	1 485	3 239	59%	51%
	60-69 ans	2 957	2 966	5 923	18%	15%	139	188	327	5%	4%	253	238	491	8%	8%
	70-79 ans	1 126	880	2 006	7%	5%	4	6	10	0%	0%	27	22	49	1%	1%
	80 ans et plus	308	279	587	2%	1%	-	-	-	0%	0%	1	1	2	0%	0%
	Total hommes	16 523	19 186	35 709	100%	100%	2 801	4 245	7 046	100%	100%	2 986	2 899	5 885	100%	100%
Femmes	Moins de 18 ans	1	-	1	0%	0%	-	-	-	0%	0%	-	-	-	0%	0%
	18-29 ans	51	382	433	1%	3%	4	45	49	1%	4%	6	18	24	1%	2%
	30-39 ans	157	836	993	2%	6%	24	141	165	5%	12%	31	42	73	3%	4%
	40-49 ans	852	1 988	2 840	10%	14%	184	430	614	35%	37%	255	213	468	25%	22%
	50-59 ans	2 777	4 953	7 730	31%	35%	271	461	732	52%	40%	585	529	1 114	58%	55%
	60-69 ans	2 484	3 437	5 921	28%	24%	36	71	107	7%	6%	108	123	231	11%	13%
	70-79 ans	1 939	2 026	3 965	22%	14%	1	-	1	0%	0%	20	31	51	2%	3%
	80 ans et plus	619	731	1 350	7%	5%	-	-	-	0%	0%	2	-	2	0%	0%
	Total femmes	8 880	14 353	23 233	100%	100%	520	1 148	1 668	100%	100%	1 007	956	1 963	100%	100%

Champ : en date de délivrance, tous régimes, France métropolitaine.

Source : SNDS, exploitation Cnam.

TSO : patients ayant eu au moins une délivrance de traitement de substitution aux opiacés ; VIH : patients identifiés comme pris en charge pour une infection par le VIH.

Ces différences ne sont qu'appuyées avec la différenciation entre les deux sous-populations TSO et VIH avec une accélération nette de la prise en charge des patients TSO et une baisse notable dans la population VIH. Cet écart est expliqué par la politique de santé publique visant ces deux sous-populations en particulier. En effet la prise en charge des patients sous TSO est devenue une priorité depuis l'annonce de l'OMS de ces objectifs d'élimination du VHC en 2016. Pour ce qui est des patients VIH, leur prise en charge précède les annonces de l'OMS ;

pour la majorité, le statut VHC a été précédemment connu expliquant une prise en charge rapide des cas et une baisse notable de la prise en charge au fur et à mesure des années. (Tableau 9) Le tableau 9 détaillant les tranches d'âges et le sexe des patients avec la prise en charge au fur et à mesure des années confirme les résultats précédemment cités. La prise en charge augmente progressivement dans toutes les tranches d'âge avec une prise en charge deux fois plus importante des femmes en 2016-2017 par rapport à 2014-2015. Ces résultats concordent avec l'élargissement de la prise en charge des thérapies par AAD à la population générale, mais aussi au développement de politiques de santé publique plus inclusive ; le VHC étant longtemps été une maladie associée aux hommes ayant des relations avec les hommes et aux sous-populations de patients VIH et d'usagers de drogues injectables (UDI).

6.2. Profil des patients

6.2.1 Profil général

La comparaison statistique des deux groupes « NC » et « C » a montré une différence significative pour les paramètres moyenne d'âge ($\alpha > 5\%$) et sex-ratio (1,14 vs. 1,16). (tableau 5). La moyenne d'âge est plus élevée dans le groupe « C » ; cette différence significative pourrait être expliquée par la progression lente de l'infection entre les différents stades d'atteinte hépatique, les patients ont donc naturellement une moyenne d'âge plus élevée au stade F4 de la maladie.

De plus, malgré une différence significative pour les sex-ratios entre les 2 groupes la prédominance masculine est confirmée. L'explication la plus pertinente réside la transmission sexuelle, ainsi que la toxicomanie (2 causes majeurs d'infection par le VHC) à une prédominance masculine.

6.2.2 Génotypes viraux

Tableau 10. Comparaison statistique des génotypes viraux dans les 2 groupes étudiés.

	« NC »		« C »		p
1A	30	25%	19	24,4%	1
1B	47	39.2%	36	46.1%	0,38
2	13	10,8%	5	6,4%	0.32
3	15	12,5%	12	15.4%	0,67
4	12	10%	5	6,4%	0,44
Autres (1H, 7 et 5)	3	2.5%	1	1.3%	
TOTAL	120	100%	78	100%	

Des différences significatives sont constatées pour un même génotype cela est principalement lié à la disparité des effectifs entre les deux groupes. La répartition différente des 5 génotypes viraux les plus fréquents entre les patients cirrhotiques et non cirrhotiques pourrait supposer la présence d'un lien entre un génotype particulier et le passage à l'état cirrhotique (Tableau 10). La comparaison des 5 génotypes et sous-types les plus représentés dans la présente étude par rapport aux données françaises, n'a pas montré de différences statistiques ($\alpha > 5\%$) ; ce qui confirme la représentativité de notre constat au niveau français. (Tableau 11)

Tableau 11. Comparaison statistique des génotypes viraux par rapport aux moyennes françaises [71]

Génotype	Étude		France		p
1 (A, B ou H)	133	67%	7564	57%	0
2	18	9%	1194	9%	0
3	27	14%	2787	21%	0
4	17	9%	1194	9%	0
Autres	3	1%	531	4%	0
Total	198	100%	13270	100%	

6.2.3 Mode de contamination

La transfusion sanguine a été la cause majoritaire dans le cadre du VHC, avec 35% des patients de l'étude par rapport aux 40% des cas d'infection par le VHC selon les estimations des spécialistes [72].

Les cas de contamination par voie sexuelle sont rares en France et, selon l'INSERM, se limitent aux personnes qui ont eu des partenaires multiples et/ou sont coinfectedes par le VIH [44]. Avec seulement 3% des patients contaminés par voie sexuelle, les résultats de notre étude sont en accord avec ces données.

Toutefois, la comparaison avec les données françaises a montré dans notre étude une sous-représentation des patients ayant comme mode de contamination la toxicomanie avec seulement 20% par rapport à 37% selon l'INSERM [44]. Cette différence pourrait être expliquée par l'importance de l'effectif des patients dont la cause de transmission demeure inconnue (38%) dans notre cohorte.

6.3 Les résultats thérapeutiques

Le taux de réussite de 94% obtenu dans notre étude est concordant avec les résultats de l'INSERM (90%) [44]. Par ailleurs, la comparaison des profils des patients en échec thérapeutique a permis de retenir deux facteurs pertinents (Figure 16) :

- **La spécialité SOVALDI®** utilisée par 75% de ces patients. Ce résultat pourrait être expliqué par divers facteurs :
 - L'utilisation chez des patients présentant des souches de virus multi-résistants ;
 - L'effectif important dans le sous-groupe recevant cette unique molécule (47% des patients de l'étude ont été traités par Sovaldi®) ;
 - L'usage recommandé dans le traitement du VHC de génotype 3 (HAS 2014-2016) [68] ;
- Et **le génotype 3**. Dans la cohorte, il constitue 14% des patients étudiés. Il est toutefois le plus incriminé dans les échecs thérapeutiques avec 50% de l'effectif. Il s'agit d'un facteur péjoratif de pronostic de par sa virulence et sa capacité mutationnelle face aux traitements.[73]

Ces raisons expliquent que l'analyse statistique des résultats montre que les 4 autres traitements par AAD ont eu un meilleur taux de réussite par rapport au SOVALDI®, quel que soit le groupe de patients (« NC » ou « C »). L'étude comparatif du taux de guérison des deux échantillons n'a pas montré de différence significative : la cirrhose n'aurait donc pas d'impact négatif significatif sur la guérison virologique. En effet, les 25% d'échec enregistrés dans le groupe des patients présentant une cirrhose et recevant ce traitement représentent dans les faits un patient unique sur un total de 4 ce qui n'est pas interprétable statistiquement. (Figure 20)

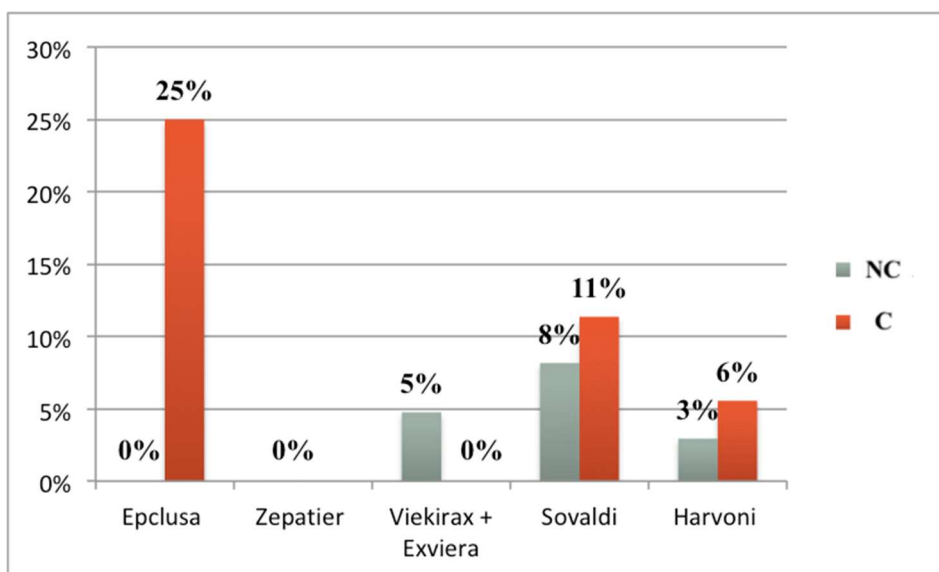


Figure 20. Pourcentage des échecs en fonction du traitement et du stade cirrhotique

6.4 Effets indésirables

Tableau 12 Nombres de patients ayant déclarés au moins un effet secondaire par rapport aux traitements et le stade de cirrhose "NC" et "C"

	NC	C	p
Epclusa	8	3	1
Zepatier	1	2	0.46
Viekirax + Exviera	11	6	0.69
Sovaldi	17	15	1
Harvoni	6	9	0.023

La comparaison statistique des résultats a montré (tableau 12) (figure 21) :

- Pour le groupe NC, une meilleure tolérance pour Zepatier®, toutefois ce résultat est à modérer par rapport au faible effectif.
- Pour le groupe C, une meilleure tolérance pour les autres traitements hormis Harvoni®
- Une équivalence de la fréquence de survenue des effets indésirables pour Harvoni® dans les deux groupes NC et C

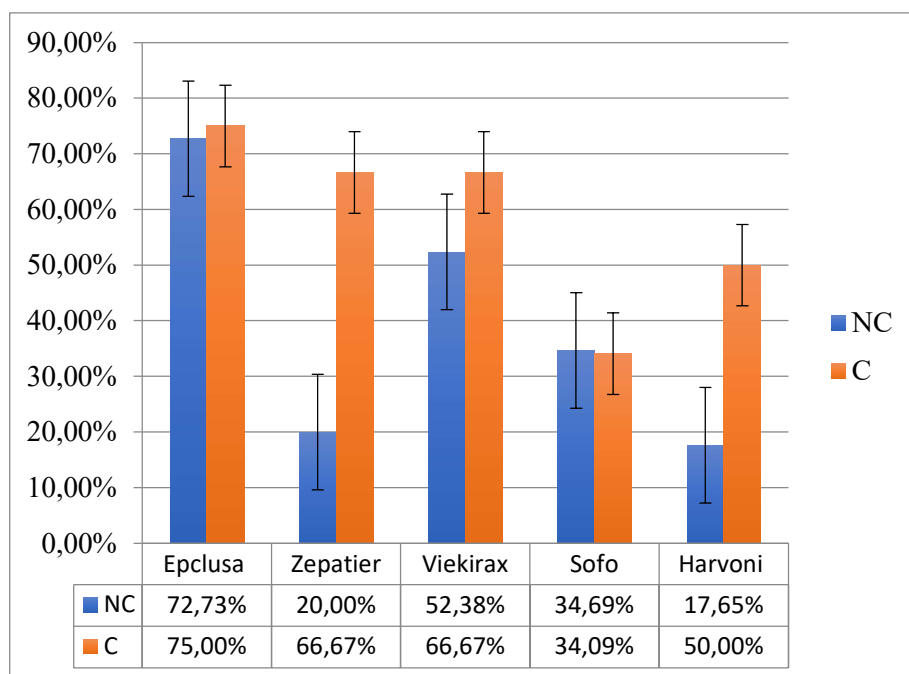


Figure 21. Effectifs des patients ayant déclaré un évènement indésirable en fonction du traitement et des groupes étudiés

Sur 198 patients 79 ont déclaré la survenue d'effets indésirables plus ou moins graves. Les proportions respectives de chacun de ces effets indésirables sont représentées dans la figure 22.

La comparaison de ces derniers met en évidence, les points suivants :

- Les effets indésirables graves en particulier les troubles cardiaques (trouble de la conduction cardiaque, cardiotoxicité) sont exclusivement présents dans le groupe NC
- De même pour les troubles neurologiques (akinésie, paralysie faciale, dysgueusie).

Quant à la fatigue/asthénie elle est majoritaire dans les deux groupes (41% contre 45%). A noter que pour les patients ayant déclaré plusieurs effets secondaires, ces derniers ont été répertoriés dans les catégories correspondantes.

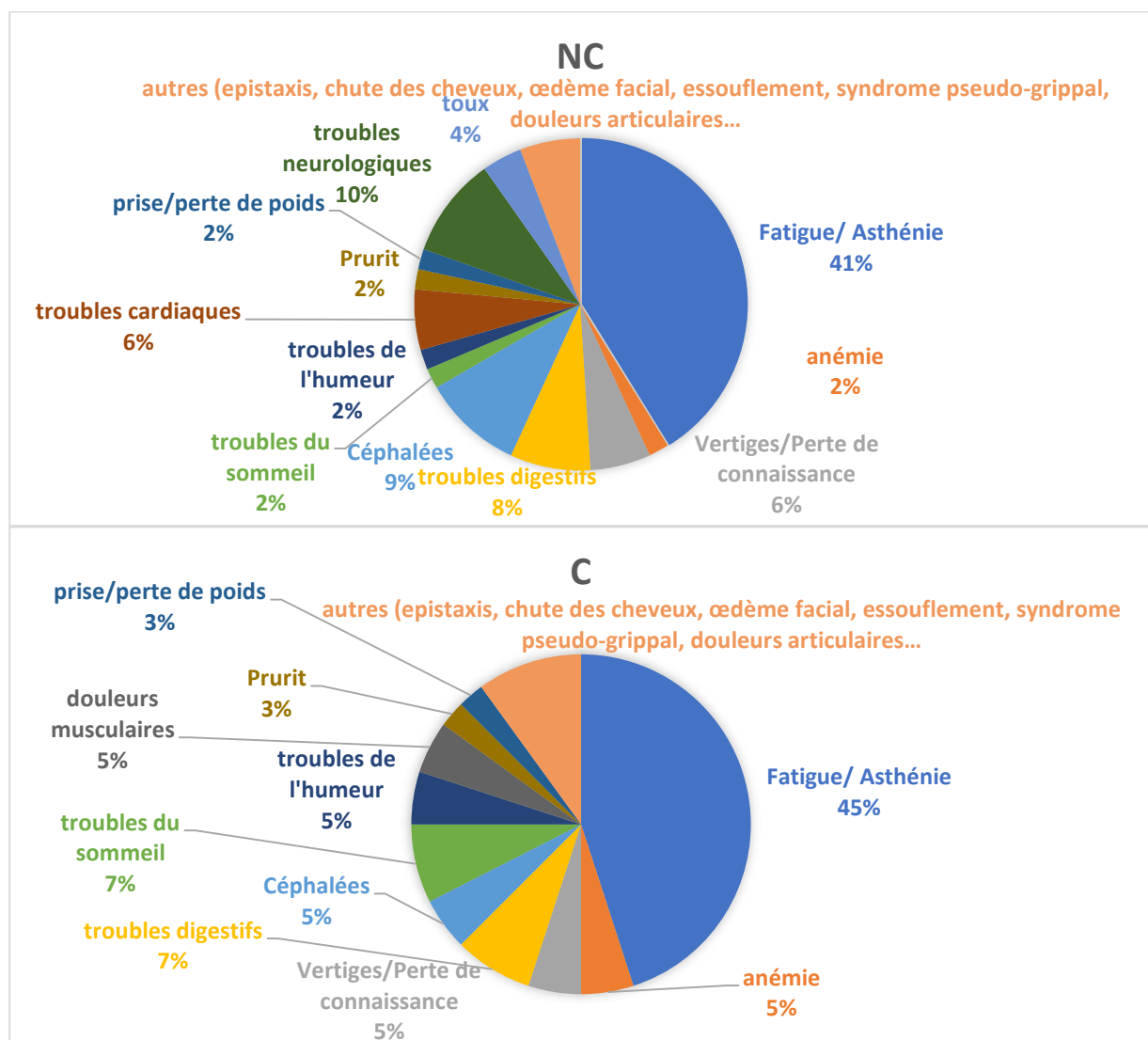
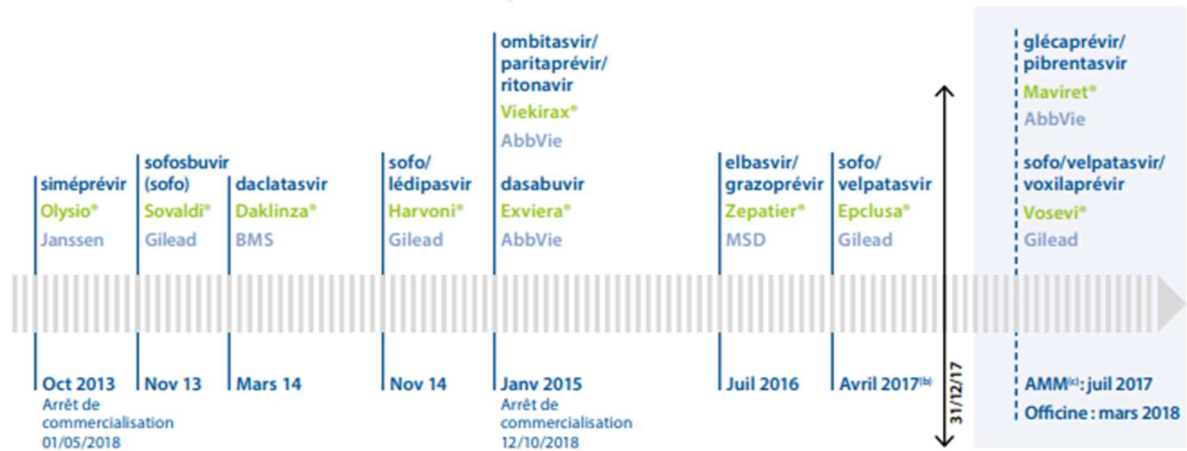


Figure 22 Pourcentage de survenue des différents effets secondaires en fonction du groupe d'étude.

7. Les perspectives :

7.1 Vers une troisième génération d'AAD :



⁽¹⁾ Date de première mise à disposition en France = date d'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte

⁽²⁾ Epclusa[®] n'a pas bénéficié du statut d'ATU. Avril 2017 est la date de fixation du prix et de son inscription sur la liste des médicaments rétrocedés

⁽³⁾ AMM : autorisation de mise sur le marché

Figure 23. Mise sur le marché et arrêt de commercialisation des différents AAD sur le marché français [74]

Depuis l'achèvement de l'étude, plusieurs spécialités ont subi des arrêts de commercialisation, notamment (figure 23) :

- Daklinza[®] arrêt de commercialisation 22/08/2019
- Olysio[®] arrêt de commercialisation 01/05/2018
- Viekirax[®] et Exviera[®] arrêt de commercialisation 12/10/2018

Ces arrêts sont dus à différents facteurs, en particulier l'abandon des monothérapies face aux phénomènes de résistance par mutation des protéines cibles. Par ailleurs, l'arrivée de nouvelles spécialités associant plusieurs AAD, pousse à l'abandon progressif de ces traitements, avec entre autres les mises sur le marché de :

- **MAVIRET[®]** (Glécaprévir, Pibrentasvir) : bithérapie associant un inhibiteur de la NS5A et un inhibiteur des protéases NS3/4A.
 - Depuis le 12 mars 2018, ce traitement est disponible en pharmacie de ville (tableau 13)

Tableau 13. Fiche technique MAVIRET [75]

DCI	Glécaprévir, Pibrentasvir
Posologie	3 comprimés en une prise avec la nourriture
Durée de traitement	8 à 16 semaines
Effets indésirables (fréquents)	Céphalées, fatigue, nausées et diarrhées
Contre-indications	Association avec des inducteurs puissants de la P-gp et du CYP3A4, à l'atorvastatine, la simvastatine, le dabigatran et les médicaments contenant de l'éthynylestradiol
Conditions de prescriptions	Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie
Prise en charge	Prix hors honoraire de dispensation : 12384.88 € Prise en charge à 100% par la sécurité sociale

- **VOSEVI**[®] (Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprévir) : trithérapie associant un inhibiteur de la NS5-B, un inhibiteur de la NS5-A et inhibiteur des protéases NS3/4A. Similaire à une association SOVALDI[®] + EPCLUSA[®] et un nouveau AAD le VOXILAPREVIR, cette trithérapie est préconisée pour les patients préalablement traités par AAD avec ou sans cirrhose.

Ces associations de nouvelles molécules prouvent l'importance de l'avancée thérapeutique dans le domaine du traitement du VHC. Elles s'inscrivent dans la politique de l'OMS qui vise une éradication du VHC à l'horizon 2030 (tableau 14).

Tableau 14 Points clés des objectifs de Macro et de Micro-élimination du VHC par l'OMS [76], [77]

Macro-élimination	Micro-élimination
Réduction de 80% des nouveaux cas chroniques de VHC	Renforcement et élargissement des dépistages
Atteinte de 90% de cas diagnostiqués	Augmentation de l'accès aux soins
Réduction de 65% des décès liés au VHC	Amélioration de la prévention

7.2 Le chemin de l'élimination du VHC en France :

En France, l'objectif d'éradication de l'hépatite C promu par l'OMS a été repris dans le programme national de santé publique « Priorité Prévention »[78]. La mesure-phare numéro 15 de ce plan propose 2025 comme horizon temporel pour l'éradication sur le territoire français. Toutefois, plusieurs contraintes persistent pour atteindre cet objectif, principalement :

- La difficulté de la réalisation des objectifs de macro-élimination dans certaines populations, en particulier celles dans des zones démunies (revenus bas, défaillance des infrastructures, prévalence importante du VHC) ;
- L'absence de test de dépistage rapide permettant une détection facile, abordable et instantanée ;
- Les déserts médicaux et la difficulté d'accès aux soins dans certaines régions et pays ;
- Le manque en professionnels de santé qualifiés dans la prise en charge et le traitement du VHC, notamment les pharmaciens.
- Le prix élevé des thérapies : plus de 3,5 milliards d'euros ont été déboursés de janvier 2014 à décembre 2017 pour les AAD [74].

Face à ces freins, les objectifs de l'OMS semblent être inatteignables en 2030. Toutefois les progrès récents, l'apparition de nouvelles molécules/associations, la diminution des durées de traitement et la facilitation de l'accès à ces derniers, laissent présager tout au moins au niveau national, un contrôle de l'épidémie d'hépatite C ainsi qu'une baisse des cas de VHC chronique.

7.3 Rôle du pharmacien dans la prévention, le dépistage et l'observance :

Dès les premières étapes de la prise en charge des patients VHC, le pharmacien occupe une place centrale pour cet effet :

- En passant par la prévention avec l'inscription aux campagnes gouvernementales de sensibilisation des patients sur la maladie et comment éviter la transmission du VHC. Visant en particulier, les patients sous TSO ou ayant un traitement pour le VIH. Ces deux sous-populations, comme vu précédemment, sont principalement évoqués dans la transmission et contribue à une proportion importante des contaminations.
- De plus la distribution (gratuite ou non) des kits de prévention et d'hygiène pour les toxicomanes participe à la diminution des partages des seringues contaminées et dès lors du risque d'infection par le VHC. Par ailleurs, le pharmacien peut participer en

coordination avec les différents acteurs de santé dans la réalisation de campagnes de dépistages de proximité de l'hépatite C en identifiant les patients à risque. Il pourrait ainsi jouer un rôle de coordination des soins faisant un point de lien entre la population, le médecin traitants et l'hôpital.

- Par ailleurs, la multitude des pharmacies sur le territoire national et l'importance du flux des patients sont des facteurs favorables que ce soit dans l'amélioration de la prévention et du dépistage. Cette mission pourrait s'ajouter à celle défini actuellement dans la politique de l'éducation des patients (AVK/AOD, Asthme/BPCO, ACO).
- L'arrivée des traitements AAD dans la pharmacie (MAVIRET) présage une prise en charge plus étendue de ces traitements. Le Pharmacien retrouve ainsi son rôle pour assurer un suivi optimisé de la thérapie en veillant sur l'absence d'éventuelles contre-indications. Mais également un suivi rapproché de l'observance et de l'advenue de potentiels effets indésirables.

Pour ce faire, diverses actions gouvernementales pourraient être nécessaires comme :

- La prise en charge de programmes d'éducation thérapeutique des patients lors de la première dispensation.
- La formation des différents acteurs de santé, dont le pharmacien, à cette dernière.
- L'élargissement des dispositifs mis en place dans la lutte et la prévention des formes chroniques du VHC, aux différentes pharmacies surtout dans les zones rurales caractérisés par une difficulté d'accès au soin.

8. Conclusion :

Cette étude, malgré ses limites a permis de mieux décrire les patients atteints de VHC traités au CHU-Amiens-Picardie entre 2014 et 2017. Adapter les prescriptions de l'arsenal thérapeutique à disposition.

Le caractère monocentrique de l'étude, la méconnaissance du mode de transmission chez une majorité de patients et une exploitation des résultats sur la période précédant la mise sur le marché des associations d'AAD ont constitué les principales limites dans l'analyse des résultats. Néanmoins, cette étude a mis en évidence une concordance de l'efficacité des AAD dans notre cohorte (94%) avec les résultats obtenus en essais cliniques et au niveau national. Les résultats étaient encourageants, que les patients soit au stade cirrhotique de la maladie ou non. Une bonne tolérance des molécules a aussi été enregistrée chez la majorité des patients avec des effets secondaires minimes rapportés dans la majorité des cas.

Un approfondissement de ce travail incluant la poursuite du suivi des patients avec une recherche des rechutes, la comparaison des traitements et durées de traitements « en pratique » en fonction du profil des patients et des génotypes viraux, l'efficacité des différentes associations du Sofosbuvir avec et les nouvelles associations thérapeutiques commercialisées depuis la fin de l'étude serait intéressant à mener.

Le pharmacien d'officine, en tant qu'acteur de santé publique, trouve toute sa place dans la prise en charge de l'hépatite C, de la prévention jusqu'à l'accompagnement des patients durant les traitements. Ainsi il se place comme garant d'une meilleure observance ainsi que du cadrage de l'automédication, d'autant plus depuis mai 2019 et l'élargissement de la prescription à tout médecin et de la dispensation de la majorité des AAD à l'officine de ville.

9. Bibliographie

- [1] « OMS | Journée mondiale contre l'hépatite 2017: éliminer l'hépatite », *WHO*. <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2017/event/fr/> (consulté le oct. 16, 2020).
- [2] « OMS | Hépatite virale: une cause de mortalité cachée sort de l'ombre », *WHO*. <http://www.who.int/publications/10-year-review/hepatitis/fr/> (consulté le sept. 10, 2020).
- [3] B. Cyril P., *ANCIENT EGYPTIAN MEDICINE : The Papyrus Ebers*. Londre: ARES PUBLISHERS INC., 1974.
- [4] M. Durkin, « Ayurvedic treatment for jaundice in Nepal », *Soc. Sci. Med.*, vol. 27, n° 5, p. 491-495, janv. 1988, doi: 10.1016/0277-9536(88)90372-3.
- [5] « ayurveda ». <http://www.ayurvedahealth.org/aboutayurveda.htm> (consulté le févr. 25, 2020).
- [6] W. Bynum, *The History of Medicine: A Very Short Introduction*. OUP Oxford, 2008.
- [7] R. Schmid, « History of viral hepatitis: A tale of dogmas and misinterpretations », *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 16, n° 7, p. 718-722, juill. 2001, doi: 10.1046/j.1440-1746.2001.02509.x.
- [8] J.-L. Payen, *De la jaunisse à l'hépatite C - 2e édition*. EDK Editions, 2012.
- [9] P. BERCHE, *Une histoire des microbes*. John Libbey Eurotext, 2007.
- [10] M. Kahn, « ACUTE YELLOW ATROPHY OF THE LIVER », *Arch. Intern. Med.*, vol. 28, n° 2, p. 142, août 1921, doi: 10.1001/archinte.1921.00100140019002.
- [11] D. P. Dooley, « History of U.S. Military Contributions to the Study of Viral Hepatitis », *Mil. Med.*, vol. 170, n° 4S, p. 71-76, avr. 2005, doi: 10.7205/MILMED.170.4S.71.
- [12] T. Shors, *Understanding Viruses*. Jones & Bartlett Publishers, 2013.
- [13] G. S. Burns et A. J. Thompson, « Viral Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 4, n° 12, déc. 2014, doi: 10.1101/cshperspect.a024935.
- [14] L. B. Seeff *et al.*, « A Serologic Follow-up of the 1942 Epidemic of Post-Vaccination Hepatitis in the United States Army », *N. Engl. J. Med.*, vol. 316, n° 16, p. 965-970, avr. 1987, doi: 10.1056/NEJM198704163161601.
- [15] F. O. MacCallum, « Homologous Serum Hepatitis », *Proc. R. Soc. Med.*, vol. 39, n° 10, p. 655-657, août 1946.
- [16] S. Krugman, « Infectious Hepatitis: Evidence for Two Distinctive Clinical, Epidemiological, and Immunological Types of Infection », *JAMA*, vol. 200, n° 5, p. 365, mai 1967, doi: 10.1001/jama.1967.03120180053006.
- [17] F. Deinhardt, A. W. Holmes, R. B. Capps, et H. Popper, « STUDIES ON THE TRANSMISSION OF HUMAN VIRAL HEPATITIS TO MARMOSSET MONKEYS », *J. Exp. Med.*, vol. 125, n° 4, p. 673-688, avr. 1967, doi: 10.1084/jem.125.4.673.
- [18] R. S. Koff, « Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness [Science 1973;182:1026-1028] », *J. Hepatol.*, vol. 37, n° 1, p. 2-6, juill. 2002, doi: 10.1016/S0168-8278(02)00169-1.
- [19] H. Alter, « Baruch Blumberg (1925-2011) », *Nature*, vol. 473, n° 7346, p. 155-155, mai 2011, doi: 10.1038/473155a.
- [20] H. J. Alter, « The road not taken or how I learned to love the liver: A personal perspective on hepatitis history », *Hepatology*, vol. 59, n° 1, p. 4-12, 2014, doi: 10.1002/hep.26787.
- [21] B. S. Blumberg, « A "New" Antigen in Leukemia Sera », *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 191, n° 7, p. 541, févr. 1965, doi: 10.1001/jama.1965.03080070025007.
- [22] B. S. Blumberg, « A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome, Leukemia, and Hepatitis », *Ann. Intern. Med.*, vol. 66, n° 5, p. 924, mai 1967, doi: 10.7326/0003-4819-66-5-924.

- [23] B. Larouze et C. Trepo, « Baruch Blumberg (1925–2011) », *J. Hepatol.*, vol. 55, n° 2, p. 241-242, août 2011, doi: 10.1016/j.jhep.2011.04.004.
- [24] A. M. Prince, « An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 60, n° 3, p. 814-821, juill. 1968.
- [25] D. S. Dane, C. H. Cameron, et M. Briggs, « VIRUS-LIKE PARTICLES IN SERUM OF PATIENTS WITH AUSTRALIA-ANTIGEN-ASSOCIATED HEPATITIS », *The Lancet*, vol. 295, n° 7649, p. 695-698, avr. 1970, doi: 10.1016/S0140-6736(70)90926-8.
- [26] « PATRIMOINE - Philippe Maupas ». <https://patrimoine.univ-tours.fr/collections-sonores/philippe-maupas/philippe-maupas-566987.kjsp> (consulté le févr. 26, 2020).
- [27] L. O. Magnius et J. Å. Espmark, « New Specificities in Australia Antigen Positive Sera Distinct from the Le Bouvier Determinants », *J. Immunol.*, vol. 109, n° 5, p. 1017-1021, nov. 1972.
- [28] « Pierre Tiollais / Histoire de l'Inserm ». <https://histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/pierre-tiollais> (consulté le févr. 26, 2020).
- [29] M. Rizzetto *et al.*, « Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers », *Gut*, vol. 18, n° 12, p. 997-1003, déc. 1977, doi: 10.1136/gut.18.12.997.
- [30] R. H. Purcell, « The discovery of the hepatitis viruses », *Gastroenterology*, vol. 104, n° 4, p. 955-963, avr. 1993, doi: 10.1016/0016-5085(93)90261-a.
- [31] A. Prince, « LONG-INCUBATION POST-TRANSFUSION HEPATITIS WITHOUT SEROLOGICAL EVIDENCE OF EXPOSURE TO HEPATITIS-B VIRUS », *The Lancet*, vol. 304, n° 7875, p. 241-246, août 1974, doi: 10.1016/S0140-6736(74)91412-3.
- [32] S. M. Feinstone, A. Z. Kapikian, R. H. Purcell, H. J. Alter, et P. V. Holland, « Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B », *N. Engl. J. Med.*, vol. 292, n° 15, p. 767-770, avr. 1975, doi: 10.1056/NEJM197504102921502.
- [33] D. W. Bradley, K. A. McCaustland, E. H. Cook, C. A. Schable, J. W. Ebert, et J. E. Maynard, « Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus », *Gastroenterology*, vol. 88, n° 3, p. 773-779, mars 1985.
- [34] Q.-L. Choo, G. Kuo, A. J. Weiner, L. R. Overby, D. W. Bradley, et M. Houghton, « Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome », *Sci. New Ser.*, vol. 244, n° 4902, p. 359-362, 1989.
- [35] « Nobel de médecine : la folle histoire scientifique de la découverte de l'hépatite C », *Sciences et Avenir*. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/nobel-de-medecine-la-folle-histoire-scientifique-de-la-decouverte-de-l-hepatite-c_148079 (consulté le janv. 13, 2021).
- [36] M. Grompe et S. Strom, « Mice With Human Livers », *Gastroenterology*, vol. 145, n° 6, p. 1209-1214, déc. 2013, doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.009.
- [37] « 1955-56 Infectious Hepatitis Epidemic in Delhi, India - Dennis - 1959 - Journal - AWWA - Wiley Online Library ». <https://awwa-onlinelibrary-wiley-com.merlin.unipicardie.fr/doi/abs/10.1002/j.1551-8833.1959.tb20769.x> (consulté le mars 11, 2020).
- [38] « Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6107544> (consulté le mars 11, 2020).
- [39] M. S. Khuroo, W. Duermeyer, S. A. Zargar, M. A. Ahanger, et M. A. Shah, « ACUTE SPORADIC NON-A, NON-B HEPATITIS IN INDIA », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 118, n° 3, p. 360-364, sept. 1983, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113643.
- [40] R. H. Purcell et S. U. Emerson, « Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease », *J. Hepatol.*, vol. 48, n° 3, p. 494-503, mars 2008, doi: 10.1016/j.jhep.2007.12.008.
- [41] K. Krawczynski et D. W. Bradley, « Enterically Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis: Identification of Virus-Associated Antigen in Experimentally Infected Cynomolgus

- Macaques », *J. Infect. Dis.*, vol. 159, n° 6, p. 1042-1049, juin 1989, doi: 10.1093/infdis/159.6.1042.
- [42] R. M. R. Barakat, « Epidemiology of Schistosomiasis in Egypt: Travel through Time: Review », *J. Adv. Res.*, vol. 4, n° 5, p. 425-432, sept. 2013, doi: 10.1016/j.jare.2012.07.003.
- [43] A. Elgharably, A. I. Gomaa, M. M. E. Crossey, P. J. Norsworthy, I. Waked, et S. D. Taylor-Robinson, « Hepatitis C in Egypt - past, present, and future », *Int. J. Gen. Med.*, vol. Volume 10, p. 1-6, déc. 2016, doi: 10.2147/IJGM.S119301.
- [44] « Hépatite C », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite> (consulté le mai 01, 2018).
- [45] « FMPMC-PS - Virologie - Niveau DCEM1 ». <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.6.html> (consulté le avr. 16, 2021).
- [46] J. Dubuisson et F.-L. Cosset, « Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update », *J. Hepatol.*, vol. 61, n° 1 Suppl, p. S3-S13, nov. 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.031.
- [47] P. Pileri, « Binding of Hepatitis C Virus to CD81 », *Science*, vol. 282, n° 5390, p. 938-941, oct. 1998, doi: 10.1126/science.282.5390.938.
- [48] K. Li *et al.*, « Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, n° 8, p. 2992-2997, févr. 2005, doi: 10.1073/pnas.0408824102.
- [49] J. Pflugheber *et al.*, « Regulation of PKR and IRF-1 during hepatitis C virus RNA replication », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 99, n° 7, p. 4650-4655, avr. 2002, doi: 10.1073/pnas.062055699.
- [50] C. L. Jopling, « Modulation of Hepatitis C Virus RNA Abundance by a Liver-Specific MicroRNA », *Science*, vol. 309, n° 5740, p. 1577-1581, sept. 2005, doi: 10.1126/science.1113329.
- [51] T. Shimakami *et al.*, « Stabilization of hepatitis C virus RNA by an Ago2-miR-122 complex », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 109, n° 3, p. 941-946, janv. 2012, doi: 10.1073/pnas.1112263109.
- [52] R. Bartenschlager, F. Penin, V. Lohmann, et P. André, « Assembly of infectious hepatitis C virus particles », *Trends Microbiol.*, vol. 19, n° 2, p. 95-103, févr. 2011, doi: 10.1016/j.tim.2010.11.005.
- [53] S. Boulant, M. W. Douglas, L. Moody, A. Budkowska, P. Targett-Adams, et J. McLauchlan, « Hepatitis C Virus Core Protein Induces Lipid Droplet Redistribution in a Microtubule- and Dynein-Dependent Manner », *Traffic*, vol. 9, n° 8, p. 1268-1282, août 2008, doi: 10.1111/j.1600-0854.2008.00767.x.
- [54] K. Hueging *et al.*, « Apolipoprotein E Codetermines Tissue Tropism of Hepatitis C Virus and Is Crucial for Viral Cell-to-Cell Transmission by Contributing to a Postenvelopment Step of Assembly », *J. Virol.*, vol. 88, n° 3, p. 1433-1446, févr. 2014, doi: 10.1128/JVI.01815-13.
- [55] T. Masaki *et al.*, « Interaction of Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 5A with Core Protein Is Critical for the Production of Infectious Virus Particles », *J. Virol.*, vol. 82, n° 16, p. 7964-7976, août 2008, doi: 10.1128/JVI.00826-08.
- [56] W. Lin *et al.*, « Hepatitis C Virus Core Protein Blocks Interferon Signaling by Interaction with the STAT1 SH2 Domain », *J. Virol.*, vol. 80, n° 18, p. 9226-9235, sept. 2006, doi: 10.1128/JVI.00459-06.
- [57] X.-D. Li, L. Sun, R. B. Seth, G. Pineda, et Z. J. Chen, « Hepatitis C virus protease NS3/4A cleaves mitochondrial antiviral signaling protein off the mitochondria to evade innate immunity », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, n° 49, p. 17717-17722, déc. 2005, doi: 10.1073/pnas.0508531102.



- [58] R. M. Ribeiro *et al.*, « Quantifying the Diversification of Hepatitis C Virus (HCV) during Primary Infection: Estimates of the In Vivo Mutation Rate », *PLoS Pathog.*, vol. 8, n° 8, p. e1002881, août 2012, doi: 10.1371/journal.ppat.1002881.
- [59] M. H. Heim, « 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 13, n° 7, p. 535-542, juill. 2013, doi: 10.1038/nri3463.
- [60] J. D. Graci et C. E. Cameron, « Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses », *Rev. Med. Virol.*, vol. 16, n° 1, p. 37-48, févr. 2006, doi: 10.1002/rmv.483.
- [61] M. V. Preciado *et al.*, « Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy », *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, n° 43, p. 15992, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i43.15992.
- [62] P. Lemarquis, « Éradication du virus de l'hépatite C en France à l'horizon 2025 : place du pharmacien d'officine », p. 128, avr. 2020.
- [63] H. Aurore, « Haute Autorité de santé », p. 19.
- [64] « piroth-desc-janv17.pdf ». Consulté le: mai 02, 2018. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-janvier-2017/cours-mardi-31.01/piroth-desc-janv17.pdf>.
- [65] R. Schinazi *et al.*, « Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors », *Infect. Drug Resist.*, p. 41, mars 2014, doi: 10.2147/IDR.S36247.
- [66] P. Targett-Adams *et al.*, « Small Molecules Targeting Hepatitis C Virus-Encoded NS5A Cause Subcellular Redistribution of Their Target: Insights into Compound Modes of Action », *J. Virol.*, vol. 85, n° 13, p. 6353-6368, juill. 2011, doi: 10.1128/JVI.00215-11.
- [67] « Recommandations_AFEF_HepatiteC_Final-02-2016.pdf ». Consulté le: mai 02, 2018. [En ligne]. Disponible sur: http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recommandations_AFEF_HepatiteC_Final-02-2016.pdf.
- [68] « aad_avis_25052016_ct_25052016.pdf ». Consulté le: mai 02, 2018. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/aad_avis_25052016_ct_25052016.pdf.
- [69] J.-B. Trabut, « Le score Métavir », *Hépatogastro Oncol. Dig.*, vol. 16, n° 3, p. 219-220, mai 2009, doi: 10.1684/hpg.2009.0313.
- [70] « Voir le sujet - Les Génotypes VHC Traitements , Résultats :: HEPATITES :: Partage et entraide ». <http://www.hepatites.net/index.php?name=PNphpBB2&file=viewtopic&t=23722> (consulté le mai 01, 2018).
- [71] A. PetruzzIELLO *et al.*, « Prevalence of Hepatitis C virus genotypes in nine selected European countries: A systematic review », *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 33, n° 5, p. e22876, 2019, doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.22876>.
- [72] « AAVAC : aide aux victimes d'hépatite "C" post-transfusionnelle, contamination suite à une opération, un acte chirurgical ». http://www.aavac.asso.fr/transfusion_hepatite_c/association_victimes_contamination_hepatite_c.php (consulté le mai 01, 2018).
- [73] A. Chan, K. Patel, et S. Naggie, « Genotype 3 Infection: The Last Stand of Hepatitis C Virus », *Drugs*, vol. 77, n° 2, p. 131-144, févr. 2017, doi: 10.1007/s40265-016-0685-x.
- [74] « Sur le chemin de l'élimination de l'hépatite C en France », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/> (consulté le mars 19, 2021).
- [75] « MAVIRET 100 mg/40 mg cp pellic », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/> (consulté le mars 19, 2021).
- [76] M. Kåberg et O. Weiland, « Hepatitis C elimination – Macro-elimination », *Liver Int.*, vol. 40, n° S1, p. 61-66, févr. 2020, doi: 10.1111/liv.14352.

[77] C. Hollande, L. Parlati, et S. Pol, « Micro-elimination of hepatitis C virus », *Liver Int.*, vol. 40, n° S1, p. 67-71, févr. 2020, doi: 10.1111/liv.14363.

[78] « Santé publique France a accueilli le Comité interministériel de la santé, le 26 mars 2018 ». /liste-des-actualites/sante-publique-france-a-accueilli-le-comite-interministeriel-de-la-sante-le-26-mars-2018 (consulté le avr. 18, 2021).

Annexes

Annexe 1 : Fiche de concertation pluridisciplinaire VHC

	Fiche de Concertation Pluridisciplinaire HEPATITE C	
---	--	---

Pôle de Référence Hépatite C Picardie- Service Hépatogastroentérologie - Pr

Remplir sur PC → [redacted]@chu-amiens.fr et [redacted]@chu-amiens.fr
 Remplir sur papier → fax 03 22 [redacted]

Nom : Prénom : Sexe : <input type="checkbox"/> M ; <input type="checkbox"/> F DDN :	Principaux ATCD	Médecin référent Dr _____ date : _____
Maladie virale Hépatite C Génotype <input type="checkbox"/> 1a ; <input type="checkbox"/> 1b ; <input type="checkbox"/> 2 ; <input type="checkbox"/> 3 ; <input type="checkbox"/> 4 ; <input type="checkbox"/> 5 ; <input type="checkbox"/> 6 PCR VHC : _____ UI/mL et en log10 : _____ Cryoglobuline <input type="checkbox"/> positive ; <input type="checkbox"/> négative ; <input type="checkbox"/> non connue Manifestation extra hépatique <input type="checkbox"/> oui ; <input type="checkbox"/> non précisez : _____	Date infection : vers 20ans ? FDR <input type="checkbox"/> Transfusion <input type="checkbox"/> Toxicomanie <input type="checkbox"/> Acupuncture <input type="checkbox"/> Indéterminé <input type="checkbox"/> autre : _____	Maladie Hépatique Fibrose <input type="checkbox"/> F0 ; <input type="checkbox"/> F1 ; <input type="checkbox"/> F2 ; <input type="checkbox"/> F3 <input type="checkbox"/> F4 <input type="checkbox"/> Fibroscan : _____ kPa <input type="checkbox"/> Fibrotest : _____ <input type="checkbox"/> Fibromètre : _____ <input type="checkbox"/> Autre technique : _____ <input type="checkbox"/> PBH : A. F. , date : _____
Biologie TP : _____ Bili T : _____ Hb : _____ Albumine : _____ AST : _____ GB : _____ Créat : _____ ALT : _____ Plaquettes : _____ AFP : _____ GGT : _____ IL 28B : _____	Cirrhose (Child : _____ MELD : _____) <input type="checkbox"/> CHC : _____ <input type="checkbox"/> VO <input type="checkbox"/> 1 ; <input type="checkbox"/> 2 ; <input type="checkbox"/> 3 ; <input type="checkbox"/> VCT ; <input type="checkbox"/> RVO <input type="checkbox"/> Ascite <input type="checkbox"/> EH	
Co morbidités <input type="checkbox"/> VIH, CD4: _____ CV: _____ UI/mL <input type="checkbox"/> VHB, <input type="checkbox"/> inactif ; <input type="checkbox"/> hépatite chronique active ; traitement : _____ <input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Alcool : _____ g/j, <input type="checkbox"/> Abstinente, <input type="checkbox"/> Non Abstinente <input type="checkbox"/> Toxicomanie : <input type="checkbox"/> active ; <input type="checkbox"/> sevrée ; <input type="checkbox"/> substitution	Transplantation <input type="checkbox"/> Non envisagée <input type="checkbox"/> Inscrit sur liste de TH <input type="checkbox"/> Bilan pré TH en cours <input type="checkbox"/> Patient transplanté	
Traitement précédent <input type="checkbox"/> Naïf jamais traité <input type="checkbox"/> PegIFN-riba ou <input type="checkbox"/> IFN-riba (n lignes .) <input type="checkbox"/> Tela ou Boce PegIFN-riba <input type="checkbox"/> Autre : _____ <input type="checkbox"/> Arrêt intolérance Compliance <input type="checkbox"/> bonne <input type="checkbox"/> mauvaise	Durée <input type="checkbox"/> 48 sem <input type="checkbox"/> 24 sem <input type="checkbox"/> 12 sem <input type="checkbox"/> autre : _____	Réponse virologique <input type="checkbox"/> Réponse nulle (baisse < 2 log 10 à S12) <input type="checkbox"/> Réponse partielle <input type="checkbox"/> Réponse-Rechute à 4mois <input type="checkbox"/> Autre : _____
Médicaments _____		
Attention si Cordarone		
Avis médecin demandeur : _____		
Avis patient <input type="checkbox"/> fait confiance à la décision ; <input type="checkbox"/> souhaite être traité(e)		
Proposition de la RCP pour la prise en charge <input type="checkbox"/> Mise en traitement, <input type="checkbox"/> Pas de traitement Surveillance, <input type="checkbox"/> Nécessité d'examen complémentaires Mise en traitement selon : <input type="checkbox"/> référentiel, <input type="checkbox"/> hors référentiel, <input type="checkbox"/> Essai		
Composition RCP : <input type="checkbox"/> Pr Nguyen-Khac (Hépatogastro), <input type="checkbox"/> Pr JL Schmit (Infect), <input type="checkbox"/> Pr Castelain (Viro), <input type="checkbox"/> Dr François, <input type="checkbox"/> Dr Brochet, <input type="checkbox"/> Mme Vachez (Pharm), <input type="checkbox"/> Mlle Tardieu (Sec), <input type="checkbox"/> Mme Duchaussoy (IDE), <input type="checkbox"/> Mme Taïebi (Psycho), <input type="checkbox"/> _____		
Schéma thérapeutique proposé	Durée _____ semaines Faire PCR 1 fois/4 sem pendant traitement	Commentaires

Amiens le _____ Pr [redacted]

Annexe 2 : Le système METAVIR (Bedossa et coll.,1996

Score	Description
F0	Absence de fibrose
F1	Fibrose portale et périportale sans septum fibreux
F2	Fibrose portale et périportale avec de rares septums fibreux
F3	Fibrose portale et périportale avec de nombreux septums fibreux
F4	Cirrhose

Annexe 3 : Tableaux récapitulatifs :

1. F0-F3 / « NC » :

a. Epclusa :

N°	Age	Sexe	Mode de transmission	Score Metavir	Génotype	Durée du traitement	Traitement initial	Effets secondaires	Résultat
1	46	H	Inconnu	F3	1A	12	Naïf	Asthénie	Indétectable à +48S
2	47	H	Inconnu	F3	3	12	Naïf	Asthénie	Indétectable à +48S
3	43	F	Inconnu	F0	4	12	Naïf	Bien toléré	Indétectable à +S12
4	49	F	Inconnu	F0	3	12	PEG-IFN + Riba	Asthénie	Indétectable après la fin du traitement
5	46	F	Inconnu	F0	7	12	Naïf	Asthénie	
6	53	H	Toxicomanie	F0	1A	12	Naïf	Fatigue	
7	61	H	Transfusion	F2	1B	12	Naïf	TG	
8	54	F	Inconnu	F3	1A	12	Naïf	Bien toléré	
9	69	F	Transfusion	F3	2	12	Naïf	Bien toléré	
10	52	H	Toxicomanie	F3	3	12	Naïf	Asthénie	
11	66	F	Inconnu	F3	2	12	PEG-IFN + Riba	Chute des cheveux	

b. Harvoni :

N°	Age	Sexe	Mode de transmission	Score Metavir	Génotype	Durée du traitement	Traitement initial	Effets secondaires	Résultat
1	56	F	Toxicomanie	F0	1A	8	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +12S
2	41	H	Toxicomanie	F0	1B	8	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +12S
3	71	H	Transfusion	F0	1A	8	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +12S
4	33	F	Toxicomanie	F0	1A	8	Naïf	TG	Indéetectable à +12S
5	50	H	Toxicomanie	F1	1A	8	Naïf	Asthénie	Indéetectable à +12S
6	53	F	Inconnu	F1	1B	12	Boce + Riba	Asthénie	Indéetectable à +12S
7	45	H	Inconnu	F1	1A	12	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +12S
8	41	H	Toxicomanie	F3	1A	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +12S
9	45	F	Toxicomanie	F3	1A	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +12S
10	60	F	Transfusion	F3	1B	12	PEG-IFN + Riba	Toux sèche persistante	Indéetectable à +12S
11	27	F	Inconnu	F0	1A	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
12	54	F	Inconnu	F0	1H (génotype spéciale)	8	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +48S

13	54	H	Toxicomanie	F1	1A	12	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +48S
14	67	H	Transfusion	F1	1B	8	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +48S
15	67	F	Transfusion	F2	1B	8	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +48S
16	36	H	Sexe traumatique	F2	4	12	Naïf	Perte de poids	Indéetectable à +48S
17	68	F	Transfusion	F2	1B	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
18	43	H	Inconnu	F2	1A	16	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
19	70	F	Transfusion	F2	1B	16	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
20	72	F	Transfusion	F2	1B	12	Tela + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
21	60	F	Transfusion	F2	1B	12	Tela + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
22	60	F	Transfusion	F2	1B	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
23	53	H	Inconnu	F3	1A	8	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +48S
24	79	F	Transfusion	F3	1B	8	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +48S
25	48	H	Toxicomanie	F3	1A	12	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +48S
26	62	H	Inconnu	F3	1A	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
27	54	H	Toxicomanie	F3	1A	12	PEG-IFN + Riba	Asthénie	Indéetectable à +48S

28	57	F	Inconnu	F3	1A	20	Naïf	Bien toléré	Indétectable à +48S
29	50	H	Inconnu	F3	1A	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indétectable à +48S
30	52	H	Toxicomanie	F3	1A	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indétectable à +48S
31	43	H	Toxicomanie	F3	1A	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indétectable à +48S
32	81	F	Transfusion	F3	1B	8	Naïf	Bien toléré	Indétectable à +48S
33	50	H	Toxicomanie	F3	1A	8	Naïf	Bien toléré	Indétectable à +48S
34	50	H	Inconnu	F0	1b	8	Naïf	Bien toléré	Indétectable après la fin du traitement

c. Sovaldi :

N°	Age	Sexe	Mode de transmission	Score Metavir	Génotype	Durée du traitement	Traitement initial	Effets secondaires	Résultat
1	61	F	Transfusion	F3	4	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
2	77	H	Transfusion	F3	3A	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
3	63	F	Transfusion	F3	3a	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
4	58	H	Inconnu	F0	3	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable après la fin du traitement
5	38	H	Toxicomanie	F0	3a	12	PEG-IFN + Riba	Fatigue	
6	57	F	Tatouage	F1	3	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	
7	48	H	Toxicomanie	F3	3	24	Naïf	Bien toléré	
8	53	H	Inconnu	F1	3a	4	Naïf	Flou et baisse de l'acuité visuelle, malaise, hypotension et suspicion d'une cardiotoxicité	Echec thérapeutique, aucun traitement secondaire n'a été mis en place
9	54	F	AES	F0	2	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable après la fin du traitement

10	55	H	Toxicomanie	F3	3	24	Naïf	Fatigue, douleurs abdo, prurit	Indéetectable à +12S
11	60	F	Transfusion	F0	2A	12	PEG-IFN + Riba	Fatigue, céphalées, toux, douleurs abdo	Indéetectable à +48S
12	46	H	Transfusion	F1	1B	12	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +48S
13	61	H	Inconnu	F1	1B	12	Boce+ PEG-IFN + Riba	Dysgueusie	Indéetectable à +48S
14	48	H	Sexe traumatique	F1	2	12	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +48S
15	51	H	Toxicomanie	F1	3	24	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +48S
16	53	H	Inconnu	F2	1a	12	Boce + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
17	80	H	Inconnu	F2	2	12	PEG-IFN + Riba	Fatigue	Indéetectable à +48S
18	71	F	Transfusion	F2	2	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
19	63	F	Inconnu	F2	1B	24	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
20	79	F	Transfusion	F2	1b	24	PEG-IFN + Riba	TG	Indéetectable à +48S

21	82	H	Transfusion	F2	1B	24	PEG-IFN + Riba	Céphalées	Indélectable à +48S
22	67	F	Transfusion	F2	1B	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
23	45	H	Inconnu	F2	1A	28	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
24	54	H	Inconnu	F2	1B	20	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
25	39	H	Inconnu	F2	1A	24	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
26	52	H	Toxicomanie	F3	1B	12	Boce + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
27	69	F	Inconnu	F3	1B	12	PEG-IFN + Riba	Anémie	Indélectable à +48S
28	68	F	Inconnu	F3	1B	24	PEG-IFN + Riba	Trouble de la conduction (déclaration au CRPV)	Indélectable à +48S
29	49	F	Inconnu	F3	1B	24	PEG-IFN + Riba	Perte de mémoire	Indélectable à +48S
30	78	H	Inconnu	F3	1B	24	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
31	69	F	Inconnu	F3	2	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S

32	64	F	Inconnu	F3	2	12	Naïf	TG	Indélectable à +48S
33	50	F	Transfusion	F3	2	12	Naïf	Fatigue	Indélectable à +48S
34	88	F	Transfusion	F3	2	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
35	51	H	Tatouage	F3	3	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
36	62	F	Transfusion	F3	4	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
37	63	F	AES	F3	5	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
38	78	F	Transfusion	F3	1b	20	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48s
39	57	H	Transfusion	F3	1b	20	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
40	66	F	Inconnu	F3	2	24	Naïf	Fatigue	Indélectable à +48S
41	66	F	Inconnu	F3	1B	12	PEG-IFN + Riba	Dyskinésies	Indélectable à +48S
42	55	H	Inconnu	F3	1B	24	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
43	29	H	Toxicomanie	F1	4	12	Naïf	Bien toléré	Mutation de la protéine cible, instauration d'un traitement par HARVONI®
44	76	F	Transfusion	F2/5,9KP A	1B	12	Naïf	Bien toléré	Mutation de la protéine cible, instauration d'un traitement par HARVONI®

45	50	H	Toxicomanie	F3	3	8	Naïf	Bien toléré	Mutation de la protéine cible, instauration d'un traitement par EXVIERA® + VIEKIRAX®
46	63	H	Soin dentaire	F1	3A	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +12S
47	50	H	Inconnu	F2	2	12	PEG-IFN + Riba	Malaise	Indélectable à +12S
48	32	F	Inconnu	F2	4	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +12S
49	78	H	Transfusion	F3	1B	24	Naïf	Œdème du visage	Indélectable à +48S

d. Viekirax + Exviera :

N°	Age	Sexe	Mode de transmission	Score Metavir	Génotype	Durée du traitement	Traitement initial	Effets secondaires	Résultat
1	37	H	Inconnu	F0	4	12	PEG-IFN + Riba	Prurit	Mutation de la protéine cible, instauration d'un traitement par Sovaldi® + Olysio®
2	16	F	Mère-enfant	F0	1b	8	Naïf	Fatigue, céphalées	Indélectable à +12S
3	50	H	Inconnu	F1	1b	8	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +12S
4	17	H	Inconnu	F3	4	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +12S
5	60	H	Inconnu	F3	4	12	PEG-IFN + Riba	Fatigue	Indélectable à +12S
6	57	H	Sexe traumatique	F1	1a	12	Naïf	TG	Indélectable à +48S
7	51	F	Inconnu	F2	1b	8	Naïf	Psoriasis + paralysie faciale	Indélectable à +48S
8	55	H	Toxicomanie	F2	1b	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
9	60	F	Transfusion	F3	1a	12	Naïf	Céphalées, douleurs abdo, + épistaxis (à l'arrêt)	Indélectable à +48S
10	58	F	Transfusion	F3	1a	12	Naïf	Fatigue, humeur dépressive	Indélectable à +48S

11	39	F	Inconnu	F3	1b	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
12	52	H	Toxicomanie	F3	1a	12	PEG-IFN + Riba	Fatigue	Indélectable à +48S
13	56	F	Inconnu	F3	1b	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
14	61	F	Inconnu	F1	1b	8	Naïf	Troubles digestifs, palpitations, troubles du sommeil	Indélectable à+12S
15	55	H	Sexe traumatique	F1	1b	8	Naïf	Bien toléré	Indélectable à+12S
16	44	H	Toxicomanie	F2	1b	8	Naïf	Vertiges	Indélectable à+12S
17	56	H	Inconnu	F2	1a	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à+12S
18	57	H	Toxicomanie	F3	1b	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à+12S
19	50	H	Toxicomanie	F3	4	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à+12S
20	42	F	Sexe traumatique	F0	1b	8	Naïf	Bien toléré	Indélectable après la fin du traitement
21	57	F	Transfusion	F0	1b	8	Naïf	Fatigue, céphalées	Indélectable après la fin du traitement

e. Zepatier :

N°	Age	Sexe	Mode de transmission	Score Metavir	Génotype	Durée du traitement	Traitement initial	Effets secondaires	Résultat
1	31	H	Inconnu	F0	1b	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +12S
2	71	F	Transfusion	F3	1b	12		Bien toléré	Indélectable à +12S
3	16	H	Transfusion	F0	4	12		Bien toléré	Indélectable après la fin du traitement
4	53	F	Inconnu	F1	4	12		Fatigue	
5	53	H	Inconnu	F2	1b	12		Bien toléré	

1. F4 / « C » :

a. Epclusa :

N°	Age	Sexe	Mode de transmission	Génotype	Durée du traitement	Traitement initial	Effets secondaires	Résultat
1	63	F	Transfusion	1B	12	Naïf	Diarrhées	Indétectable après la fin du traitement
2	63	F	Sexe traumatique	1B	12		Fatigue	
3	89	F	Transfusion	3	12		Asthénie	Mutation de la protéine cible, instauration d'un traitement par VOSEVI® + Riba
5	60	H	Toxicomanie	1A	12		Bien toléré	Indétectable après la fin du traitement

b. Harvoni :

N°	Age	Sexe	Mode de transmission	Génotype	Durée du traitement	Traitement initial	Effets secondaires	Résultat
1	55	F	Toxicomanie	1A	12	Naïf	Perte de connaissance = CRPV	Indélectable à +12S
2	48	H	Inconnu	1A	12	Naïf	Fatigue	Indélectable à +12S
3	42	H	Inconnu	1B	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +12S
4	37	F	Inconnu	1B	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
5	68	F	Inconnu	1A	24	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
6	67	H	Inconnu	1A	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
7	53	F	Inconnu	1A	12	Boce + PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
8	31	H	Inconnu	1A	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
9	69	F	Transfusion	1B	8	Naïf	Fatigue	Indélectable à +48S
10	48	F	Tatouage	1A	12	Naïf	Prise de poids	Indélectable à +48S
11	96	H	Transfusion	1A	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
12	52	H	Toxicomanie	1B	12	Naïf	Céphalées	Indélectable à +48S
13	48	F	Transfusion	1B	12	Naïf	TG	Indélectable à +48S

14	54	H	Transfusion	1A	12	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +48S
15	55	H	Inconnu	1A	12	Naïf	Fatigue	Indélectable à +48S
16	54	H	Inconnu	1A	12	Naïf	Asthénie	Indélectable à +48S
17	50	H	Inconnu	1A	12	Naïf	Fatigue	Indélectable à +48S
18	78	F	Transfusion	1B	12	Naïf	Bien toléré	Mutation de la protéine cible instauration d'un traitement par SOVALDI® + OLYSIO®

c. Sovaldi :

N°	Age	Sexe	Mode de transmission	Génotype	Durée du traitement	Traitement initial	Effets secondaires	Résultat
1	53	H	Inconnu	2	48	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +48S
2	66	H	Inconnu	1B	12	Naïf	Anémie	Indélectable a +12s
3	71	H	Transfusion	5	16	Naïf	Fatigue, hypersomnolence	Indélectable à +12S
4	57	H	Toxicomanie	1B	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable à +12S
5	41	H	Toxicomanie	3A	8	Naïf	Bien toléré	Indélectable à +12S
6	44	H	Inconnu	3	12		Fatigue	Indélectable à +12S
7	46	F	Inconnu	1B	12		Fatigue	Indélectable a +48s
8	55	H	Inconnu	4	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indélectable a +48S
9	58	H	Inconnu	1A	24		Bien toléré	Indélectable à +48S
10	61	H	Transfusion	1A	24		Bien toléré	Indélectable à +48S
11	74	F	Transfusion	1B	24		Insomnie	Indélectable à +48S
12	70	F	Transfusion	1B	24		Bien toléré	Indélectable à +48S
13	63	F	Transfusion	1B	12		Bien toléré	Indélectable à +48S
14	71	F	Transfusion	1b	16		Chute de cheveux	Indélectable à +48S

15	54	H	Toxicomanie	1B	28		Bien toléré	Indéetectable à +48S
16	71	H	Transfusion	4	12	Naïf	Fatigue	Indéetectable à +48S
17	46	F	Transfusion	2	24	PEG-IFN + Riba	Douleurs musculaires	Indéetectable à +48S
18	60	H	Inconnu	1B	24		Bien toléré	Indéetectable à +48S
19	60	H	Inconnu	1B	12		Bien toléré	Indéetectable à +48S
20	49	H	Toxicomanie	3	24		TG	Indéetectable à +48S
21	53	H	Toxicomanie	3	24	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à +48S
22	48	F	Inconnu	3	20		Bien toléré	Indéetectable à +48S
23	48	H	Inconnu	3	24		Bien toléré	Indéetectable à +48S
24	70	F	Transfusion	1B	36	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +48S
25	59	F	Transfusion	1A	36		Insomnie	Indéetectable à +48S
26	65	H	Inconnu	4	12		Bien toléré	Indéetectable à +48S
27	44	F	Toxicomanie	1A	16		Bien toléré	Indéetectable à +48S
28	83	F	Transfusion	2	12		Bien toléré	Indéetectable à +48S
29	66	H	Transfusion	1B	24		Bien toléré	Indéetectable à +48S
30	73	H	Inconnu	2A	24		Bien toléré	Indéetectable à +48S
31	67	F	Inconnu	1B	24		Indépendante	Indéetectable à +48S
32	63	F	Transfusion	1A	16		Insomnie	Indéetectable à +48S
33	81	F	Transfusion	1B	24		Bien toléré	Indéetectable à +48S
34	60	F	Inconnu	1B	12	Naïf	Fatigue	Indéetectable à +48S
35	64	H	Inconnu	1B	12		Bien toléré	Indéetectable à +48S

36	53	F	Transfusion	1B	12		Asthénie	Indéetectable à +48S
37	73	H	Transfusion	2A	24	PEG-IFN	Bien toléré	Indéetectable à +48S
38	36	F	Inconnu	3	16	+ Riba	TG	Indéetectable à +48S
39	53	F	Toxicomanie	3	24	Naïf	Bien toléré	Indéetectable après la fin du traitement
40	66	F	Transfusion	3	24		Bien toléré	Mutation de la protéine cible, instauration d'un traitement par VOSEVI® + Riba
41	42	H	Inconnu	1B	16		Bien toléré	Mutation de la protéine cible, instauration d'un traitement par HARVONI®
42	61	H	Transfusion	3	44		Bien toléré	Mutation de la protéine cible, instauration d'un traitement par VOSEVI®
43	49	F	Transfusion	3	36		Bien toléré	Mutation de la protéine cible, instauration d'un traitement par VOSEVI® + Riba
44	40	H	Toxicomanie	1A	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Mutation de la protéine cible, instauration d'un traitement par VOSEVI® + Riba

d. Viekirax + Exviera :

N°	Age	Sexe	Mode de transmission	Génotype	Durée du traitement	Traitement initial	Effets secondaires	Résultat
1	50	F	Transfusion	1b	12	Naïf	Prurit	Indéetectable à +12s
2	53	H	Tatouage	4	12		Troubles digestifs, syndrome pseudo-grippal	Indéetectable à +48S
3	51	F	Transfusion	1b	12		Bien toléré	Indéetectable à +48S
4	63	H	Transfusion	1b	12		Fatigue, irritabilité, douleurs musculaires	Indéetectable à +48S
5	56	H	Toxicomanie	1b	12	PEG-IFN + Riba	Fatigue, irritabilité	Indéetectable à +48S
6	73	H	Transfusion	1b	12		Fatigue	Indéetectable à +48S
7	62	H	Transfusion	1b	12		Bien toléré	Indéetectable à +48S
8	33	H	Toxicomanie	1b	8	Naïf	Bien toléré	Indéetectable à+12S
9	60	F	Transfusion	4	12		Anémie	Indéetectable à+12S

e. Zepatier :

N°	Age	Sexe	Mode de transmission	Génotype	Durée du traitement	Traitement initial	Effets secondaires	Résultat
1	55	F	Transfusion	1b	12	PEG-IFN + Riba	Bien toléré	Indéetectable à +12S
2	54	H	Transfusion	1b	12	PEG-IFN + Riba	Asthénie, céphalées, perte d'appétit	Indéetectable à +12S
3	51	F	Transfusion	1b	12	Naïf	Douleurs articulaires	Indéetectable après la fin du traitement

MATAR Rayan

Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2021

Mots clé : Antiviraux d'action directe, Virus de l'hépatite C, Tolérance et effets secondaires, réponse virologique soutenue

Résumé :

L'origine des hépatites a longtemps été mystérieuse. Ce n'est qu'au cours du vingtième siècle que les progrès scientifiques ont permis d'identifier différentes formes d'hépatites et mené à la caractérisation de différents virus, agents responsables des hépatites infectieuses. Parmi ces derniers, le virus de l'hépatite C, identifié en 1989 grâce aux techniques de biologie moléculaire, est le premier pour lequel des traitements ont été mis sur le marché. Leur efficacité a progressé régulièrement jusqu'à l'avènement des antiviraux d'action directe. Les différentes générations de ces molécules ont pour la première fois permis des guérisons objectivées par une réponse virologique soutenue accompagnées d'effets secondaires en général bénins. Les interactions médicamenteuses entre ces molécules et celles précédemment utilisées dans le traitement de l'hépatite C étaient également moins nombreuses. Les résultats d'une enquête sur une cohorte de patients du CHU Amiens-Picardie ayant reçu un traitement par antiviraux d'action directe entre 2014-2017 concernant l'efficacité et la tolérance de ces molécules sont rapportés dans ce mémoire et discutés. Ce travail mettra enfin en avant l'évolution de la prise en charge de l'hépatite C en France, avec pour objectif affirmé l'éradication de cette maladie à l'horizon 2025.

JURY

Président : Gilles DUVERLIE, Professeur des Universités

Membres :

Catherine DEMAILLY-MULIE, Professeur des Universités

Claire CREUNET, Docteur en Pharmacie

Faustine DIETRICH, Docteur en Pharmacie