



HAL
open science

Traitements de l'hépatite C : enquête auprès des pharmaciens d'officine.

Héloïse Pailler

► **To cite this version:**

Héloïse Pailler. Traitements de l'hépatite C : enquête auprès des pharmaciens d'officine.. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03891464

HAL Id: dumas-03891464

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03891464v1>

Submitted on 9 Dec 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.



UFR DE PHARMACIE
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 29 avril 2022
par
Héloïse PAILLER

TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C : ENQUÊTE AUPRÈS DES PHARMACIENS D'OFFICINE.

Directeur de thèse : **Mme Anne BOYER**

Jury

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Docteur en pharmacie, Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Anne BOYER**

Docteur en pharmacie, Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Christine ARCHIMBAUD

Docteur en pharmacie, Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Sylvie BERARD

Docteur en pharmacie
Clermont-Ferrand



UFR DE PHARMACIE
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 29 avril 2022
par
Héloïse PAILLER

TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C : ENQUÊTE AUPRÈS DES PHARMACIENS D'OFFICINE.

Directeur de thèse : **Mme Anne BOYER**

Jury

Président : Mme Marie-Ange CIVIALE	Docteur en pharmacie, Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres : Mme Anne BOYER	Docteur en pharmacie, Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Mme Christine ARCHIMBAUD	Docteur en pharmacie, Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Mme Sylvie BERARD	Docteur en pharmacie Clermont-Ferrand

Remerciements

A mon jury de these:

Madame **Civiale Marie-Ange**, merci de présider ce jury et de vous être rendue disponible. C'est un honneur pour moi de vous compter parmi nous aujourd'hui.

Madame **Boyer Anne**, merci pour votre aide, accompagnement et disponibilité durant ce périple qu'est la thèse. Vous avez su m'orienter et me guider afin de réaliser au mieux ce travail. Merci pour toutes les connaissances que vous nous avez inculquées au cours de ces dernières années, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Vous êtes de celles et ceux qui ont marqué mon cursus universitaire et qui font la professionnelle que je suis aujourd'hui.

Madame **Archimbaud Christine**, c'est avec grand plaisir que je vous compte parmi ce jury. Merci d'avoir accepté d'apporter, en tant qu'enseignante en virologie, un avis critique sur mon travail.

Madame **Bérard Sylvie**, sans qui cette soutenance de thèse n'aurait pas eu lieu, merci à vous d'avoir accepté de vous lancer dans cette aventure.

A mes proches :

Mes **parents**, c'est grâce à vous que nous sommes tous réunis aujourd'hui, vous m'avez accompagnée et soutenue tout au long de mes études. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, merci de m'avoir permis d'étudier, merci pour vos sacrifices et notre éducation. Promis, j'espère être un bon retour sur investissement !

Louis, pour écrire mes remerciements je voulais m'inspirer des tiens, mais bon je vais devenir docteur avant toi alors il faut que je trouve les idées toute seule.

Merci de me faire vivre dans un spectacle, ton humour et ta positivité sont précieux au quotidien. Merci pour ton intelligence et tes connaissances qui m'ont beaucoup aidées durant ces dernières années et qui continueront à m'aider dans l'exercice de ma profession. Merci d'être un merveilleux père pour notre chienne Sbina. Je suis fière du chemin que nous avons commencé à tracer et je ne doute pas que les années qui suivent ne seront que plus belles.

Ma **Sbinouille**, à cause de toi, les pharmacies vont faire faillite, tu es le meilleur antidépresseur que je connaisse, merci pour ta compagnie et ton regard bienveillant.

Aurélie et Anthony, ma sœur et mon frère, mes modèles, même si nos parcours sont différents, merci du soutien et de l'amour que vous me portez. Je suis très fière d'être votre sœur. **Raphaël et Charlotte**, merci d'être là et chapeau de pouvoir supporter des Pailleur !

Luna, Oscar et Solyne, mes neveux et nièces, merci pour vos dessins, vos lettres, vos appels qui m'ont accompagnée tout au long de cette épopée clermontoise. Je vous aime tant. Désolée, je crois que tatie devient une adulte.

Valérie et Xavier, mes beaux-parents non officiels, merci à vous pour votre accueil au sein de votre famille et pour ces 7 mois et demi passés à Avermes. Merci pour votre soutien au quotidien et vos avis aiguisés, que nous ne suivons pas toujours d'ailleurs, mais nous prenons note !

Marion et Pierre Antoine, c'est maintenant à moi de vous remercier pour tout ce que vous faites pour moi, pour tous ces moments inoubliables passés ensemble, je suis très fière et heureuse que vous fassiez partie de notre vie. **Louise**, ma belette, c'est tellement agréable de voir que tu rends ta famille si heureuse et merci à toi pour tes sourires ravageurs.

Pierre, futur confrère, merci de nous faire partager tes passions et de nous faire vivre des moments lunaires. N'oublie pas de changer les noms si tu t'inspires de mes remerciements.

Sophie, depuis des années tu me conseilles et m'épaules, tu m'as vue grandir et sans toi je ne serais pas qui je suis aujourd'hui. Merci pour toutes ces astuces coutures et loisirs créatifs partagées.

Mes amies d'enfance, **Anne-Charlotte, Céline, Laurène, Lucie et Mégane**, pour certaines 28 ans que nous nous côtoyons et toujours le même plaisir de vous revoir. Même aux quatre coins de la France et du monde, nous avons réussi à garder ce lien si fort. Merci pour votre soutien et nos parties de belote endiablées.

Victoria et Clément, mes « Boitouh », merci d'être là à chaque instant de notre vie, même lors de moments moins bons comme à Spa Fraancorchaaaaaamps. Je mesure la chance que j'ai de vous côtoyer.

Charles, Anne Sophie, Jules et Capucine, vous faites partie intégrante de mon aventure clermontoise, sans vous elle n'aurait pas été aussi belle. Nounou cheffe se souviendra de vous toute sa vie.

Céline et Anne, mes idoles, j'ai beaucoup appris à vos côtés, j'espère devenir les femmes et les pharmaciennes que vous êtes.

Bérénice, Candice, Clara, Léa, Pierre et Virginie, mes camarades de galère durant ces années universitaires, merci à vous pour le soutien et l'entraide.

A tous les **pharmaciens et pharmaciennes**, à tous les **préparateurs et préparatrices**, à toutes les **équipes officinales** que j'ai croisé durant mes études et mes remplacements, merci de m'avoir tant appris.

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
1. L'HEPATITE C : LA MALADIE, LE VIRUS ET L'HISTORIQUE THERAPEUTIQUE	12
1.1. ÉPIDEMIOLOGIE	12
1.2. VIRUS	12
1.2.1. STRUCTURE DU VIRUS	13
1.2.2. GENOME	13
1.2.3. VARIABILITE GENETIQUE	14
1.2.4. CYCLE VIRAL	15
1.3. TRANSMISSION	16
1.3.1. TRANSMISSION PARENTERALE	17
1.3.2. AUTRES TRANSMISSIONS	18
1.4. DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC	18
1.5. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C	20
1.5.1. HEPATITE C AIGÛE	20
1.5.2. L'HEPATITE C CHRONIQUE	21
1.5.3. FIBROSE HEPATIQUE	22
1.5.4. CIRRHOSE	24
1.6. TRAITEMENTS	26
1.6.1. INTERFERON A	26
1.6.2. RIBAVIRINE	27
1.6.3. INTERFERON PEGYLE	27
1.6.4. ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE DE PREMIERE GENERATION	28
1.6.5. TRAITEMENTS ACTUELS	29
1.7. PARCOURS SIMPLIFIE DE SOIN	33
1.8. PARCOURS SPECIALISE DE SOIN	35
1.9. POLITIQUE ACTUELLE	36
2. PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT A L'OFFICINE	37
2.1. INTERACTIONS	37
2.2. ADHESION THERAPEUTIQUE	38
2.3. CONSEILS EN CAS D'OUBLI DU TRAITEMENT	39
2.4. GESTIONS DES EFFETS INDESIRABLES	39
2.4.1. FATIGUE, ASTHENIE	39
2.4.2. MAUX DE TETE	40
2.4.3. NAUSEES, VOMISSEMENTS	40
2.4.4. DIARRHEES	40
2.4.5. ÉRUPTION CUTANEE	41
2.5. REGLES HYGIENO-DIETETIQUES	41
2.5.1. ALIMENTATION	41
2.5.2. ALCOOL	41
2.6. REDUCTION DU RISQUE DE TRANSMISSIONS CHEZ LES USAGERS DE DROGUES	42
2.7. LA VACCINATION	43

3. ÉTUDE : ENQUETE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE SUR LES TRAITEMENTS DE L'HEPATITE C	43
3.1. INTRODUCTION	43
3.2. MATERIEL ET METHODE	44
3.2.1. POPULATION ETUDIEE : A QUI S'ADRESSE L'ENQUETE	44
3.2.2. CONSTRUCTION DE L'ENQUETE	44
3.2.3. DEROULEMENT DE L'ENQUETE	44
3.2.4. ANALYSE DU QUESTIONNAIRE	45
3.3. RESULTATS	45
3.4. DISCUSSION	55
CONCLUSION	59
BIBLIOGRAPHIE	60
ANNEXES	66
SERMENT DE GALIEN	72
RESUME	73

Liste des Figures

Figure 1 : Structure du virus de l'hépatite C	13
Figure 2 : Schéma du génome du virus de l'hépatite C	14
Figure 3 : répartition graphique des génotypes du virus de l'hépatite C en France en 2001 et 2007.	15
Figure 4 : Cycle viral du VHC	16
Figure 5 : Évolution de l'hépatite C aiguë.	20
Figure 6 : Évolution et complication de l'hépatite C chronique.	22
Figure 7 : les différentes dates de mise sur le marché des thérapies contre le virus de l'hépatite C.	26
Figure 8 : Cibles d'action des différents AAD.	29
Figure 9 : Schéma de prise en charge du patient à sérologie positive.	34
Figure 10 : Prise en charge après 12 semaines de traitement	35
Figure 11 : Carte géographie représentant la localisation de chacun des pharmacies ayant participées à l'enquête	46
Figure 12: Représentation graphique (en pourcentage) du nombre de pharmacie ayant au moins un patient traité ou en cours de traitement au sein de leur patientèle	47
Figure 13 : Représentation graphique (en pourcentage) de la connaissance des principaux traitements par les pharmaciens	48
Figure 14 : Représentation graphique (en pourcentage) des différents traitements délivrés par les pharmacies ayant répondu à l'enquête	49
Figure 15 : Représentation graphique de la délivrance ou non des traitements contre le VHC	50
Figure 16 : Représentation graphique du nombre de pharmaciens ayant reçu de informations ainsi que le moyen par lequel elles ont été reçues, un pharmacien peut avoir reçu des informations via différents moyens.	51
Figure 17 : Représentation graphique (en pourcentage) du nombre de professionnels d'officine ayant eu une formation sur les traitements de l'hépatite C et par quels moyens, un pharmacien peut avoir eu des formations via plusieurs moyens.	52
Figure 18 : Représentation graphique (en pourcentage) des souhaits en formation et informations des professionnels exerçant en officine, si réponse « oui », le pharmacien peut choisir par quel(s) moyen(s) (réponse à choix multiple)	53
Figure 19 : Représentation graphique (en pourcentage) du nombre de pharmaciens pensant que la connaissance du traitement par le professionnel permet une meilleure prise en charge du patient	54

Liste des tableaux

<i>Tableau I : Représentation en pourcentage des différents génotypes en fonction des continents</i>	15
<i>Tableau II : Les différents stades de l'infection en fonction de la présence des anticorps anti-VCH et de l'ARN VHC</i>	19
<i>Tableau III : Score METAVIR en fonction de l'activité et de la fibrose hépatique</i>	23
<i>Tableau IV : Les différents tests non invasifs de l'évolution de la fibrose et leurs marqueurs d'évaluation</i>	23
<i>Tableau V : Critères permettant d'obtenir un score Child-Pugh</i>	25
<i>Tableau VI : Les Antiviraux à action direct classés en fonction de la classe thérapeutique.</i>	30
<i>Tableau VII : Spécialités et DCI des principaux traitements du VHC</i>	30
<i>Tableau VIII : Principaux traitements du VHC et leur modalité de prise et de délivrance.</i>	31
<i>Tableau IX : Principaux traitements du VHC et leurs principaux effets indésirables, contre-indications et interactions</i>	32
<i>Tableau X : Traitements et durée envisagés en fonction du génotype, de l'état cirrhotique</i>	36
<i>Tableau XI : Localisation par département des officines ayant répondues à l'enquête</i>	45
<i>Tableau XII : Nombre de pharmacies ayant des patients traités ou en cours de traitement dans leur patientèle</i>	47
<i>Tableau XIII : Nombre de pharmaciens connaissant les principaux traitements contre le VHC</i>	48
<i>Tableau XIV : Nombre de pharmacies ayant délivrées chacun des différents traitements contre le VHC</i>	49
<i>Tableau XV : Nombre de pharmaciens ayant reçu des informations sur le traitement contre le VHC et par quels moyens, un pharmacien peut avoir eu des informations via plusieurs moyens.</i>	51
<i>Tableau XVI : Nombre de pharmaciens ayant reçu une formation sur les traitements contre le VHC et par quels biais, un pharmacien peut avoir eu des formations via plusieurs moyens.</i>	52
<i>Tableau XVII : Nombre de pharmacies souhaitant de la formation ou des informations concernant les traitements contre l'hépatite C, si réponse « oui », le pharmacien peut choisir par quel(s) moyen(s) (réponse à choix multiple)</i>	53
<i>Tableau XVIII : La place de la connaissance des traitements pour les pharmaciens dans la prise en charge des patients</i>	54
<i>Tableau XIX : Différents besoins et remarques des pharmaciens concernant les traitements de l'hépatite C</i>	55

Liste des abréviations

AAD : Antiviral à Action Directe

Ac : Anticorps

AES : Accident d'Exposition au Sang

AFEF : Association Française pour l'Étude du Foie

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN: Acides Ribonucléiques

BCRP: Breast Cancer Resistance Protein

CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour usagers de drogues

CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DPC : Développement Professionnel Continu

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

HAS : Haute Autorité de Santé

HTP : Hypertension Portale

IFN : Interféron

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

P-gP : Glycoprotéine P

PPI : Pour Préparation Injectable

UDI : Usager de Drogue par Injection

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

RVS : Réponse Virologique Soutenue

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

Introduction

L'Organisation Mondiale de la Santé lutte contre les hépatites virales, elle a mis en place une stratégie visant à réduire les nouveaux cas d'hépatite virale de 90% et à réduire de 65 % le nombre de décès entre 2016 et 2030. Depuis 2011 une journée mondiale contre l'hépatite C est organisée, elle a lieu le 28 juillet.

D'après l'OMS, il y a eu 1,5 millions de nouvelles contaminations par le virus de l'hépatite C dans le monde en 2019. (1)

Le virus de l'hépatite C a été découvert en 1989, il se transmet par voie sanguine et est à l'origine d'une pathologie hépatique pouvant mener à la cirrhose ou au carcinome hépatocellulaire. Au début de l'infection, l'hépatite C peut être asymptomatique ou peut provoquer divers symptômes qui ne sont pas spécifiques (fatigue, nausées, ictère ...). Lors de la forme chronique une fibrose hépatique apparaît, elle peut être évaluée selon différentes méthodes, invasives ou non.

En 2020 le prix Nobel en physiologie de médecine a été attribué à Harvey J. Alter, Charles M. Rice et Michael Houghton, ces trois scientifiques ont découvert le virus de l'hépatite C et isolé son génome, conduisant ainsi à la recherche et la mise en place de traitements.(2)

Les premiers traitements contre l'hépatite C sont apparus en 1991 et n'ont cessé d'évoluer depuis. La mise sur le marché en 2014 des antiviraux à action directe (AAD) a permis une amélioration considérable dans la prise en charge thérapeutique de ces patients. Cette évolution se traduit par une augmentation de la réponse virologique soutenue (RVS) et une diminution des effets indésirables.

L'objectif est désormais d'améliorer l'accès aux thérapeutiques, c'est pourquoi depuis 2018 certains traitements sont passés en médecine de ville.

Cette modification d'accessibilité aux traitements met le pharmacien d'officine en première ligne pour accompagner les patients atteints de l'hépatite C. C'est un professionnel de santé facilement disponible et accessible, il peut accompagner le patient lors de la prise du traitement (adhésion au traitement, prévention d'interaction ...). Il dispose aussi des ressources nécessaires pour sensibiliser la population au dépistage, aux

risques de contamination et de re-contamination et peut orienter les patients vers d'autres professionnels de santé.

La première partie de ce travail est consacrée à des rappels concernant le virus de l'hépatite C, le diagnostic et l'évolution de la maladie ainsi que la prise en charge thérapeutique des premières molécules mises sur le marché aux antiviraux actuels. La deuxième partie décrit la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint de l'hépatite C. Dans une troisième et dernière partie, une enquête a été réalisée auprès des pharmaciens d'officine, des départements auvergnats principalement, visant à mieux appréhender leurs connaissances sur les traitements de l'hépatite C, mais aussi leurs besoins en termes d'accompagnement et de formation pour optimiser la prise en charge de ces patients à l'officine.

1. L'hépatite C : la maladie, le virus et l'historique thérapeutique

1.1. Épidémiologie

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé en 2019, 58 millions d'individus seraient infectés par le virus de l'hépatite C (VHC), elle estime à 21% le nombre de personnes diagnostiquées et 62% des diagnostiqués ayant une forme chronique ont été traités avant la fin de l'année 2019.

L'OMS indique qu'en 2019, 290 000 personnes environ sont décédées d'une hépatite C.(3) L'Organisation Mondiale de la Santé a fixé pour objectif l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C pour 2030.(4) L'élimination est définie comme une diminution de 90 % des nouvelles infections, associée à une réduction de la mortalité liée au VHC de 65 %. La France, engagée depuis de nombreuses années dans la lutte contre l'hépatite C, s'est fixée comme objectif l'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2025.(5)

En France, plus de 193 000 personnes sont infectées par l'hépatite C, les régions les plus touchées sont Provence Alpes Côte d'Azur, Ile de France et Occitanie. 75 000 personnes ignorent leur infection, soit environ une personne sur 3.(6) Concernant les patients infectés, deux populations se distinguent : la population sans facteur de risque avec une prévalence de 0,09% et les populations dites « à risque ». Parmi ces dernières on retrouve les usagers de drogue par injection (UDI), la population carcérale et les migrants précaires, les prévalences respectives sont 29,6%, 4,8% et 1,0%.

En Auvergne-Rhône-Alpes environ 14 300 patients restent à traiter, 57% font partie de la population sans facteur de risque, 39% des UDI, 3% des migrants précaires et 1% de la population carcérale.

1.2. Virus

Le virus de l'hépatite C, a été identifié en 1989, initialement il était appelé virus non A, non B. (7) Il est à l'origine avec 5 autres virus (A, B, D, E et G) d'hépatites virales.

L'hépatite est une inflammation du parenchyme hépatique, elle peut être due à un virus, à des substances toxiques (alcool, drogues, médicaments) ou encore à des maladies auto-immunes.

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Hepacivirus*.

1.2.1. Structure du virus

Le virus a un diamètre de 55 à 65 nm. Il est constitué de 3 structures (figure 1) :

- D'une enveloppe lipidique sur laquelle deux glycoprotéines, E1 et E2, sont présentes
- D'une capsidie protéique icosaédrique
- D'une molécule d'acides ribonucléiques (ARN) monocaténaire linéaire et de polarité positive. L'ARN constitue le génome du virus. (7)(8)

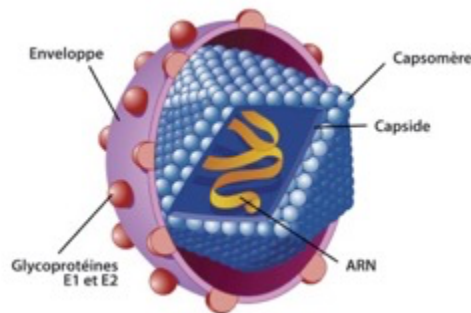


Figure 1 : Structure du virus de l'hépatite C

(5)

1.2.2. Génome

Le génome du VHC est constitué d'environ 9 600 bases qui codent une polyprotéine immature de 3 000 acides aminés (figure 2).

Le génome comprend trois régions : les régions 5' et 3' non codantes et le cadre de lecture ouvert.

Les deux régions non codantes (5'NC et 3'NC) jouent un rôle dans la régulation de la traduction et de la réplication du génome viral. Le cadre de lecture ouvert code pour des protéines structurales, protéine de la capsidie C, glycoprotéines de l'enveloppe E1 et E2, ou non structurales p7, NS2, NS3, NS4A, NS5A et NS5B. (9)(10)

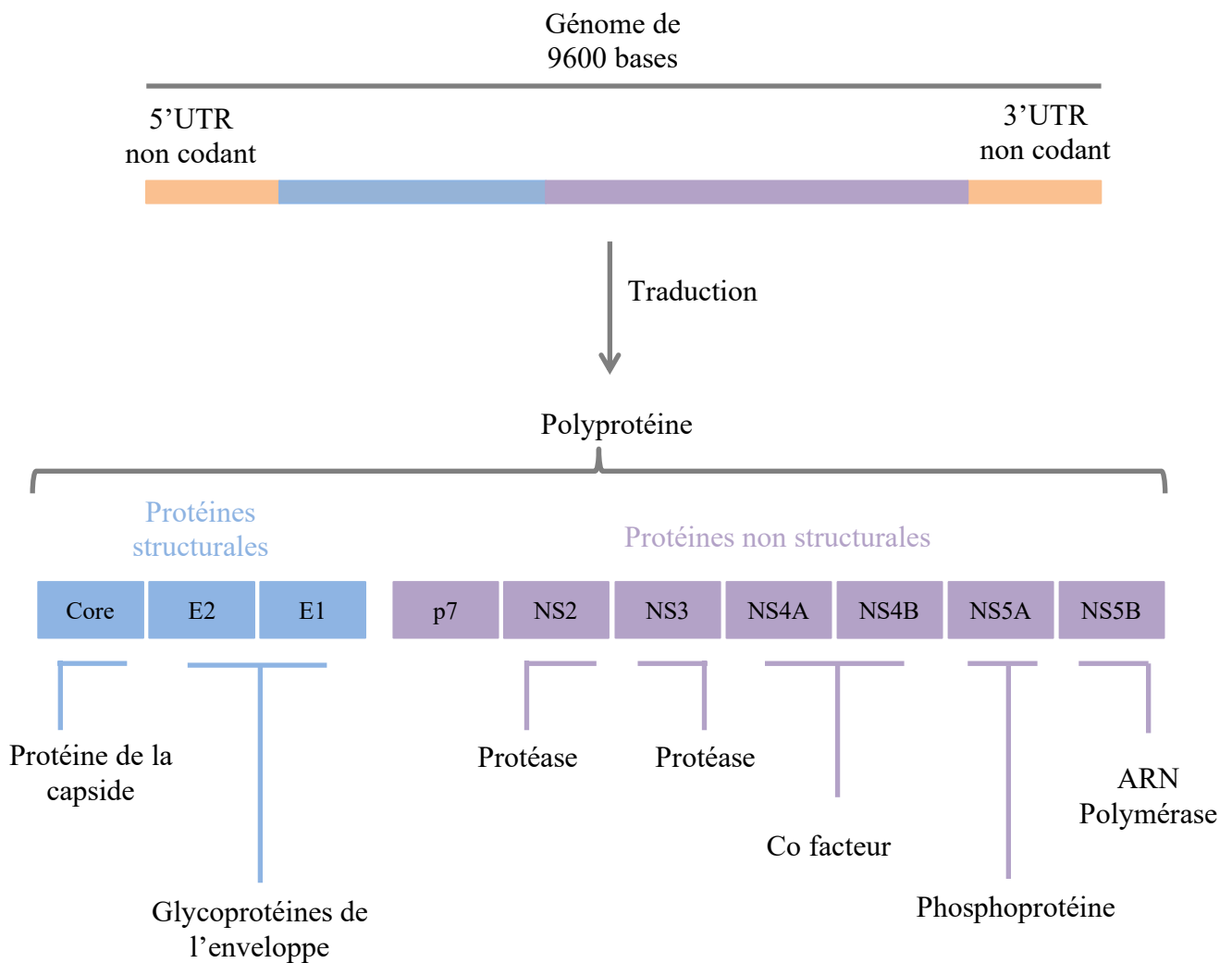


Figure 2 : Schéma du génome du virus de l'hépatite C

1.2.3. Variabilité génétique

Le virus a une capacité élevée de production virale estimée à 10^{12} virions par jour chez une personne infectée. Cette caractéristique favorise la survenue d'erreurs au cours de la réplication. L'absence d'activité correctrice de l'ARN polymérase entraîne l'accumulation de modifications nucléotidiques. La plupart des mutations sont létales, mais certaines non létales entraînent l'émergence de génotypes et de sous types du VHC.(9)

Le virus est classé en 7 génotypes, chacun d'eux présente un nombre important de sous-types. Les différents génotypes sont répartis de façon inégale sur l'ensemble du territoire mondial. Les génotypes 1,2 et 3 sont largement distribués alors que les génotypes 4,5 et 6 ne sont présents que dans certains territoires (10) (11) (Tableau I)

Tableau I : Représentation en pourcentage des différents génotypes en fonction des continents

Continents	G1 (%)	G2(%)	G3(%)	G4(%)	G5(%)	G6(%)	Mix (%)
Afrique	26,3	23,7	6,3	28,1	12,2		3,4
Afrique du nord/ moyen orient	27,3	0,8	6,3	65,3	0,3		
Amérique	74,5	10,2	10,6	1,7	0,1	0,3	2,6
Asie	46,6	18,6	22,4	1,0	0,1	7,0	4,3
Australie	55,0	6,5	36,0	1,2		1,3	
Europe	64,4	5,5	25,5	3,7	0,1	0,1	0,7
Total	49,1	11,0	17,9	16,8	2,0	1,4	1,8

En France, le génotype 1 est majoritaire : 57 à 61 % des cas, parmi lesquels 28 à 31 % de génotype 1b et 17 à 25 % de génotype 1a, suivi par le génotype 3 (19 à 21 %), le génotype 2 (9 à 12 %), le génotype 4 (9 %) le génotype 5 (2 à 3 %) et le génotype 6 (inférieur à 1 %). (12) (13) (figure 3)

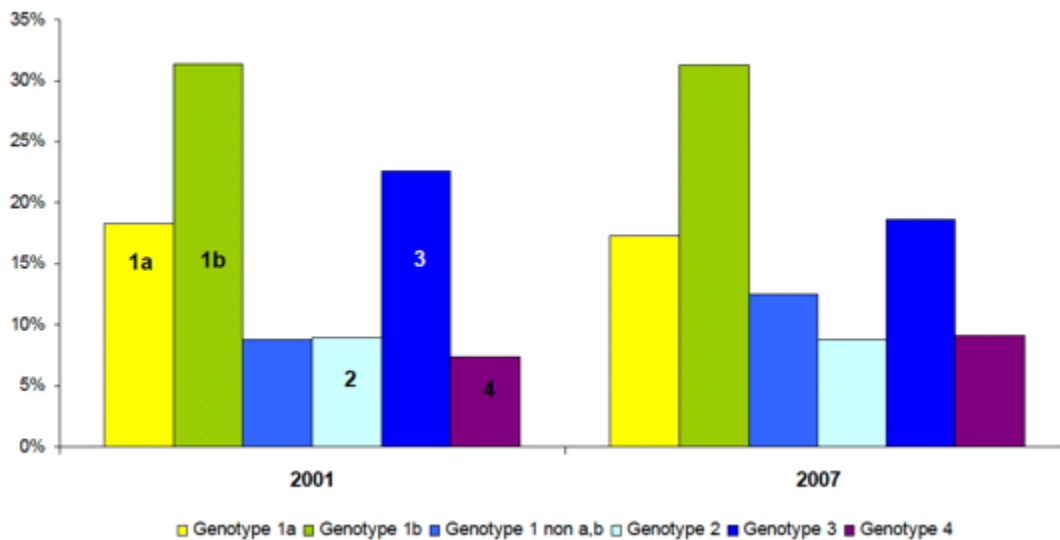


Figure 3 : répartition graphique des génotypes du virus de l'hépatite C en France en 2001 et 2007.(13)

1.2.4. Cycle viral

La cellule cible du VHC est l'hépatocyte, les deux glycoprotéines du VHC (E1 et E2) permettent sa fixation à la surface cellulaire. Après l'attachement, le virus entre dans le cytoplasme par endocytose. Suite à la décapsidation, l'ARN génomique est libéré et va

servir d'ARN messager pour la synthèse des protéines virales et de matrice pour la réplication.

La traduction du cadre de lecture aboutit à la production **d'une polyprotéine unique** qui sera clivée en protéines virales grâce à des protéases cellulaires et virales.

La réplication donne lieu à la production d'une molécule d'ARN de polarité négative servant par la suite de brin matrice pour la synthèse de nombreuses molécules d'ARN positives. La réplication est assurée par l'ARN polymérase ARN dépendante (NS5B) au sein d'un complexe de réplication formé par les membranes du réticulum endoplasmique, les protéines virales et des protéines cellulaires.

L'assemblage de protéines de capsid et les nouveaux brins d'ARN de polarité positive vont former des nucléocapsides. Ces derniers acquièrent leur enveloppe dans le réticulum endoplasmique. L'appareil de golgi aurait un rôle dans la maturation des particules virales, celles-ci sont ensuite excrétées par exocytose. (14) (Figure 4)

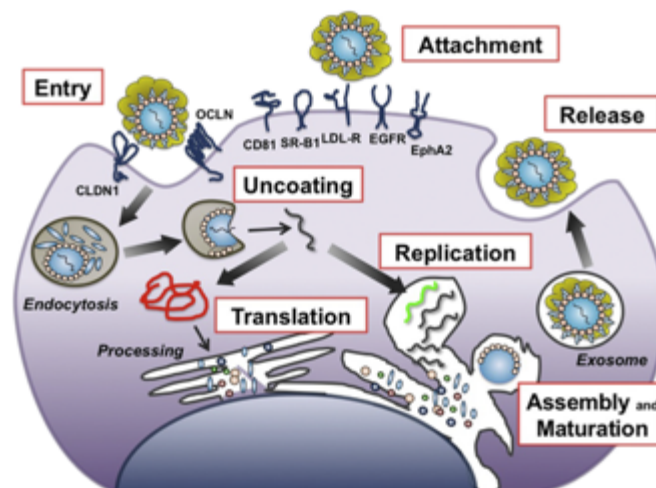


Figure 4 : Cycle viral du VHC

1.3. Transmission

La contamination par le virus de l'hépatite C se fait par **voie sanguine**. (15)

La transmission se fait principalement par **voie parentérale**, rarement elle s'effectue par **voie sexuelle** ou **voie foeto-maternelle**.

1.3.1. Transmission parentérale

Usage de drogue intraveineuse ou intra-nasale :

La toxicomanie est l'une des principales causes de transmission dans les pays développés. (16) Cette contamination se fait lors du partage de matériels souillés, qu'ils soient intra veineux ou intra-nasaux. Le VHC a un pouvoir infectant élevé et une haute résistance à l'air libre et la chaleur. (17)

Produits sanguins et dérivés du sang :

Avant 1992 la transfusion de sang et de produits dérivés du sang était une source de contamination importante. Depuis cette date une sélection des donneurs et un dépistage des dons de sang sont systématiquement réalisés. Entre 2016 et 2018 sur 8,8 millions de dons prélevés 260 ont été confirmés positifs pour le VHC soit, 0,003%. (18)

Lors des soins :

La transmission lors des actes médicaux (hémodialyse, endoscopie, acte chirurgical ...) est devenue rare. Elle a certainement été importante avant la mise en place des méthodes de stérilisation et de désinfection du matériel médical. (19)

Accident d'exposition au sang (AES) :

Lors des soins la transmission peut s'effectuer de soigné à soignant. Les piqûres avec des dispositifs souillés sont les plus à risque de transmission du VHC. Suite à un AES il est nécessaire de nettoyer la plaie, de la désinfecter et de faire une sérologie au sujet exposé. (20)

Transmission non médicale :

Certaines études montrent qu'un antécédent de piercing ou tatouage n'est pas un facteur de risque de séroconversion. (21) Les précautions de désinfection, de stérilisation et l'utilisation de matériel à usage unique sont indispensables lors d'actes tels que le perçage, le tatouage, l'épilation, le rasage, afin de limiter tout risque de contamination.

1.3.2. Autres transmissions

Foeto-maternelle :

Cette transmission est rare. (22) La contamination a lieu lors de l'accouchement et le risque est augmenté si la mère est co-infectée avec le VIH. (23)

Sexuelle :

La transmission par voie sexuelle est rare. Ce risque est augmenté lors de rapport sexuel traumatisant et lors des rapports sexuels sans préservatif au moment des règles. (24) Le risque de transmission sexuelle est augmenté lors d'une co-infection VHC-VIH.(23)

Intrafamiliale :

Cette contamination est exceptionnelle, (25) le partage d'objets de toilettes (brosse à dents, rasoir, coupe ongle ...) doit être évité.

1.4. Dépistage et diagnostic

Le diagnostic de l'hépatite C se fait en 2 temps (26):

- Recherche d'anticorps (Ac) anti VHC qui déterminent s'il y a eu exposition au VHC
- Recherche d'ARN du VHC qui détermine le caractère actif de l'infection.

Dans un premier temps un test indirect permet de détecter la présence d'anticorps anti-VHC dans le sang. Les anticorps sont détectables au bout d'un mois après la contamination dans 95 % des cas. Le test ELISA est une technique immuno-enzymatique.

En absence de contact avec le VHC le résultat est négatif.

Un résultat négatif peut aussi être le reflet d'un dépistage précoce. Parfois les anticorps ne sont détectables dans le sang que tardivement après la contamination. En cas de suspicion d'infection récente il est recommandé de réaliser une nouvelle sérologie 3 mois après.

Lorsqu'un patient est immunodéprimé, il se peut que le résultat du test ELISA soit négatif, dans ce cas-là, il est recommandé de faire une recherche d'ARN sur le premier prélèvement.

Lorsque le résultat est positif il est recommandé de faire un deuxième test ELISA avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement. Si le résultat positif est confirmé, une recherche d'ARN VHC doit être réalisée sur le deuxième prélèvement.

Le dépistage est possible dans tous les laboratoires d'analyses médicales, publics ou privés sur prescription médicale. Il peut également être effectué gratuitement dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des virus de l'immunodéficience humaine (VIH), des hépatites et des infections sexuellement transmissibles).

En 2017, la HAS est favorable à la suppression de la seconde recherche d'Ac anti-VHC (absence de base réglementaire, de fondement technique et d'utilité clinique). (27)

La détection de l'ARN du VHC est déterminante pour poser le diagnostic de l'infection au VHC. La RT-PCR en temps réel est une technique d'amplification très sensible avec un seuil de détection de 10 UI/ml. (28)

La présence d'ARN dans le sang ne permet pas de distinguer une infection aiguë d'une infection chronique. (Tableau II)

Tableau II : Les différents stades de l'infection en fonction de la présence des anticorps anti-VHC et de l'ARN VHC

Stade de l'infection	Anti-VHC	ARN VHC
Pas d'infection	-	-
Infection ancienne	+	-
Infection aiguë	+ (- si infection récente)	+
Infection chronique	+	+ (> 6 mois)

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont une alternative à la recherche d'anticorps anti-VHC dans le sang veineux. Ces tests présentent comme avantage d'avoir un résultat rapide (maximum 30 minutes) et d'être réalisés avec une goutte de sang prélevé au bout du doigt ou avec du liquide cravculaire. Ils permettent un dépistage auprès des patients éloignés du système de santé, qui sont des patients à risque d'infection au VHC. (29)

On peut exclure une infection au VHC en cas de résultat négatif du TROD. En cas de suspicions d'exposition récente au virus, un nouveau test doit être réalisé 3 mois après. (30)

En cas de résultat positif, un test par technique immuno-enzymatique doit être systématiquement effectué pour confirmer le résultat.

L'arrêté du 1 août 2016 définit les conditions de l'usage des TROD en milieu médico-social et associatif. (31)

En mars 2018, l'AFEF recommande pour chaque personne adulte un dépistage systématique une fois au cours de sa vie.(32)

1.5. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C

1.5.1. Hépatite C aigüe

Très souvent l'hépatite C aigüe est asymptomatique. Un ictère est observé dans 10 à 20 % des cas, des signes cliniques aspécifiques peuvent être présents (fatigue, nausées, douleur de l'hypochondre droit) ainsi le diagnostic de l'hépatite C aigüe est rarement posé et repose essentiellement sur des marqueurs biologiques.(33) L'hépatite C aigüe peut guérir spontanément ou peut évoluer en hépatite C chronique (figure 5) (34).

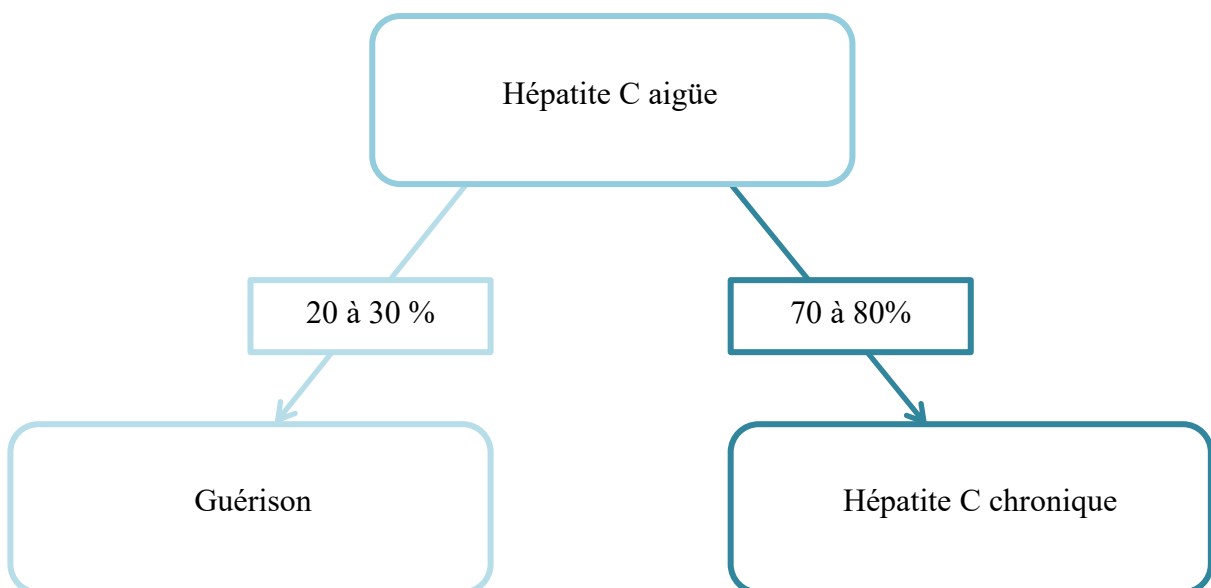


Figure 5 : Évolution de l'hépatite C aigüe.

On parle de guérison quand il y a disparition de l'ARN viral C dans le sang et persistance des anticorps anti-VHC.

1.5.2. L'hépatite C chronique

L'hépatite C chronique correspond à la présence persistante (> 6 mois) d'ARN du virus de l'hépatite C. L'immunodépression est certainement un facteur favorisant le passage à la chronicité. Dans la majorité des cas l'hépatite C chronique est peu, voir asymptomatique, on retrouve généralement, en plus de la **sérologie positive une hypertransaminasémie modérée.** (35)

Des manifestations extra-hépatiques sont observées : (36)

- Fatigue chronique
- Syndrome de Sjögren
- Lymphoprolifération
- Porphyrie cutanée tardive
- Glomérulonéphrite membranoproliférative
- Vascularite cryoglobulinémique
- Arthralgies, myalgies, polyarthrite inflammatoire
- Neuropathie

Lors de l'état chronique, la destruction des hépatocytes entraîne une **fibrose hépatique**, qui correspond à un dépôt fibreux dans le parenchyme. A terme, la fibrose peut évoluer vers une **cirrhose** (figure 6). (37) Les facteurs de risque de progression de la fibrose sont : la consommation d'alcool, la co-infection VIH, le sexe masculin, l'âge élevé lors de la contamination, le génotype 3.

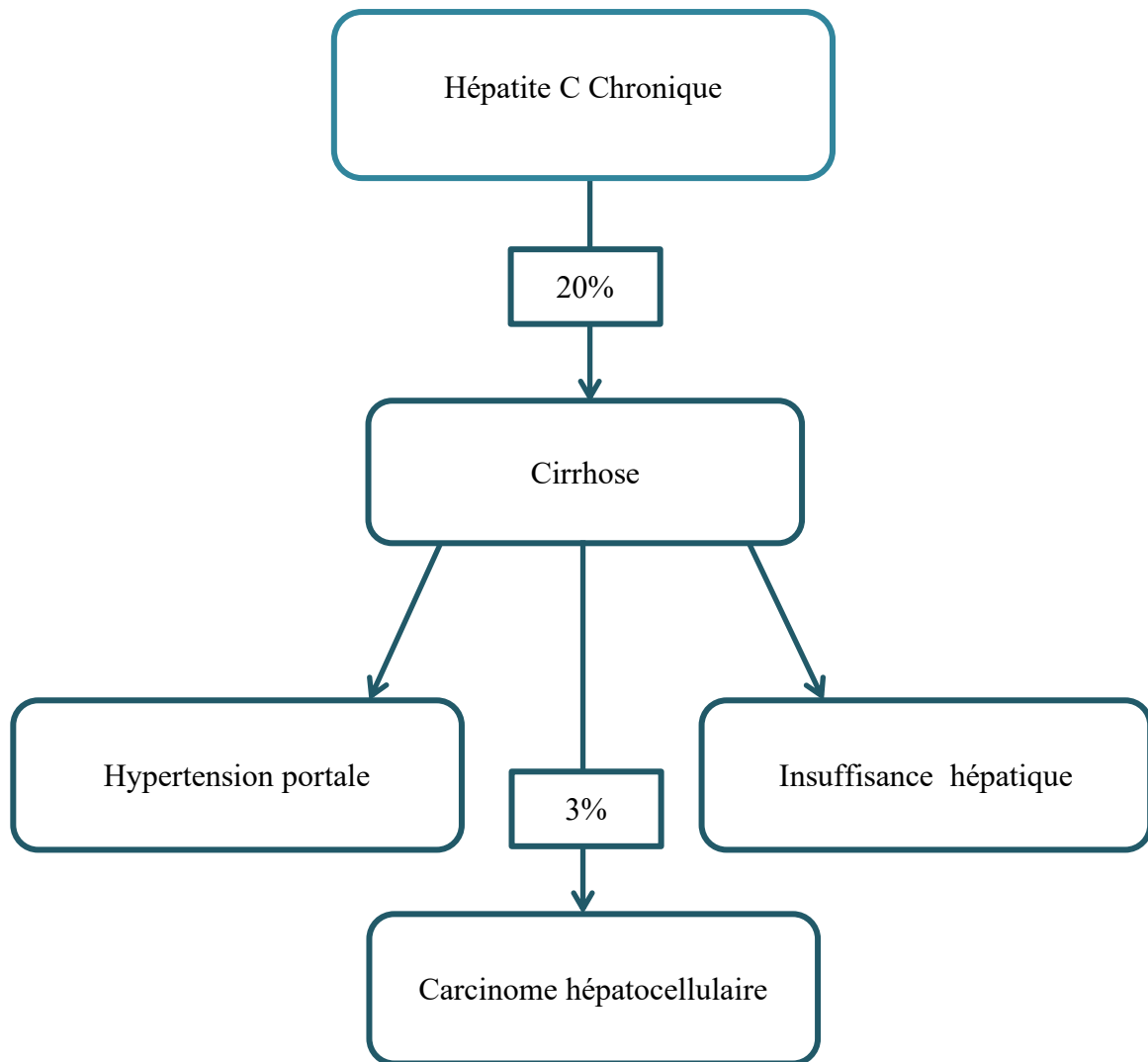


Figure 6 : Évolution et complication de l'hépatite C chronique.

1.5.3. Fibrose hépatique

Suite à l'agression chronique du VHC, le système immunitaire détruit les hépatocytes puis sont alors remplacés par un tissu cicatriciel. La fibrose hépatique correspond à cette accumulation de tissu conjonctif dans le parenchyme hépatique. (38)

Il existe différentes méthodes, invasives ou non invasives, afin d'évaluer le stade de la fibrose.

Méthode invasive : ponction biopsie hépatique (PBH)

Ce fut pendant longtemps l'examen de référence afin d'évaluer le stade de la fibrose. Elle consiste à prélever un fragment de foie afin de réaliser un examen anatomopathologique.(39) Cette analyse permet de réaliser un score, le score METAVIR classifiant

les stades de la fibrose. Il prend en compte deux éléments : l'activité (nécrose et inflammation) et la fibrose hépatique. (Tableau III)

Tableau III : Score METAVIR en fonction de l'activité et de la fibrose hépatique

Activité	Fibrose
Sans activité : A0	Sans fibrose : F0
Activité minimale : A1	Fibrose portale sans septa : F1
Activité modérée : A2	Fibrose portale et quelques septa : F2
Activité sévère : A3	Fibrose septale pré-cirrhose : F3
	Cirrhose : F4

La PBH est encore indiquée et effectuée en cas de comorbidité ou de résultat non concordant avec les méthodes non invasives et la clinique. En cas d'hépatite C chronique isolée, non traitée sans comorbidité, la HAS recommande en première intention les méthodes non invasives afin d'évaluer le stade de la fibrose.(40)

Méthode non invasive de l'évaluation de la fibrose hépatique :

La HAS recommande 4 méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique.(41) Certaines méthodes reposent sur des marqueurs biologiques: Fibrotest ®, FibroMètre ® et score Hépascore (tableau IV)

Tableau IV : Les différents tests non invasifs de l'évolution de la fibrose et leurs marqueurs d'évaluation

Tests	Marqueurs
Fibrotest ®	α 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, γ GT
Fibrometre ®	Plaquettes, TP, ASAT, ALAT, α 2-macroglobuline, acide hyaluronique, urée, γ GT, bilirubine totale
Hépascore	α 2-macroglobuline, acide hyaluronique bilirubine totale, γ GT

Le Fibrotest® et l'Hépascore prennent en compte l'âge et le sexe. Le FibroMètre® quant à lui prend en compte l'âge uniquement.(42)(43)

La dernière méthode non invasive repose sur la mesure de l'élasticité hépatique par ultrason : FibroScan®. Plus la fibrose est importante plus l'onde ultrasonore se déplace rapidement. Cette technique est non douloureuse et rapide. Elle donne un résultat en kPa qui repose sur une médiane de 10 mesures.(44) Les valeurs sont comprises entre 2,5 kPa (absence de cirrhose) et 75kPa (cirrhose).

Il existe d'autres techniques d'élastométrie ultrasonore associées à des échographes mais n'étant pas évaluées par la HAS, elles ne sont donc pas remboursées.

1.5.4. Cirrhose

La fibrose s'étend progressivement. Les cellules hépatiques tentent de se régénérer ce qui aboutit à la formation de nodules de régénération délimités par la fibrose. Cette transformation diffuse du foie est caractéristique de la cirrhose.

La modification de la structure hépatique et la compression des veines hépatiques sont à l'origine de **l'hypertension portale** (HTP). Elle se définit par une augmentation du gradient de pression entre la veine porte et la veine cave supérieure à 5 mmHg. L'HTP a pour conséquence la formation des voies de dérivation notamment à l'origine de **varices oesophagiennes**.(45)

La destruction des hépatocytes entraîne la diminution des fonctions hépatocytaires. On appelle cette atteinte : **l'insuffisance hépatocellulaire**.(37)

Dans un premier temps la cirrhose est dite **compensée**, le patient peut être asymptomatique ou présenter des signes cliniques non spécifiques : fatigue, perte d'appétit, ongles blancs, angiomes...

A un stade plus avancé, la cirrhose est dite **décompensée**, l'altération des fonctions hépatiques est franche et le patient présente des complications graves telles qu'un ictère, de l'ascite, une hémorragie digestive (par rupture des varices œsophagiennes le plus souvent), une encéphalopathie hépatique, un carcinome hépatocellulaire (CHC).(46)(47)

Le score Child-Pugh reflète la sévérité de la cirrhose à un instant T. (Tableau V) (48)

Tableau V : Critères permettant d'obtenir un score Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie hépatique	Absente	Grades 1 et 2	Grade 3 et 4
Ascite	Absente	Contrôlée par traitement diurétique	Réfractaire
Bilirubine totale (µmol/L)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/L)	< 35	28-35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40-50	< 40

Score	Child
5-6	A
7-9	B
10-15	C

Obtention d'un score après avoir additionné les points.

La gravité est croissante de Child A à C.

1.6. Traitements

Depuis la découverte du virus en 1989, la thérapie contre l'hépatite C n'a cessé d'évoluer (figure 7).

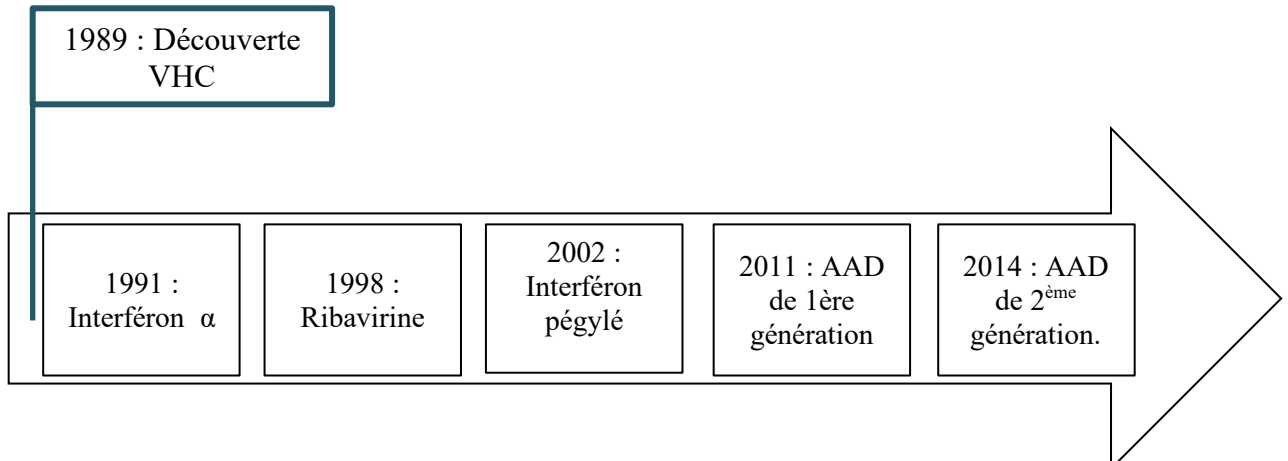


Figure 7 : les différentes dates de mise sur le marché des thérapies contre le virus de l'hépatite C.

Dans un premier temps l'interféron α (IFN α) a été utilisé en monothérapie, puis en bithérapie avec la ribavirine. Suite à l'AMM de IFN α pégylé, ce dernier était utilisé en bithérapie avec la ribavirine.

1.6.1. Interféron α

Les interférons sont des molécules produites par les cellules lors d'une réponse à une infection. Les 3 classes d'interférons les plus connues sont : α , β et γ .

Les molécules utilisées à cette période, dans le traitement de l'hépatite C sont des interférons α recombinants produits par génie génétique. Les deux interférons utilisés, les interférons α 2a et 2b, ont des propriétés immunomodulatrices, antivirales et anti-tumorales.

Ce sont des traitements administrés en injectable 3 fois par semaine, en monothérapie.

Ils entraînent chez la majorité des patients un syndrome pseudo-grippal, d'autres effets indésirables sont rapportés : leucopénie, arythmie, diarrhée, nausée, anorexie, dépression, alopecie, réaction au point d'injection...(49)

Dans 16% des cas environ le traitement en monothérapie par interférons α pendant 48 semaines entrainerait une réponse virale prolongée, c'est à dire la disparition de l'ARN viral 6 mois après l'arrêt du traitement.

A partir de 1998 l'interféron α est administré en bithérapie avec la ribavirine.

1.6.2. Ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine. Anti-viral à large spectre cette molécule est utilisée dans le traitement de l'hépatite C en association, avec les interférons, peginterférons ou antiviraux directs, uniquement.

Ce sont des comprimés administrés par voie orale, la posologie est de 800 mg à 1200 mg par jour en fonction du poids et du génotype.

Les principaux effets indésirables sont :

- Anémie hémolytique
- Syndrome dépressif, tendance suicidaire
- Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire
- Tératogène et génotoxique

La bithérapie interféron α + ribavirine entraîne une réponse virologique prolongée de 33% après 24 semaines de traitement et 41% après 48 semaines de traitement. (50)

A partir de 2002 le traitement de référence s'appuie sur une bithérapie : Peginterféron + ribavirine. (49)

1.6.3. Interféron pégylé

L'interféron pégylé ou peginterféron est l'association d'un interféron α recombinant à un polymère d'éthylène glycol hydrosoluble. Cette association permet **d'augmenter le temps de demi-vie de l'interféron α** et donc d'aboutir à une seule administration par semaine.

Les effets indésirables du peginterféron sont sensiblement les mêmes que ceux de l'interféron α . Il est à noter que le syndrome grippal et la dépression sont moins fréquents

chez les patients traités par peginterféron versus interféron non pégylé. Inversement la réaction au point d'injection, perte de poids, nausées et alopecie sont plus fréquents chez les personnes traitées par peginterféron. (51)

Les effets indésirables sont responsables de l'arrêt du traitement impactant donc la réponse à celui-ci.

En monothérapie le peginterféron est deux fois plus efficace que l'interféron α seul. (52)

Lors d'une bithérapie, peginterféron + ribavirine, la réponse virologique prolongée est de 61%. (53)

La réponse virologique est génotype dépendant, que le patient soit traité par interféron α , peginterféron ou en association avec la ribavirine.

Jusqu'en 2011 le traitement de référence était une **bithérapie peginterféron+ ribavirine** et ce pour tous les génotypes.

Deux antiviraux à action directe (AAD) de première génération, le bocéprévir et le télaprévir, sont venus en 2011 compléter l'arsenal thérapeutique pour les patients atteints d'hépatite C de génotype 1. Ils sont utilisés en **trithérapie** : s'associant au peginterféron et à la ribavirine,

1.6.4. Antiviraux à action directe de première génération

Les AAD de première génération sont des **inhibiteurs de la protéase virale NS3-4A** du VHC. Les premiers commercialisés sont le **bocéprévir** et le **télaprévir**, ils étaient associés au peginterféron et à la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C de génotype 1. (54)

Les AAD se présentaient sous forme de comprimés administrés par voie orale.

Des études ont montré que la trithérapie entraînait un gain thérapeutique de 30% par rapport à la bithérapie chez des patients atteints de l'hépatite C de génotype 1. Le schéma thérapeutique était établi sur 48 semaines, voire 24 semaines pour certains patients. (55)

La trithérapie augmentait le risque d'anémie ainsi que le risque d'apparition d'effets indésirables cutanés. (56)

Les AAD de première génération sont des inhibiteurs puissants du cytochrome P450, ils sont de plus métabolisés par les cytochromes P3A4/5.

Même s'ils présentaient une efficacité supérieure à la bithérapie, ils ont montré plusieurs problématiques : risques d'interactions médicamenteuses, augmentation du risque d'effets indésirables, complexité du schéma thérapeutique, modalités d'administration très strictes en tenant compte de l'alimentation. Ils ont été **retirés de la commercialisation suite à l'arrivée de nouvelles molécules**.

1.6.5. Traitements actuels

Actuellement les antiviraux à action directe utilisés appartiennent à 3 classes thérapeutiques. Ces classes sont définies en fonction de la cible des molécules (figure 8).

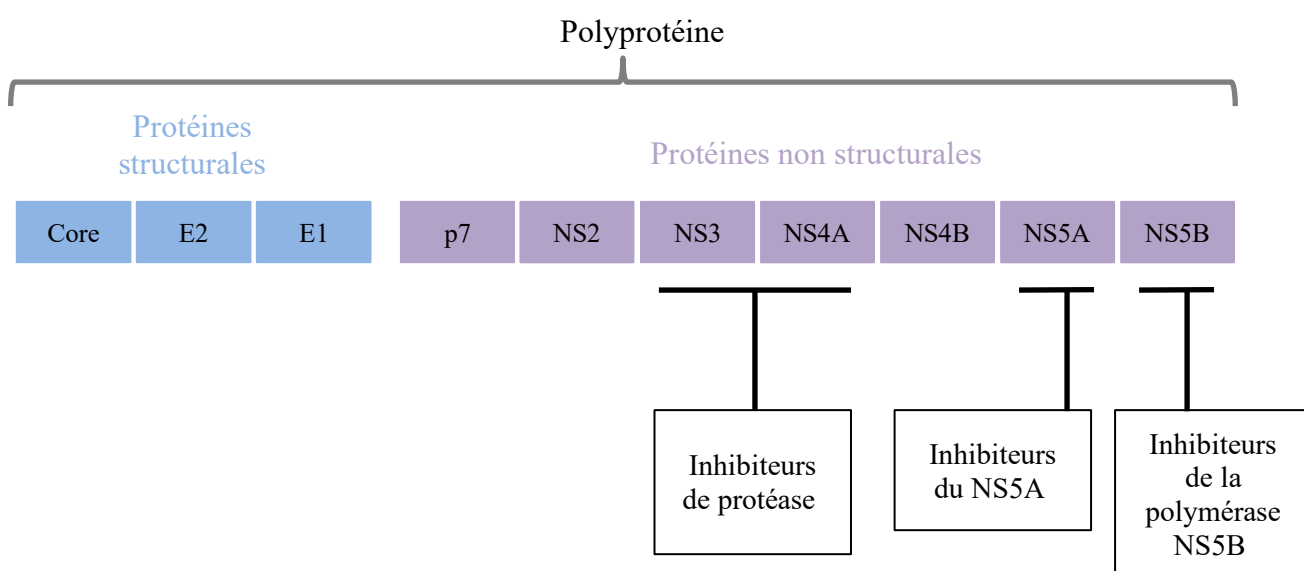


Figure 8 : Cibles d'action des différents AAD.

Les différents AAD ont des suffixes communs : (tableau VI)

- Inhibiteurs de protéase NS3-4A : « -prévir »
- Inhibiteurs du NS5A : « - asvir »
- Inhibiteurs de la polymérase NS5B : « -buvir »

Tableau VI : Les Antiviraux à action direct classés en fonction de la classe thérapeutique.

Classes thérapeutiques	Molécules
Inhibiteurs de protéase	Siméprévir Paritaprévir (+Ritonavir) Grazoprévir Glécaprévir Voxilaprévir
Inhibiteurs du NS5A	Daclatasvir Lédipasvir Ombitasvir Elbasvir Velpatasvir Pibrentasvir
Inhibiteurs de la polymérase NS5B	
Nucléotidique	Sofosbuvir
Non nucléotidique	Dasabuvir

Actuellement les traitements recommandés sont principalement des associations fixes.
(Tableaux VII, VIII et IX)

Tableau VII : Spécialités et DCI des principaux traitements du VHC

Spécialité	DCI
MAVIRET ®	Glécaprévir + Pibrentasvir
EPCLUSA ®	Velpatasvir + Sofosbuvir
HARVONI ®	Lédipasvir + Sofosbuvir
ZEPATIER ®	Elbasvir + Grazoprévir
VOSEVI ®	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir

Tableau VIII : Principaux traitements du VHC et leur modalité de prise et de délivrance. (57)(58)(59)(60)(61)

Spécialité	DCI	Forme galénique	Posologie	Modalité de prise	Prescription et délivrance
MAVIRET®	Glécaprévir +	Comprimés	3 comprimés de	Avec de la nourriture	Prescription : tous les médecins Double circuit : hôpital/ville
	Pibrentasvir	pelliculés	100mg/40mg/jour		
EPCLUSA®	Velpatasvir +	Comprimés	1 comprimé de	Avec ou sans nourriture	Prescription : tous les médecins Double circuit : hôpital/ville
	Sofosbuvir	pelliculés	100mg/400mg/jour		
HARVONI®	Lédipasvir +	Comprimés	1 comprimé de	Avec ou sans nourriture	Prescription : Réservee spécialistes Double circuit : hôpital/ville
	Sofosbuvir	pelliculés	90mg/400mg/jour		
ZEPATIER®	Elbasvir +	Comprimés	1 comprimé de	Avec ou sans nourriture	Prescription : Réservee spécialistes Double circuit : hôpital/ville
	Grazoprévir	pelliculés	50mg/100mg/jour		
VOSEVI®	Sofosbuvir +	Comprimés	1 comprimé de	Avec de la nourriture	Prescription : Réservee spécialistes Double circuit : hôpital/ville
	Velpatasvir +	pelliculés	400mg/100mg/100m		
	Voxilaprévir		g/jour		

Réservee spécialistes : Réservee aux spécialistes en gastroentérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie

La forme galénique et la posologie sont valables pour des adultes. À la suite de l'extension d'indication des spécialités MAVIRET®, EPCLUSA® et HARVONI® chez les enfants, d'autres formes galéniques et d'autres dosages sont disponibles.

Tableau IX : Principaux traitements du VHC et leurs principaux effets indésirables, contre-indications et interactions

Spécialité	DCI	EI	CI	IAM
MAVIRET®	Glécaprévir + Pibrentasvir	Céphalées, fatigue, asthénie, diarrhées vomissements	Insuffisance hépatique sévère	Digoxine, Dabigatran, Carbamazépine, Rifampicine, ethinylestradiol, millepertuis, Atazanavir, Darunavir, Efavirenz, statine, immunosuppresseurs et AVK
EPCLUSA®	Velpatasvir + Sofosbuvir	Éruptions cutanées		IPP, Amiodarone, Digoxine, Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine, Oxycarbazépine, Rifampicine, Rifabutine, Rifapentine, Millepertuis, Rosuvastatine (statine), et Efavirenz
HARVONI®	Lédipasvir + Sofosbuvir	Éruptions cutanées, céphalées, fatigue		IPP, Amiodarone, Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine, Rifampicine, Rifabutine, Rifapentine, Tipranavir (boosté par ritonavir) Millepertuis, Rosuvastatine (statine) et Tacrolimus
ZEPATIER®	Elbasvir + Grazoprévir	Perte appétit, insomnie, anxiété, dépression, céphalées, étourdissements, nausées, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, vomissements, sécheresse buccale, prurit, alopécie, arthralgie, myalgie, fatigue, asthénie, irritabilité.	Insuffisance hépatique sévère ou modérée	Phénytoïne, Carbamazépine, Rifampicine, Kétoconazole, Bosentan, antirétroviraux, Millepertuis, Statines, Ciclosporine, Modafinil.
VOSEVI®	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir	Céphalées, diarrhées, nausées, douleurs abdominales, vomissements, éruption cutanée, myalgies, augmentation de la bilirubine totale		IPP, Amiodarone, Digoxine, Dabigatran, AVK, Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine, Rifampicine, Rifabutine, Rifapentine, Inhibiteurs de la transcriptase inverse, Atazanavir, Lopinavir, Millepertuis, Rosuvastatine (Statine), Ciclosporine Ethinylestradiol,

1.7. Parcours simplifié de soin

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fixé pour objectif l'éradication de l'hépatite C dans le monde à l'horizon 2030. La prise en charge du parcours simplifié du patient infecté par le VHC s'inscrit dans la politique de santé publique présentée en 2018. L'AFEF (association française pour l'étude du foie) publie des recommandations en 2018 (32) visant à obtenir le plus rapidement possible l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en France, si possible avant 2025.

Pour accéder au parcours simplifié, après la détection de l'ARN viral, certaines conditions sont obligatoires :

- Absence de co-infection VHB/ VIH
- Absence d'insuffisance rénale (DFG <30 ml/min/1,73m²)
- Absence de comorbidité hépatique mal contrôlée
- Absence de maladie hépatique sévère, pour cela il faut que les valeurs des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose soient inférieures aux valeurs seuils :
 - FibroScan ® <10kPa
 - FibroTest ® ≤ 0,58
 - FibroMètre ® ≤ 0,786
- Absence de traitement antiviral C antérieur

Lorsque le parcours simplifié est recommandé, deux **traitements pangénomiques** peuvent être prescrits(62)

- MAVIRET ® : 3 comprimés en 1 prise avec de la nourriture pendant 8 semaines
- EPCLUSA ® : 1 comprimé par jour pendant 12 semaines

Le 2 décembre 2020, l'AMM de MAVIRET ® a été modifiée, la durée de traitement est de 8 semaines pour tous les patients, sans traitement antiviral antérieur, quel que soit le génotype et le statut cirrhotique du patient.(57)

La figure 9 résume le parcours actuel de soins du patient présentant une sérologie positive au virus de l'Hépatite C.

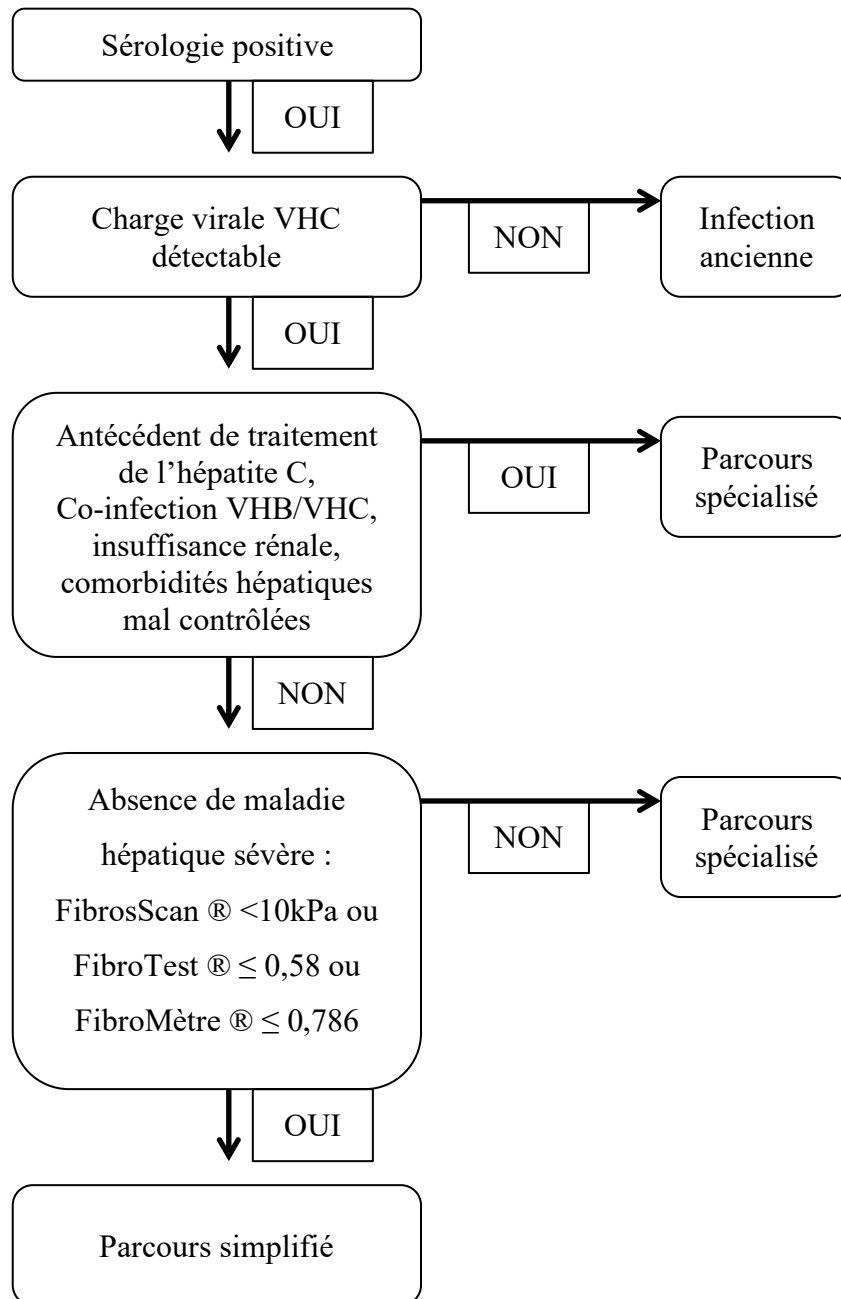


Figure 9 : Schéma de prise en charge du patient à sérologie positive.

Avant de mettre en place le traitement, il faut rappeler au patient **l'importance de l'adhésion au traitement**. Pour cela il faut connaître les habitudes du patient afin que le traitement s'intègre au mieux dans son mode de vie. Il faut aussi se renseigner sur les autres traitements en cours, sur la prise de médicaments en automédication, la prise de phytothérapie, afin d'éviter les interactions médicamenteuses.

Un dosage de la charge virale doit être réalisé 12 semaines après l'arrêt du traitement (figure 10).

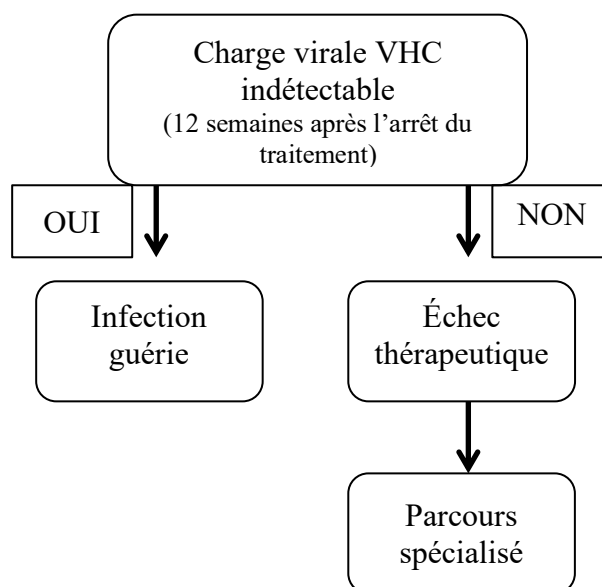


Figure 10 : Prise en charge après 12 semaines de traitement

Si le parcours simplifié ne peut pas être réalisé un parcours de soin spécialisé est mis en place.

1.8. Parcours spécialisé de soin

Une **réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)** est nécessaire dans certains cas :

- Parcours simplifié de soin non recommandé
- Transplantation d'organe
- Carcinome hépatocellulaire
- Échec précédent d'un traitement par AAD

Deux stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées : (tableau X)

- Pangénotypiques
- Non pangénotypiques

Tableau X : Traitements et durée envisagés en fonction du génotype, de l'état cirrhotique

		MAVIRET®	EPLCUSA®	ZEPATIER®
Non cirrhotique	Génotype : 1,2,4,5,6	8 semaines	12 semaines	
	Génotype 3	12 semaines	12 semaines	
Cirrhotique	Génotype : 1,2,4,5,6	12 semaines	12 semaines	
	Génotype 3	16 semaines	12 semaines	
Génotype 1b, 1a (CV<800000 UI/ml)				12 semaines

Pour un faible pourcentage de personnes traitées ayant connu un échec à un premier traitement par AAD, soit en raison d'un génotype particulier, soit lié à l'étendue des lésions hépatiques, soit à des virus ayant acquis une résistance à certains antiviraux, un autre traitement existe. Il s'agit d'une trithérapie fixe : sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, Vosevi®. Dans une étude canadienne, ce médicament a permis d'obtenir un taux de guérison de 96% après échec d'un premier traitement antiviral de 1ère intention, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles étaient très limitées et insuffisamment validées.(63)

1.9. Politique actuelle

Le plan de santé prioritaire présenté en mars 2018 annonce l'objectif d'éradication de l'hépatite C en France à l'horizon 2025.(64)

Des actions ont été préconisées :

- Renforcer l'accessibilité aux traitements
- Renforcer le dépistage de proximité
- Renforcer la prévention.

En mai 2019, Agnès Buzin, ministre de la Santé annonce dans un communiqué de presse que la prescription de deux médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (MAVIRET® et EPCLUSA®) est ouverte à l'ensemble des médecins, notamment à la médecine générale. (65)

En septembre 2019, une dizaine de pharmacies d'officine des Pyrénées Orientales et de l'Aude ont pu participer au dépistage de l'hépatite C. L'arrêté a été publié le 30 juin 2019 au journal officiel. L'objectif principal de cette expérimentation est de proposer un dépistage de proximité de l'hépatite C pour des personnes ciblées (usagers de drogues, antécédent d'incarcération, antécédent de transfusion ...). Si le TROD est positif, le patient sera pris en charge par l'équipe mobile hépatite.(66)

2. Place du pharmacien dans la prise en charge du patient à l'officine

Depuis la mise en place du double circuit des médicaments contre le virus de l'hépatite C, la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge est devenue encore plus importante.

Il effectue la délivrance ainsi que l'accompagnement du patient durant toute la durée du traitement. La proximité du pharmacien d'officine permet à la personne d'être rassurée, elle peut contacter le pharmacien facilement tout au long du traitement, et même après. La relation de confiance entre le pharmacien et le patient permet une meilleure adhésion au traitement par ce dernier.

2.1. Interactions

Lors de la première délivrance, le pharmacien doit rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses, il doit aussi prendre connaissance des habitudes du patient en termes d'automédication, de médecine naturelle.

Les AAD sont entre autres inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), ils sont aussi substrats de la P-gp et/ou de la BCRP et

métabolisés par des cytochromes de la famille P450. Ils peuvent donc potentiellement interagir avec le traitement habituel du patient ou des médicaments qui seraient pris en automédication.

Lors de la première délivrance, le pharmacien doit reprendre et lister tous les médicaments pris par le patient et analyser les potentielles interactions. Un site internet **HEP-drug interactions** est mis à disposition afin d'aider à l'identification de ces interactions. (67)

Il est important de se renseigner sur l'**automédication**, puisque certains médicaments en vente libre, comme les inhibiteurs de la pompe à protons, sont à risque d'interaction avec Epclusa®, Harvoni® et Vosevi®.

Ce site internet permet aussi de trouver des alternatives aux traitements qui sont contre indiqués ou à risque d'interactions.

Le pharmacien doit rappeler au patient de toujours demander à son médecin ou pharmacien avant de prendre un médicament, il en est de même pour les compléments alimentaires.

Il faut entre autres s'assurer qu'il ne consomme pas de millepertuis (inducteur enzymatique), de pamplemousse, et d'orange sanguine (inhibiteurs enzymatiques). (Annexe I : Principales interactions médicamenteuses des traitements contre le VHC)

2.2. Adhésion thérapeutique

Dans le traitement de l'hépatite C, l'adhésion au traitement est un point essentiel. La plupart du temps le traitement s'effectue sur 8 semaines, à l'issue de celui-ci, 95% des patients sont guéris. La réussite du traitement est en grande partie liée à sa prise régulière. Il faut donc sensibiliser le patient à l'importance de l'observance.

Le pharmacien peut proposer quelques astuces :

- Pilulier, semainier
- Plan de prise
- Alarme sur le téléphone
- Toujours avoir son traitement sur soi
- Venir en avance pour le renouvellement du traitement

2.3. Conseils en cas d'oubli du traitement

En cas d'oubli de prise du comprimé :

- Maviret[®], Epclusa[®], Harvoni[®], Vosevi[®] la dose doit être prise dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle.
- Zépatier[®] la dose doit être prise dans les 16 heures suivant l'heure de prise habituelle

Passé ces délais, le patient ne doit pas prendre la dose ni doubler la dose suivante.

En cas de vomissement :

- Maviret[®], Epclusa[®] la dose prescrite doit être reprise si les vomissements surviennent dans les 3 heures après la prise du traitement. (57)(58)
- Harvoni[®] la dose prescrite doit être reprise si les vomissements surviennent dans les 5 heures après la prise du traitement.(59)
- Zépatier[®], Vosevi[®] la dose prescrite doit être reprise si les vomissements surviennent dans les 4 heures après la prise du traitement.(60)(68)

2.4. Gestions des effets indésirables

Les antiviraux directs ont moins d'effets indésirables que les premières thérapeutiques du VHC. Néanmoins, le pharmacien peut donner des conseils pour gérer les principaux effets indésirables des traitements.

2.4.1. Fatigue, asthénie

La fatigue peut avoir un impact psychologique et donc une perte d'adhésion au traitement, il faut donc trouver des astuces pour que le patient se sente le mieux possible.

Il doit aménager ses journées, faire des siestes, se coucher quand il en a besoin, doit respecter ses cycles de sommeil la nuit afin d'avoir un sommeil réparateur. S'il n'est pas isolé, il peut déléguer des tâches à son entourage.

Dès que le patient se sent moins fatigué, il peut en profiter pour faire des activités qui lui font plaisir : cuisine, jardinage, bricolage, activité physique ...

Il faut lui rappeler d'avoir une bonne hygiène de vie, une bonne alimentation qui lui apporte l'énergie mais aussi les minéraux et vitamines en quantité suffisante. Une complémentation vitaminique et minérale peut lui être proposée.

2.4.2. Maux de tête

Le patient peut prendre du paracétamol, 1 gramme par prise en espaçant de 6 heures chaque prise et ce jusqu'à 3 fois dans la journée. Pour les patients atteints d'une insuffisance hépatocellulaire sévère ou d'une hépatite décompensée, le paracétamol est contre indiqué.

Si le paracétamol est insuffisant, un anti-inflammatoire non stéroïdien pourra selon le contexte physiopathologique du patient être proposé et associé.

2.4.3. Nausées, vomissements

Afin de limiter ces effets indésirables il est conseillé de consommer des aliments sans odeur, l'alimentation froide ou à température ambiante est souvent mieux tolérée. Le patient doit éviter les repas trop copieux, il peut aussi les fractionner. Il est intéressant d'identifier les aliments pouvant accentuer cet effet indésirable afin de les supprimer de l'alimentation.

En cas de vomissement, le metoclopramide et la metopimazine peuvent être prescrits.

2.4.4. Diarrhées

Lors des diarrhées il est recommandé de s'hydrater, si l'hydratation est difficile il existe des solutés de réhydratation que le pharmacien peut proposer au patient.

Pour compléter la prise en charge, le patient peut prendre du smecta® dans un premier temps (à distance des autres médicaments) puis si les diarrhées persistent il peut avoir recours au racécadotril. Le loperamide est à éviter car à risque d'interaction avec certains AAD.

Le pharmacien doit rappeler au patient de ne pas consommer de fibres : légumes, fruits, légumineuses, céréales complètes. Le patient pourra manger du riz, des pommes de terre, de la compote de pomme, des bananes. Une cure de probiotique peut compléter la prise en charge.

2.4.5. Éruption cutanée

En cas d'éruption cutanée le pharmacien peut proposer un savon syndet ou une huile lavante, ainsi qu'une crème ou un baume réhydratant.

Il faut rappeler d'éviter les produits avec parfum, de plus, il est préférable de porter des vêtements en coton pour éviter une irritation supplémentaire.

2.5. Règles hygiéno-diététiques

2.5.1. Alimentation

Une alimentation équilibrée et variée est conseillée pendant et en post traitement. Aucun aliment n'est à proscrire, il est important de ne pas sauter de repas. En cas d'anorexie, le patient peut fractionner les repas et manger de plus petites proportions. En cas de faibles apports nutritifs, des compléments nutritionnels oraux peuvent être recommandés en complément de l'alimentation.

Si le patient présente des épisodes de fatigue, il est intéressant de lui proposer de préparer ses plats à l'avance, quand son état le lui permet, avec possibilité de congeler ses repas.

La consommation d'eau est essentielle, il faut inciter le patient à ne pas attendre d'avoir soif pour boire.

Le surpoids est un facteur de risque de la stéatose hépatique, qui se manifeste par une accumulation de triglycérides dans les hépatocytes. La prévalence de la stéatose hépatique chez les patients atteints d'hépatite C chronique est supérieure à la population générale.

(69) Il est donc important d'avoir une alimentation saine afin d'éviter un excès pondéral.

2.5.2. Alcool

Le métabolisme de l'alcool se fait principalement au niveau du foie et peut causer des lésions hépatiques, l'hépatotoxicité de l'alcool peut être augmentée par l'existence de comorbidité comme les hépatites virales.(70) Chez les patients infectés par le VHC la consommation d'alcool a été associée à la progression de la fibrose.(71) De ce fait, il est important que le patient stoppe sa consommation d'alcool, s'il éprouve des difficultés, nous pouvons lui conseiller de se rapprocher d'un professionnel de santé spécialisé en addictologie.

Une fiche conseil pour les patients peut être donnée lors de la délivrance du traitement. Nous avons élaboré dans ce travail un exemple de fiche patient. Cette fiche simple compréhensible par des personnes non francophones reprend les principales règles hygiéno-diététiques. (Annexe II : Vivre avec mon traitement contre l'hépatite C)

2.6. Réduction du risque de transmissions chez les usagers de drogues

Depuis 1998, des troussees comprenant le matériel pour réduire le risque de contamination, lors de la consommation de drogue par injection, sont disponibles dans des associations, des structures médico-sociales ou en pharmacie. Lors de la dispensation, il est important de rappeler aux usagers que le matériel d'injection est personnel et à usage unique.

Les stéribox2® vendues en pharmacie contiennent :

- 2 seringues
- 2 Stericup (avec 1 cupule, 1 filtre coton et 1 tampon sec post injection.)
- 2 ampoules plastiques d'eau pour préparation injectable (PPI), 5 ml
- 2 tampons d'alcool à 70°
- 1 préservatif
- 1 mode d'emploi

Le matériel de réduction des risques est aussi disponible dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD), par voie postale ou dans des distributeurs automatiques.

Le matériel est à usage unique et les déchets doivent être éliminés via les containers pour les déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI). Ces containers sont présents et distribués dans les pharmacies et établissements médico-sociaux.

Afin de limiter la transmission du VHC lors de la pratique de « sniff », les usagers peuvent se procurer des carnets de pailles en papier : carnet roule-ta-paille. Chaque paille est à usage personnel et unique.(72)

2.7. La vaccination

Le patient atteint de l'hépatite C doit être à jour dans ses vaccinations, de plus il est recommandé de le vacciner contre l'hépatite A et B, afin de limiter les co-infections.

Même si des études sont en cours(73)(74) il n'existe pas encore de vaccin contre l'hépatite C. Le traitement contre l'hépatite C n'empêche pas la réinfection ainsi un vaccin prophylactique permettrait d'augmenter les chances d'éradiquer le VHC au niveau mondial. Une des pistes envisagées serait de combiner le vaccin du virus de l'hépatite B et celui de l'hépatite C. (75) Les patients atteints de cirrhose sont plus à risque de développer une forme grave de COVID-19 (76) (77), il est donc important que les patients atteints d'hépatite C soient vaccinés contre le coronavirus SARS-CoV-2.

3. Étude : enquête auprès des pharmaciens d'officine sur les traitements de l'hépatite C

3.1. Introduction

Depuis les années 1990 les traitements contre le virus de l'hépatite C n'ont cessé d'évoluer, les AAD de dernière génération sont apparus il y a moins de 10 ans et depuis 2018 les principaux traitements contre l'hépatite C peuvent être délivrés en officine. Pour un grand nombre de pharmaciens exerçant actuellement, ces thérapeutiques n'ont pas été abordées lors de leur formation. Afin de mieux appréhender les connaissances du pharmacien d'officine concernant les traitements de l'hépatite C, nous avons réalisé une courte enquête auprès de ces professionnels.

L'objectif est de faire un état des lieux des connaissances de ces traitements mais aussi de connaître les besoins des pharmaciens en termes d'accompagnement et de formation.

3.2. Matériel et méthode

3.2.1. Population étudiée : A qui s'adresse l'enquête

Les pharmacies d'officine étudiées se localisent principalement en Auvergne. Des Pharmacies de la Loire et de la Haute Savoie ont également été contactées, par connaissance mais aussi par transmission de l'enquête d'une pharmacie à une autre.

3.2.2. Construction de l'enquête

Le questionnaire a été réalisé en collaboration avec ma directrice de thèse, nous avons dans un premier temps établi une liste des informations que nous voulions collecter (localisation, patientèle, délivrance des thérapies, connaissances des traitements, évaluation de la formation, évaluation des besoins...)

L'enquête devait être peu chronophage pour le pharmacien et être facile à analyser. C'est la raison pour laquelle l'enquête comprend 10 questions, dont 8 avec réponses à cocher. L'objectif était d'avoir un maximum d'informations dans un minimum de questions.

Dans un premier temps l'enquête porte sur la connaissance des traitements de l'hépatite C et cherche à savoir si ces traitements ont déjà été délivrés par l'Officine.

La deuxième partie s'intéresse aux attentes concernant les informations sur ces traitements et à leurs besoins en termes de formation. L'enquête a été testée auprès d'un pharmacien d'officine pour validation.

La dernière question est une question ouverte afin que les pharmaciens puissent s'exprimer et évoquer des éléments qui ne sont pas abordés dans le questionnaire. (Annexe III : questionnaire)

3.2.3. Déroulement de l'enquête

Le questionnaire a été mis en forme à l'aide de google form, et le lien a été envoyé par messagerie sécurisée aux pharmaciens.

L'enquête devait être envoyée au pharmacien d'officine en mars/avril 2020, finalement l'enquête a été envoyée plus tard en raison de la crise sanitaire, les missions et les priorités des pharmaciens d'officine ayant été modifiées.

A partir du 18 mai et jusqu'au 10 juin 2020, 190 pharmacies ont été contactées par téléphone afin d'obtenir leur adresse électronique et leur accord pour l'envoi du questionnaire, 3 pharmacies ont refusé. Après l'accord téléphonique l'enquête est adressée immédiatement par mail.

Le 16 juin, un mail de relance a été envoyé à toutes les pharmacies initialement contactées. Le 30 juin 2020, les réponses ont été clôturées.

3.2.4. Analyse du questionnaire

Le recueil des résultats de l'enquête a eu lieu sur la période du 1^{er} juillet au 15 juillet à la suite du retour du questionnaire, les réponses ont été anonymisées et collectées dans un tableur Excel. (Annexe IV : réponses à l'enquête).

3.3. Résultats

Initialement, suite au premier envoi, 67 pharmacies sur 190 contactées ont répondu au questionnaire. Après le mail de relance du 16 juin 2020, 74 pharmacies ont finalement répondu à l'enquête, soit un taux de 39 %.

Le tableau XI et la figure 11 décrivent la localisation des différentes pharmacies ayant répondu à l'enquête.

Tableau XI : Localisation par département des officines ayant répondues à l'enquête

Localisation des officines	Nombre de réponses
Puy de dôme	30
Allier	18
Haute Loire	12
Cantal	9
Haute Savoie	3
Loire	2

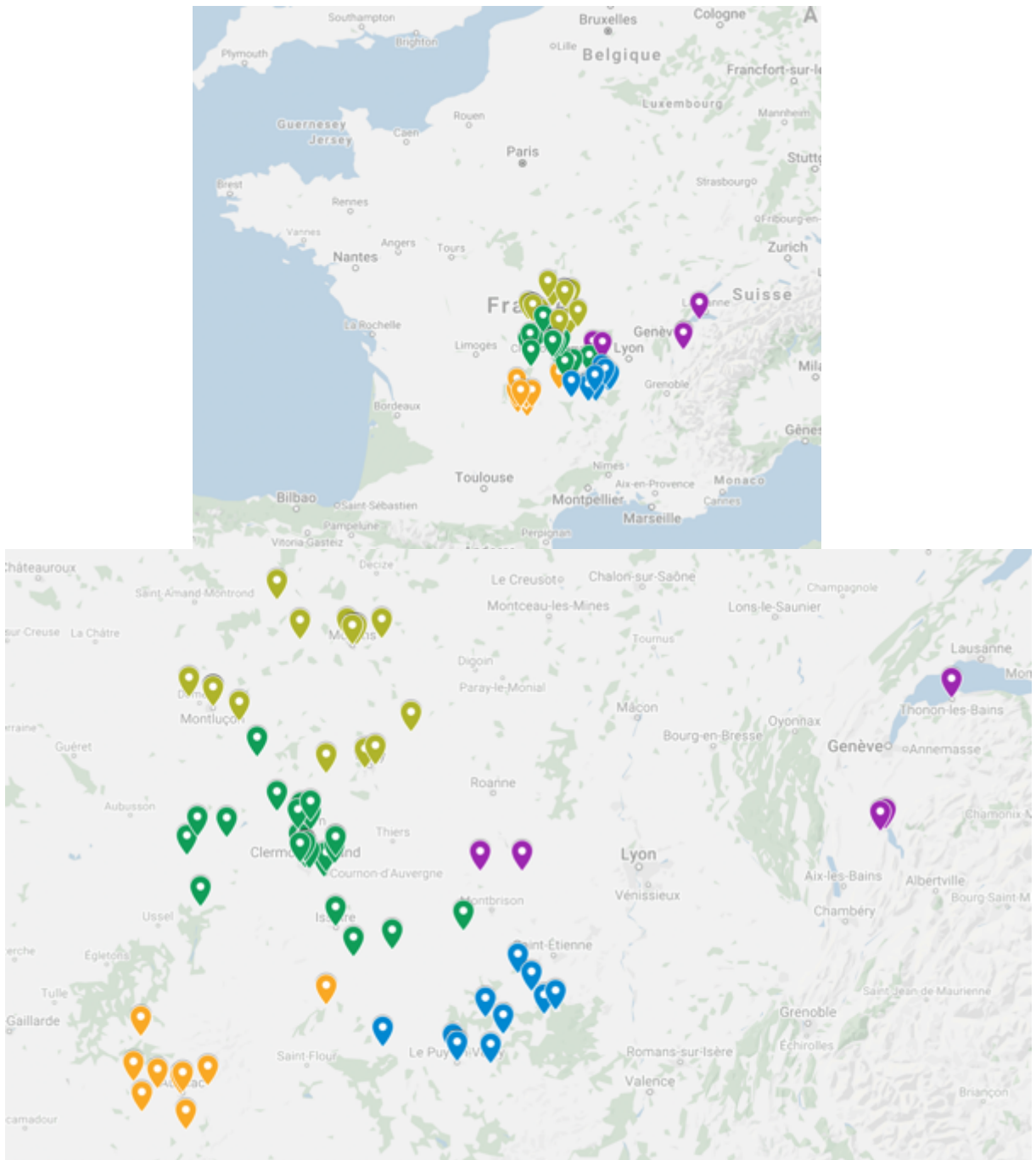


Figure 11 : Carte géographique représentant la localisation de chacun des pharmacies ayant participées à l'enquête

Dans le Puy de dôme, en Haute Loire, dans l'Allier et dans le Cantal, respectivement, 31%, 39%, 50% et 53% des pharmacies contactées ont répondu à l'enquête.

Le tableau XII et la figure 12 représentent le nombre de pharmacies ayant des patients traités ou en cours de traitement au sein de leur officine.

Sur toutes les pharmacies ayant répondu au questionnaire, plus d'un tiers d'entre elles ont accompagné entre 1 et 4 patients porteur du virus de l'hépatite C.

Tableau XII : Nombre de pharmacies ayant des patients traités ou en cours de traitement dans leur patientèle

Nombres de patients traités ou en cours de traitement	Nombre de pharmacies
0	46
Moins de 5	28
Entre 5 et 10	0
Plus de 10	0

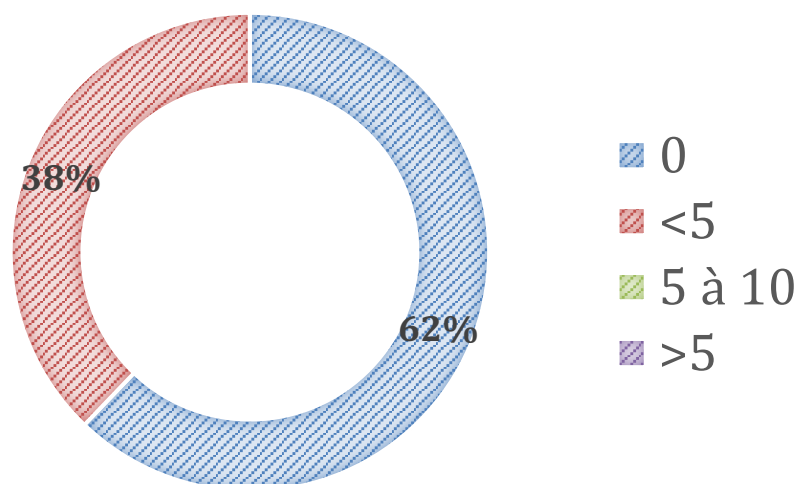


Figure 12: Représentation graphique (en pourcentage) du nombre de pharmacie ayant au moins un patient traité ou en cours de traitement au sein de leur patientèle

Le tableau XIII et la figure 13 reprennent les résultats de la question 3 : Quel(s) traitement(s) contre l'hépatite C connaissez-vous ?

Tableau XIII : Nombre de pharmaciens connaissant les principaux traitements contre le VHC

Traitements	Nombre de pharmaciens
EPCLUSA® sofosbuvir/velpatasvir	13
MAVIRET® glécaprévir/pibrentasvir	26
HARVONI® sofosbuvir/ledipasvir	5
ZEPATIER® elbasvir/grazoprévir	4
Autre	9
Aucun	34

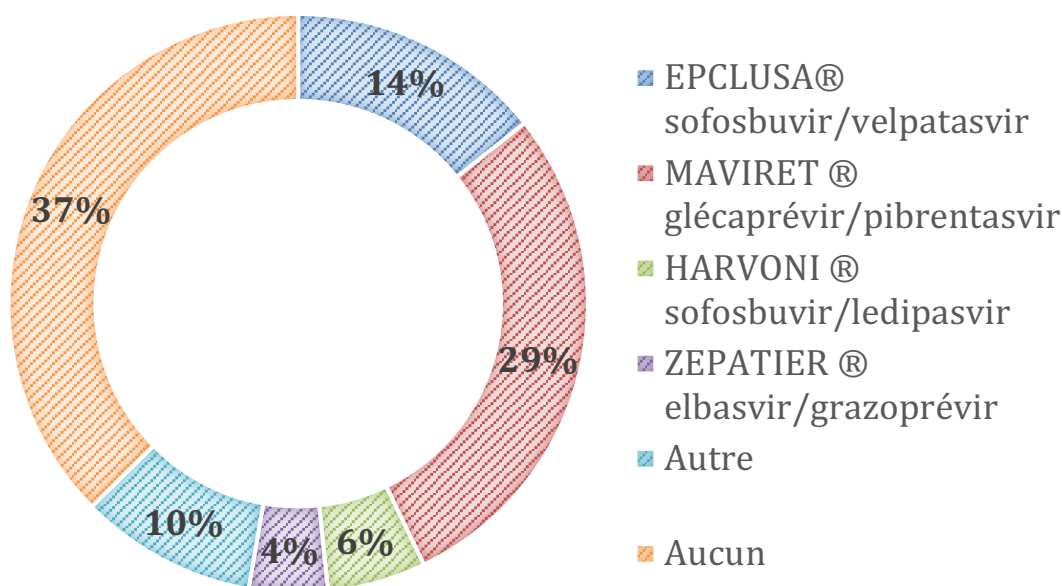


Figure 13 : Représentation graphique (en pourcentage) de la connaissance des principaux traitements par les pharmaciens

Du fait qu'il s'agisse d'une question à choix multiple, nous avons ainsi 74 retours de questionnaires mais 91 réponses cochées.

Les traitements les plus connus sont Maviret® et Epclusa®, avec 29% pour Maviret® et 14% pour Epclusa®. Plus de 45 % (34/74) des pharmaciens interrogés ne connaissent pas les traitements contre le VHC.

Le tableau XIV et la figure 14 représentent le nombre de pharmacies ayant délivré chaque thérapeutique.

Tableau XIV : Nombre de pharmacies ayant délivrées chacun des différents traitements contre le VHC

Traitements Délivrés	Nombre de pharmacies
EPCLUSA® sofosbuvir/velpatasvir	8
MAVIRET ® glécaprévir/pibrentasvir	21
HARVONI ® sofosbuvir/ledipasvir	0
ZEPATIER ® elbasvir/grazoprévir	0
Autre	9
Aucun	41

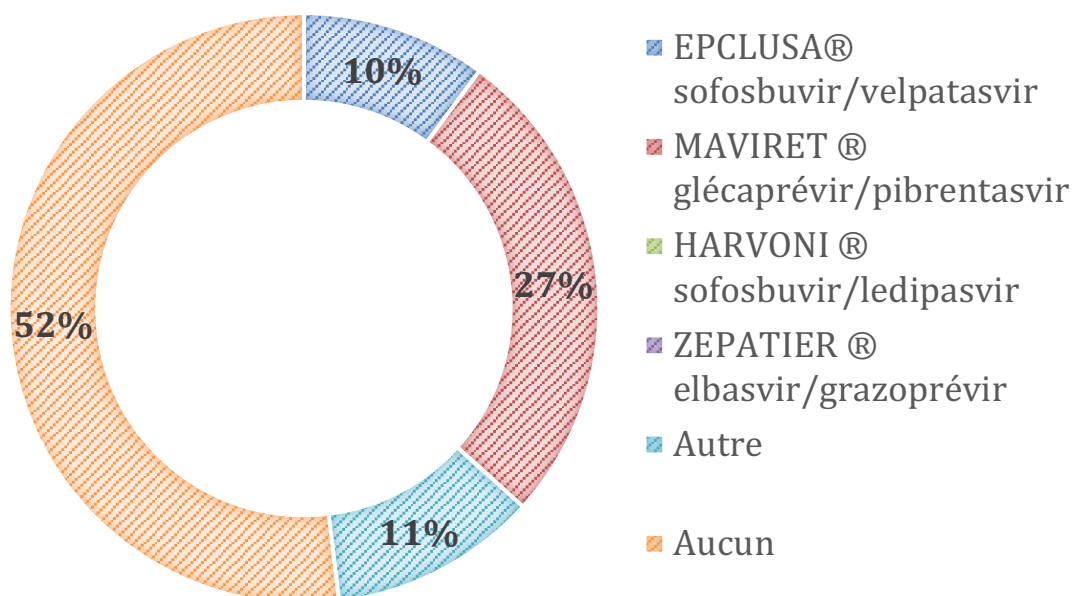


Figure 14 : Représentation graphique (en pourcentage) des différents traitements délivrés par les pharmacies ayant répondu à l'enquête

Comme précédemment, cette question est à choix multiple, ainsi nous avons eu 74 retours avec 79 réponses de cochées.

Les traitements les plus délivrés sont Maviret® et Epclusa® tandis que 55% des pharmaciens (41/74) n'ont pas dispensé de traitement contre le VHC.

La figure 15 représente le nombre de pharmaciens ayant redirigé une délivrance de traitement vers un service hospitalier de rétrocession.

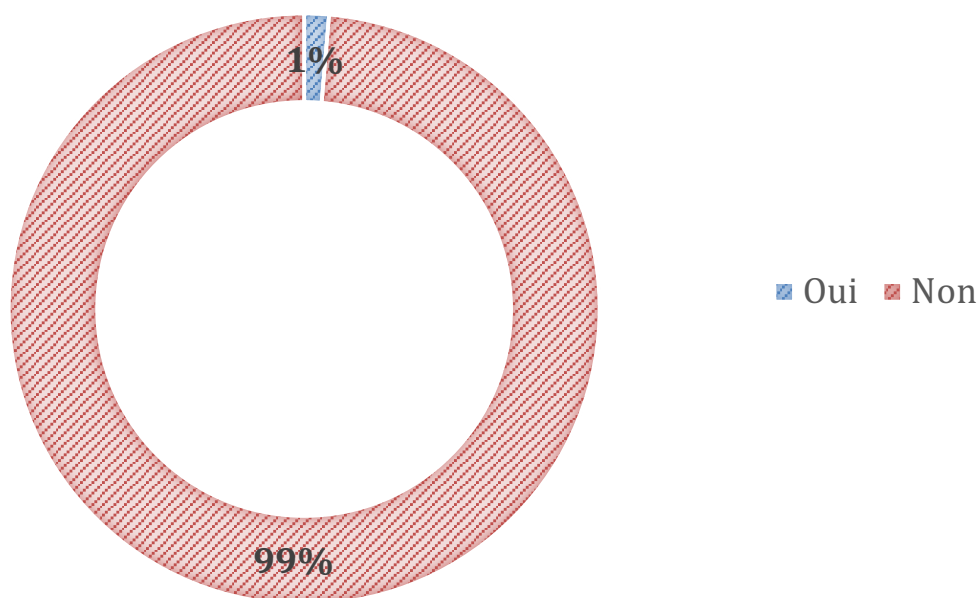


Figure 15 : Représentation graphique de la délivrance ou non des traitements contre le VHC

Un seul pharmacien n'a pas délivré le traitement et a redirigé vers un Centre Hospitalier, les autres ont dispensé le médicament Hépatite C.

Le tableau XV et la figure 16 reprennent les résultats de la question 6 de l'enquête « avez-vous eu des informations sur les traitements contre l'hépatite C ? ». Si la réponse était positive les pharmaciens devaient préciser par quel biais ils ont eu ces informations.

Tableau XV : Nombre de pharmaciens ayant reçu des informations sur le traitement contre le VHC et par quels moyens, un pharmacien peut avoir eu des informations via plusieurs moyens.

	Informations reçues	Nombre de pharmaciens
Oui	par un laboratoire pharmaceutique	19
	par un professionnel de santé (pharmacien, médecin)	2
	à l'université	26
	grâce à des recherches personnelles	28
Non		17

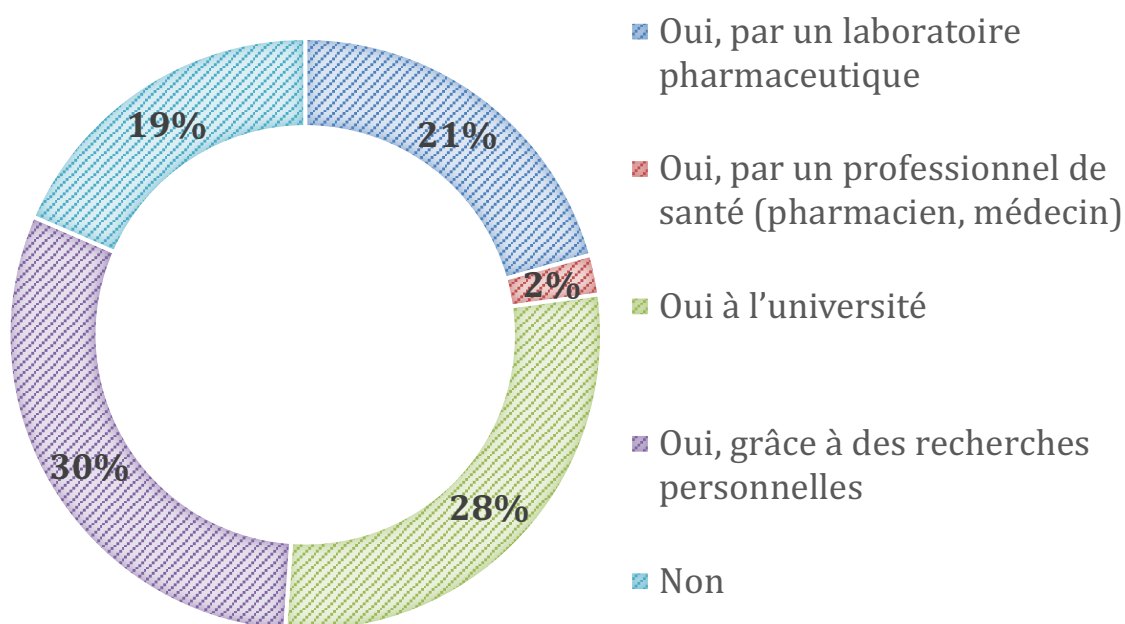


Figure 16 : Représentation graphique du nombre de pharmaciens ayant reçu de informations ainsi que le moyen par lequel elles ont été reçues, un pharmacien peut avoir reçu des informations via différents moyens.

Environ 23% (17/74) des pharmaciens interrogés n'ont jamais eu d'information sur les traitements, concernant les autres leurs informations proviennent essentiellement de

recherches personnelles (30%), des enseignements à la faculté (28%) et enfin des laboratoires pharmaceutiques (21%).

Le tableau XVI et la figure 17 indiquent le nombre de professionnels exerçant en officine et ayant reçu une formation sur les traitements de l'hépatite C, et les moyens d'accès à cette formation.

Tableau XVI : Nombre de pharmaciens ayant reçu une formation sur les traitements contre le VHC et par quels biais, un pharmacien peut avoir eu des formations via plusieurs moyens.

	Formations reçues	Nombre de pharmaciens
Oui	par un laboratoire pharmaceutique	9
	à l'université	21
	par un professionnel de santé (pharmacien, médecin)	4
	dans le cadre d'une formation continue (UTIP)	3
Non		40

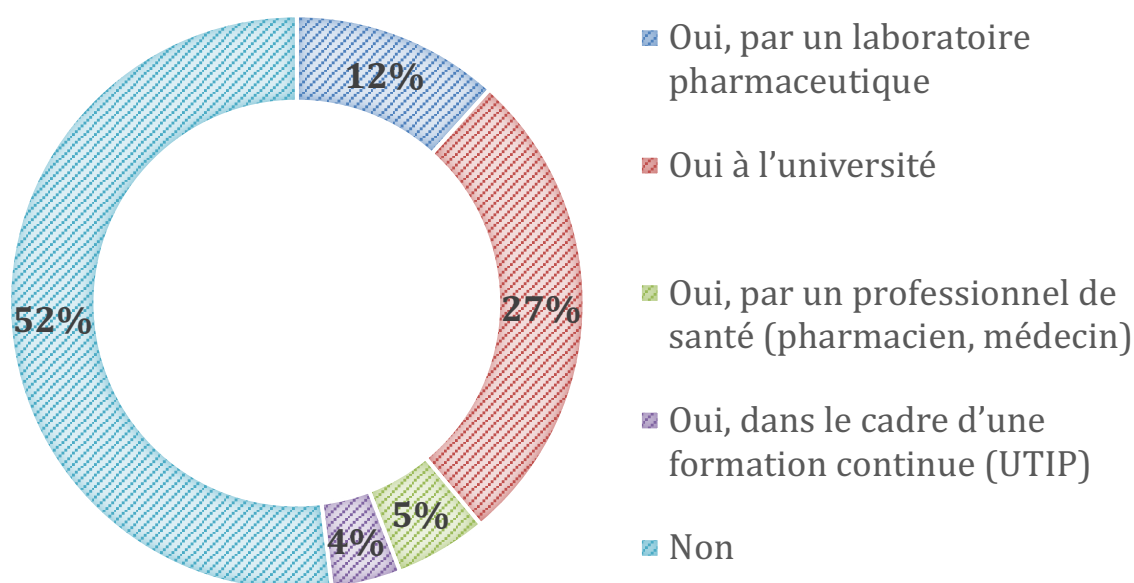


Figure 17 : Représentation graphique (en pourcentage) du nombre de professionnels d'officine ayant eu une formation sur les traitements de l'hépatite C et par quels moyens, un pharmacien peut avoir eu des formations via plusieurs moyens.

Plus de la moitié, 54% (40/74), des pharmaciens n'ont pas eu de formation sur les traitements contre le virus de l'hépatite C. Pour ceux qui en ont bénéficié, il s'agit principalement de formations universitaires.

Le tableau XVII et la figure 18, reprennent les réponses à la question « Aimeriez-vous des informations sur les traitements contre l'hépatite C ? ».

Tableau XVII : Nombre de pharmacies souhaitant de la formation ou des informations concernant les traitements contre l'hépatite C, si réponse « oui », le pharmacien peut choisir par quel(s) moyen(s) (réponse à choix multiple)

Souhait d'informations		Nombre de pharmaciens
Oui	par une brochure	28
	par document informatique	27
	dans le cadre d'une formation continue (UTIP)	12
	par e-learning	19
Non		12

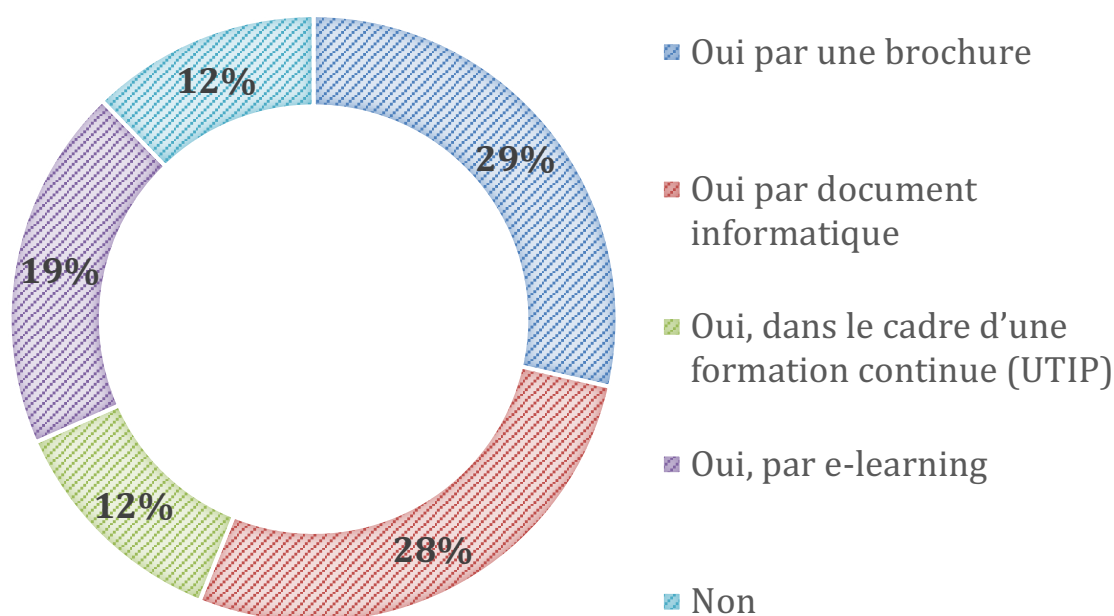


Figure 18 : Représentation graphique (en pourcentage) des souhaits en formation et informations des professionnels exerçant en officine, si réponse « oui », le pharmacien peut choisir par quel(s) moyen(s) (réponse à choix multiple)

Environ 16% des pharmaciens (12/74) ayant répondu à l'enquête ne souhaitent pas avoir d'informations supplémentaires sur les traitements contre le virus de l'hépatite C. Sur les 12 ayant répondu « non », 10 n'ont jamais eu de patient concerné par ces traitements. Toutes les sources d'informations proposées ont fait l'objet de réponses, mais les plus fréquentes sont : « par brochure » (29%) et « par document informatique » (28%).

Le tableau XVIII et la figure 19 reprennent les réponses figurant à la dernière question fermée de l'enquête, relative à la nécessité d'être informés et formés sur ces traitements pour être en mesure de les dispenser.

Tableau XVIII : La place de la connaissance des traitements pour les pharmaciens dans la prise en charge des patients

Meilleure prise en charge avec connaissance des traitements		Nombre de pharmaciens
Oui	c'est indispensable	67
	mais ce n'est pas indispensable	6
Non		1

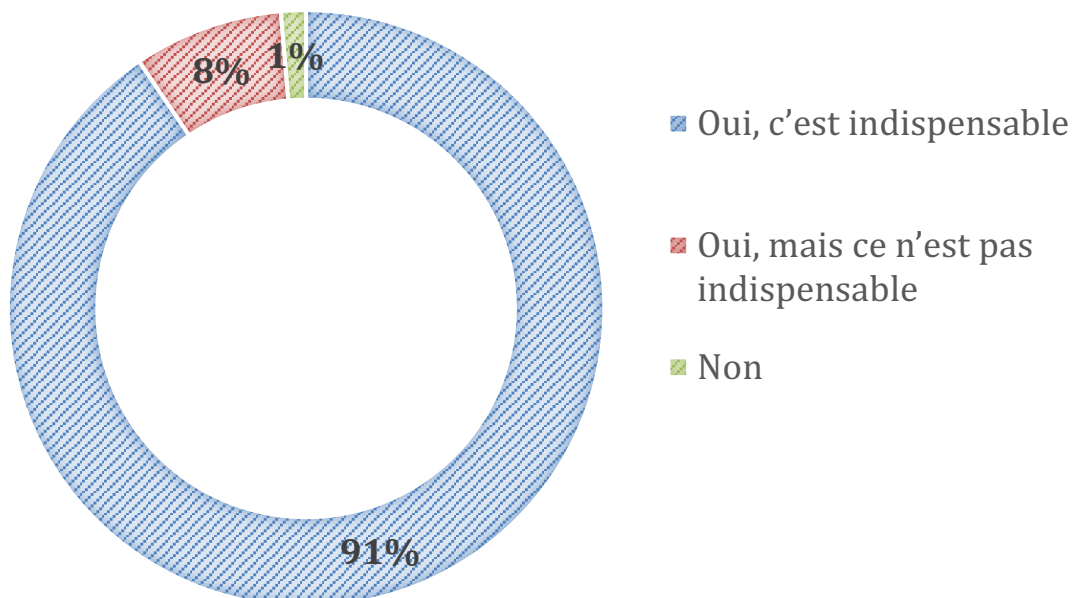


Figure 19 : Représentation graphique (en pourcentage) du nombre de pharmaciens pensant que la connaissance du traitement par le professionnel permet une meilleure prise en charge du patient

91% des pharmaciens pensent que les connaissances du traitement par le pharmacien sont un élément indispensable pour une meilleure prise en charge du patient.

La dernière question était une question ouverte : « avez-vous des besoins particuliers en ce qui concerne les traitements contre l'hépatite C ? ». Les réponses peuvent être classés en 3 groupes représentés dans le tableau XIX.

Tableau XIX : Différents besoins et remarques des pharmaciens concernant les traitements de l'hépatite C

Besoins/Remarques	Nombre de pharmaciens
Demande de formations ou d'informations	14
Prix : frein à la délivrance	1
Pas de patient : ne se sentent pas concernés	2

Les pharmaciens intéressés par des informations sur les traitements de l'Hépatite C ou des formations veulent réactualiser leurs connaissances avant tout pour améliorer la délivrance et la prise en charge des patients. Parmi eux plusieurs souhaitent mieux connaître les effets indésirables, les modalités de prises des médicaments ainsi que les conseils associés.

3.4. Discussion

Le taux de réponse à l'enquête assez faible, 39 %, peut s'expliquer pour différentes raisons :

- La crise sanitaire : le questionnaire a été envoyé lors de la première vague du Covid 19, le pharmacien préoccupé par d'autres missions n'a pas eu le temps de répondre.
- La dématérialisation des documents : depuis quelques temps le pharmacien reçoit de plus en plus de courriels, il est donc difficile de tout traiter.
- L'absence de communication : lorsque j'ai contacté les pharmacies, la personne m'ayant communiqué l'adresse électronique, n'est pas forcément celle qui traite les e-mails, ainsi celle-ci n'a pas été sensibilisée à l'enquête envoyée.
- Un grand nombre de sollicitations pour des enquêtes diverses et variées

En Auvergne – Rhône-Alpes, en 2019, 7636 personnes ayant une hépatite C bénéficient d'une ALD. (78) Entre 2014 et 2015, il est estimé que 10 habitants de la région Auvergne pour 100 000 habitants de cette même région, ont initié un traitement par AAD de deuxième génération.(79) A cette période, les traitements n'étaient pas délivrés en officine, mais uniquement dans le cadre d'une rétrocession hospitalière. En associant ces données au nombre d'habitants total (80) et au nombre de pharmacies en Auvergne(81), environ 27% des pharmacies auraient délivré un traitement contre le VHC. Dans nos résultats d'étude, sur deux ans (2018 début de délivrance en ville et 2020 résultat de l'enquête) 38% des pharmacies interrogées ont eu au moins 1 patient traité contre une hépatite C. Le pourcentage de pharmacies ayant délivré un traitement sur deux ans peut sembler faible, mais certaines pharmacies ont délivré le traitement pour plusieurs patients (maximum 4) et les traitements contre l'hépatite C font partie des médicaments dits « en double circuit ». À la suite de la prescription médicale lors du diagnostic de l'hépatite C, certains patients préfèrent aller chercher leur médicament en pharmacie d'officine mais d'autres choisissent de se procurer le traitement à la pharmacie hospitalière dans le cadre d'une rétrocession, essentiellement pour des raisons de confidentialité et de disponibilité du médicament. (82)

Pour limiter le nombre de questions, certaines informations qui auraient pu être intéressantes n'ont pas été demandées : âge du pharmacien, typologie de la clientèle (rurale, urbaine) ...

A l'issue des résultats on note un réel besoin en informations et formations des pharmaciens en ce qui concerne les traitements contre le VHC. En effet 46% (35/74) des pharmaciens ne connaissent pas les thérapeutiques parmi eux 20% (7/34) ne souhaitent pas avoir d'informations supplémentaires sur les thérapeutiques. 84% des pharmaciens souhaitent être formés et/ou informés sous différents formats (brochure, document informatique, e-learning et UTIP).

Parmi les personnes ne souhaitant pas avoir d'information, 83% (10/12) n'ont jamais eu à délivrer de traitement contre l'hépatite C, 2 d'entre eux expliquent d'ailleurs ne pas vouloir d'information car ils n'ont « pas de patients concernés ». Ces pharmaciens ressentiront peut-être ultérieurement ce besoin de formation face à un patient traité par ces thérapeutiques antivirales.

On note que les pharmaciens sont dans l'ensemble demandeurs d'informations afin d'accompagner au mieux les patients atteints par cette pathologie. Un document sous forme de brochure, informatique ou papier, pourrait satisfaire plus de la moitié des pharmaciens ayant participé à l'enquête. En effet plus de 72% (49/62) seraient intéressés pour obtenir ces informations sous forme informatisée et/ou sous forme de brochure. Le document pourrait reprendre les principaux traitements utilisés lors de l'infection au VHC, préciser les modalités de prescription et de délivrance ainsi que les principaux effets indésirables, contre-indications et interactions des quatre principales spécialités disponibles en officine de ville : MAVIRET[®], EPCLUSA[®], HARVONI[®] et ZEPATIER[®]. Des fiches pour les professionnels sont disponibles sur internet, elles datent de 2017, celles-ci pourraient être reprises et mises à jour. (83)(84)(85)(86)

Le fait de détenir une meilleure connaissance des traitements (efficacité, durée de traitement), permettrait peut-être au pharmacien d'être moins réticent et plus confiant lors de la délivrance du médicament. Des fiches patients sont disponibles sur internet, elles peuvent aussi permettre au pharmacien d'accompagner le patient avec une information simple et synthétique.(87) (88)

Une des craintes soulevées lors de l'enquête est le prix de ces produits, il est un réel frein à la délivrance pour certains pharmaciens. La pharmacie doit disposer de la trésorerie afin de pouvoir faire l'avance du produit. On peut conseiller aux pharmaciens de ne commander le traitement qu'en présence d'une ordonnance et d'effectuer dans l'immédiat la tarification. Pour le renouvellement, le patient peut venir avec son ordonnance pour commander le traitement. Le rappel par le pharmacien au moment du renouvellement peut être intéressant mais il est souvent peu effectué car chronophage.

Dans le cadre de la simplification du parcours de soins des patients atteints d'hépatite C non compliquée, depuis le 20 mai 2019 (65), la prescription de 2 traitements antiviraux à action directe, Maviret[®] et Eplusa[®] est possible par tout médecin. Ces médicaments sont disponibles dans les officines de ville afin de répondre au le Plan priorité prévention 2018-2022, dont l'un des objectifs est l'éradication du virus de l'hépatite C en France d'ici 2025. Dans ce parcours de soins simplifié, la prise du traitement est de 8 semaines donc de deux mois uniquement et facilite l'adhésion du patient à son traitement ainsi que la commande de ces médicaments onéreux pour les pharmaciens d'officine. Dans ce dispositif, les

pharmaciens officinaux ont un rôle primordial à jouer, concernant notamment, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses mais aussi l'éducation du patient et son adhésion au traitement. (89)

Lors de l'enquête certains résultats interpellent, en effet 62 % des pharmaciens interrogés n'ont jamais accueilli de patients en cours de traitement ou traité contre le VHC, alors que 52% disent ne jamais avoir délivré de traitement. Cette différence peut avoir plusieurs explications, soit une mauvaise compréhension des questions, soit les pharmaciens ayant répondu à l'enquête n'ont peut-être pas de patients dans leur pharmacie actuelle, mais ont déjà délivré des traitements contre le VHC dans une autre officine.

Certains ont aussi répondu avoir des patients traités ou en cours de traitement, mais n'ont jamais délivré de médicament anti-hépatite C. Les explications sont sensiblement les mêmes : soit une mauvaise compréhension des questions, soit une délivrance effectuée par un de leurs collègues.

Si les pharmaciens veulent pleinement remplir leur rôle d'acteur de santé, une formation sur l'hépatite C et les nouveaux traitements devrait être recommandée via le Développement Professionnel Continu (DPC).

Conclusion

La mise sur le marché des nouveaux AAD a considérablement amélioré la prise en charge des patients atteints de l'hépatite C. Ces sont des traitements permettant une RVS à plus de 90% avec peu d'effets indésirables et une courte durée de traitement.

Depuis 2018 les pharmaciens d'officine sont plus encore acteurs dans la prise en charge de ces patients. En France, on estime qu'il reste 75 000 personnes à dépister et 110 000 personnes à traiter. Tous les acteurs de santé doivent se mobiliser pour atteindre cet objectif ambitieux et lever les derniers obstacles. Les pharmaciens d'officine ont également un rôle qu'il reste à définir dans la délivrance des traitements, l'information et le conseil.

Ce sont des professionnels de santé facile d'accès, disponibles et ils peuvent accompagner le patient au quotidien. Avec l'évolution rapide des traitements, le pharmacien doit actualiser ses connaissances en permanence. Notre enquête montre l'intérêt des professionnels pour ces thérapeutiques antivirales, leurs souhaits pour la majorité d'entre eux est d'approfondir leurs connaissances afin d'accompagner au mieux les patients porteurs d'hépatite C. Ils sont donc demandeurs de documentations afin de faciliter la délivrance des traitements. Avant même la délivrance des médicaments le pharmacien peut communiquer sur le VHC, comment limiter la transmission, comment se faire dépister ...

La pandémie actuelle est un frein à la prise en charge des patients atteint d'hépatite C, en effet la communication et l'accès au dépistage sont diminués, l'accès au soin est devenu plus compliqué. Tout cela entraîne un retard de prise en charge et une diminution de la prescription des AAD. (90)(91)

Selon une étude basée sur des données de 2019, seuls 18 pays sont en voie d'éradiquer le VHC avant 2050, parmi eux 11 pourraient le prétendre avant 2030.(92) La situation actuelle va peut-être retarder l'objectif d'éradication du VHC dans le monde.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,
Christiane FORESTIER

Le président du jury,
Marie-Ange CIVIALE

Bibliographie

1. Principaux repères sur l'hépatite C [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/press-release/>
3. WHO. Près de 3 millions de personnes ont accès aux moyens de guérir l'hépatite C [Internet]. 2019 [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/31-10-2017-close-to-3-million-people-access-hepatitis-c-cure>
4. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cité 2 févr 2022]. 84 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273174>
5. Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911891/fr/hepatite-c-prise-en-charge-simplifiee-chez-l-adulte
6. Hépatite C [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite>
7. Pawlotsky J-M, Dhumeaux D. Hépatite C. E.D.K.
8. Marcellin P, Asselah T. Hépatites Virales. In: DOIN. 2008. (Progrès en hépatogastroentérologie).
9. Le Guillou-Guillemette H, Apaire-Marchais V. Virus de l'hépatite C, aspects virologiques. *Actual Pharm.* janv 2019;58(582):23-6.
10. Chevaliez S. Virus de l'hépatite C. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessbioemb-67464* [Internet]. 7 mai 2015 [cité 12 févr 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/973958/resultatrecherche/8>
11. PetruzzIELLO A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7824.
12. Semenova T, Nemoz B, Thibault V, Lagathu G, Duverlie G, Brochot E, et al. Hepatitis C subtype distribution in chronically infected patients with mild liver fibrosis in France: the GEMHEP study. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e234.
13. Données sur la prise en charge de l'hépatite chronique C [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/donnees-sur-la-prise-en-charge-de-l-hepatite-chronique-c>
14. Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect.* oct 2016;22(10):826-32.
15. Fouchard-Hubert I. L'hépatite C, un enjeu majeur de santé publique. *Actual Pharm.* janv 2019;58(582):20-2.
16. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* sept 2005;5(9):558-67.
17. Paintsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of Hepatitis C Virus in Syringes: Implication for Transmission among Injection Drug Users. *J Infect Dis.* oct 2010;202(7):984-90.

18. Don de sang [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: /don-de-sang
19. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Transmission of hepatitis C virus infection in hemodialysis: Current concepts. *Int J Artif Organs*. déc 2008;31(12):1004-16.
20. Que faire en cas d'AES – GERES [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.geres.org/que-faire-en-cas-daes/>
21. Urbanus AT, van den Hoek A, Boonstra A, van Houdt R, de Bruijn LJ, Heijman T, et al. People with Multiple Tattoos and/or Piercings Are Not at Increased Risk for HBV or HCV in The Netherlands. Paul RE, éditeur. *PLoS ONE*. 14 sept 2011;6(9):e24736.
22. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: The HCV partners study. *Hepatology*. mars 2013;57(3):881-9.
23. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *The Lancet*. oct 2019;394(10207):1451-66.
24. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C [Internet]. 2014 [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: <http://sbiproxy.uqac.ca/login?url=http://international.scholarvox.com/book/88820891>
25. Paez Jimenez A, Sharaf Eldin N, Rimlinger F, El-Daly M, El-Hariri H, El-Hoseiny M, et al. HCV iatrogenic and intrafamilial transmission in Greater Cairo, Egypt. *Gut*. 1 nov 2010;59(11):1554-60.
26. Dalibon P. Diagnostic et clinique de l'hépatite C. *Actual Pharm*. janv 2016;55(552):21-4.
27. evaluation economique evaluation des strategies de depistage des personnes infectees par le vhc volet 1.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/evaluation_economique_evaluation_des_strategies_de_depistage_des_personnes_infectees_par_le_vhc_volet_1.pdf
28. Halfon P, Ouzan D, Cattan L, Cacoub P. Les outils du diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Presse Médicale*. avr 2004;33(8):538-41.
29. HAS. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. 2013;106.
30. Dépister l'hépatite C [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-c/depistage>
31. Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 1er août 2016 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en milieu médico-social ou associatif [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032967651/>
32. Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C, en France [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>
33. Miaillhes P, Trépo C. L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite c. *Médecine Mal Infect*. mars 2000;30:S8-13.
34. ZEITOUN J, CHRYSSOSTALIS A, LEFEVRE J. Hépatites virales. In: *Hépatologie-gastrologie-enterologie-chirurgie viscérale*. VG editions;
35. Doffoël M, Vetter D. Virus de l'hépatite C et sa pathologie. Éducation du patient. *Médecine Mal Infect*. mars 2000;30:S58-61.

36. Ariane Mallat BH, Christophe Bureau CH, Victor de Lédighen HF, Georges-Philippe Pageaux A-JR, Dominique Salmon AT, Pascale Trimoulet. Recommandations pour l'élimination de l'infection par le VHC en France. 2019.
37. ZEITOUN J, CHRYSSOSTALIS A, LEFEVRE J. Cirrhose non compliquée. In: Hépatologie-gastrologie-enterologie-chirurgie viscérale. VG edition;
38. Bedossa P. Fibrose hépatique : physiopathologie, diagnostic, pronostic. 2021;10.
39. Ponction-biopsie hépatique : techniques, incidents, accidents. 2021;11.
40. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diagnostic_cirrhose_-_recommandations.pdf
41. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose/cirrhose hépatique [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/document_avis_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf
42. Halfon P, Bourlière M, Pénaranda G, Cacoub P. Les marqueurs sanguins non invasifs de fibrose hépatique au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C. *Rev Médecine Interne*. oct 2006;27(10):751-61.
43. Guéchet J. Scores d'évaluation biologique de la fibrose hépatique. *Biol Médicale*. 2021;9.
44. Vergniol J, de Ledinghen V. Diagnostic non invasif de la fibrose hépatique : modalités pratiques d'utilisation des marqueurs sanguins et du FibroScan. *Gastroentérologie Clin Biol*. avr 2009;33(4):334-44.
45. Dib N, Sawadogo A, Oberti F, Calès P. Hypertension portale : Physiopathologie, diagnostic et étiologies. *EMC - Hépatologie*. janv 2012;7(1):1-8.
46. Cirrhose et complications. :30.
47. Buffet C. Prise en charge et surveillance de la cirrhose. *EMC - Hépatologie*. janv 2010;5(3):1-10.
48. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
49. Asselah T, Boyer N, Marcellin P. Traitement de l'hépatite C. 2022;10.
50. Marcellin P. La bithérapie interféron-ribavirine comme traitement de référence de l'hépatite chronique C. :1.
51. Zarski JP, Leroy V, Hilleret MN. Tolérance et adhérence au traitement de l'hépatite C. *Antibiotiques*. déc 2007;9(4):221-5.
52. Place des interférons dans le traitement des infections par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/showarticlefile/33007/main.pdf>
53. Alric L, Cacoub P. Nouvelles perspectives dans le traitement de l'hépatite virale C : l'interféron alpha pégylé. *Rev Médecine Interne*. oct 2001;22(10):922-5.
54. Ouzan D. Traitement de l'hépatite chronique virale C par trithérapie. *Presse Médicale*. juin 2013;42(6):977-82.
55. Chevaliez S, Hézode C, Pawlotsky J-M. Stratégies antivirales dans l'hépatite chronique C. *J Anti-Infect*. juin 2012;14(2):78-88.
56. Pol S, Corouge M. Treatment of hepatitis C: Perspectives. *Médecine Mal Infect*. oct 2014;44(10):449-54.
57. Résumé des caractéristiques du produit : Maviret [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/health/documents/community->

- register/2021/20210621151844/anx_151844_fr.pdf
58. Résumé des caractéristiques du produit : epclusa [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_fr.pdf
59. Résumé des caractéristiques du produit : Harvoni [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_fr.pdf
60. Résumé des caractéristiques du produit: Zépatier [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_fr.pdf
61. Vosevi RCP.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152764/anx_152764_fr.pdf
62. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* août 2018;69(2):461-511.
63. Onofrio FQ, Cooper C, Borgia SM, Vachon M-L, Ramji A, Lilly LB, et al. Salvage Therapy with Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in DAA-experienced Patients: Results from a Prospective Canadian Registry. *Clin Infect Dis.* 1 juin 2021;72(11):e799-805.
64. dossier_de_presse_priorite_prevention.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180326-dossier_de_presse_priorite_prevention.pdf?TSPD_101_R0=087dc22938ab200036c93da2b7f0d1c68db82efd3721390697602c7926bee725672a15161429de130836cb88c314300018a61315bb2033c1188f3e481c332bfc8f560cbf0e4c7177181e9ae8bbb38c40d6a6d909c2d33f386c2faccd7cf8f70a
65. ministère des solidarités et de la santé. Simplification de l'accès au traitement contre l'hépatite C chronique [Internet]. 2019 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/190520_-_cp_-_la_france_est_engage_dans_la_lutte_contre_l_hepatite.pdf
66. Le journal officiel 30 juin 2019.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/lpirthYi-ioIHQmacZtyV34uHRVjXIEYRGDfMtYc0x8=/JOE_TEXTE
67. Liverpool HEP Interactions [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>
68. CT-16443_VOSEVI_PIC_INS_Avis2_CT16443.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16443_VOSEVI_PIC_INS_Avis2_CT16443.pdf
69. Alaei M, Negro F. Hepatitis C virus and glucose and lipid metabolism. *Diabetes Metab.* déc 2008;34(6):692-700.
70. Teixeira-Clerc F. Effets hépatiques de l'alcool. *Cah Nutr Diététique.* avr 2015;50(2):94-102.
71. Poynard T, Mathurin P, Lai C-L, Guyader D, Poupon R, Tainturier M-H, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol.* mars 2003;38(3):257-65.
72. Outils de rdrd 2020 [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/outils_de_rdrd_2020.pdf
73. Law JLM, Chen C, Wong J, Hockman D, Santer DM, Frey SE, et al. A Hepatitis C Virus (HCV) Vaccine Comprising Envelope Glycoproteins gpE1/gpE2 Derived from a

- Single Isolate Elicits Broad Cross-Genotype Neutralizing Antibodies in Humans. Bourgeois C, éditeur. PLoS ONE. 19 mars 2013;8(3):e59776.
74. Bailey JR, Barnes E, Cox AL. Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development. *Gastroenterology*. janv 2019;156(2):418-30.
75. Roingeard P. Vaccin contre l'hépatite C : intérêt et stratégies utilisées pour les candidats vaccins. *Bull Académie Natl Médecine*. mars 2021;205(3):239-45.
76. Afify S, Eysa B, Hamid FA, Abo-Elazm OM, Edris MA, Maher R, et al. Survival and outcomes for co-infection of chronic hepatitis C with and without cirrhosis and COVID-19: A multicenter retrospective study. *World J Gastroenterol*. 14 nov 2021;27(42):7362-75.
77. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol*. nov 2020;73(5):1063-71.
78. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-493957,6063863,1904117,946581&c=indicator&i=hepc_ald.ald_vhc&s=2019&selcodgeo=84&t=a01&view=map1
79. Nombre de personnes ayant initié un traitement contre le VHC par antiviraux à action directe de seconde génération par département, (/100 000 habitants) France, 2015 [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/box/dossier-thematique/hepatite/Carte_Traitement_VHC_2015.html
80. Près de 8 millions d'habitants - Insee Flash Auvergne-Rhône-Alpes - 82 [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5006465>
81. Données départementales - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-departementales-Officine/Donnees-departementales>
82. Article R5126-102 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597203/
83. harvoni-pds-1-.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/17412/harvoni-pds-1-.pdf>
84. zepatier-pds-1-.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/17401/zepatier-pds-1-.pdf>
85. maviret-fiche-professionnels.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/19331/maviret-fiche-professionnels.pdf>
86. epclusa-pds.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/17411/epclusa-pds.pdf>
87. maviret-fiche-patients.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/19332/maviret-fiche-patients.pdf>
88. ZEPATIER.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2019/11/ZEPATIER.pdf>
89. Sebhatu P, Martin MT. Genotype 1 hepatitis C virus and the pharmacist's role in treatment. *Am J Health Syst Pharm*. 1 juin 2016;73(11):764-74.
90. Shakeri A, Konstantelos N, Chu C, Antoniou T, Feld J, Suda KJ, et al. Global

Utilization Trends of Direct Acting Antivirals (DAAs) during the COVID-19 Pandemic: A Time Series Analysis. *Viruses*. 7 juill 2021;13(7):1314.

91. Konstantelos N, Shakeri A, McCormack D, Feld JJ, Gomes T, Tadrous M. Impact of COVID-19 on Prescribing Trends of Direct-Acting Antivirals for the Treatment of Hepatitis C in Ontario, Canada. *Am J Gastroenterol*. août 2021;116(8):1738-40.

92. Sowah L, Chiou C. Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Viral Hepatitis Elimination: What Is the Price? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1 août 2021;37(8):585-8.

Annexes

Annexe I : Principales interactions médicamenteuses des traitements contre le VHC

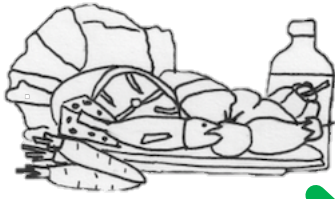
	Maviret	Epclusa	Harvoni	Zepatier	Vesovi
Antiacide		Respecter 4 heures d'intervalle entre les deux	Respecter 4 heures d'intervalle entre les deux		Respecter 4 heures d'intervalle entre les deux
AntiH2					
IPP					
Amiodarone					
Digoxine					
Pradaxa® (dabigatran)					
Phénytoïne					
Phénobarbital					
Carbamazépine					
Oxcarbazépine					
Rifampicine					
Ansapine® (rifabutine)					
Ketoconazole					
Efavirenz					
Atazanavir					
Lopinavir					
Ritonavir					
Intelence® (etravirine)					
Rosuvastatine	max 5mg	max 10mg		max 10mg	
Autres statines	Atorvastatine et simvastatine Pravastatine : max 20mg			Atorvastatine et simvastatine : max 20mg	Atorvastatine : max 20mg
Ciclosporine					
Ethinylestradiol					
Modafinil					
Millepertuis					
AVK	Surveillance INR				
Co-administration contre indiquée			Co-administration déconseillée/non recommandée		

Fiche réalisée à partir du résumé caractéristique produit.

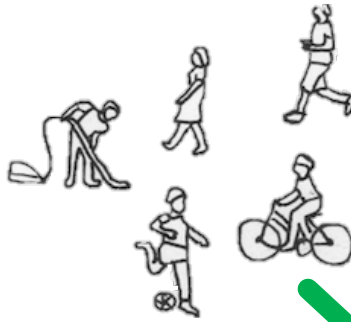
Pour toutes autres interactions et proposition d'alternatives se rendre sur le site :

hep-druginteractions.org

Annexe II : Comment vivre avec mon traitement contre
l'hépatite C
How to live with my hepatitis C medication



Alimentation
saine
Healthy food



Activité physique
Physical activity



Alcool
Alcohol



Se reposer
To rest



Traitement tous les jours et à
heure régulière
Medication every day and at
regular time



Partage d'objet de toilette
Toilet item sharing



Vaccination

Tampon de la pharmacie

Annexe III : questionnaire 1/2

Je suis étudiante en 5^{ème} année de pharmacie, je vous contacte dans le cadre de ma thèse sur les traitements contre l'hépatite C. En France l'objectif est d'éliminer le virus de l'hépatite C à l'horizon 2025. Je me permets donc de vous envoyer ce questionnaire afin d'améliorer la prise en charge des patients traités et d'évaluer les besoins des pharmaciens d'officine.

Je vous remercie par avance du temps que vous voudrez bien m'accorder.

Localisation de l'officine :

Au sein de votre officine combien de patients traités ou en cours de traitement contre l'hépatite C avez-vous accueilli ?

0

Moins de 5

Entre 5 et 10

Plus de 10

Quel(s) traitement(s) contre l'hépatite C connaissez-vous ?

EPCLUSA® sofosbuvir/velpatasvir

MAVIRET® glécaprévir/pibrentasvir

HARVONI® sofosbuvir/ledipasvir

ZEPATIER® elbasvir/grazoprévir

Autre

Aucun

Quel(s) traitement(s) avez-vous déjà délivré ?

EPCLUSA® sofosbuvir/velpatasvir

MAVIRET® glécaprévir/pibrentasvir

HARVONI® sofosbuvir/ledipasvir

ZEPATIER® elbasvir/grazoprévir

Autre

Aucun

Annexe III : questionnaire 2/2

Avez-vous déjà redirigé une délivrance d'un traitement contre l'hépatite C vers un service hospitalier de rétrocession ?

Oui

Non

Avez-vous eu des informations sur les traitements contre l'hépatite C ?

Oui, par un laboratoire pharmaceutique

Oui, par un professionnel de santé (pharmacien, médecin)

Oui à l'université

Oui, grâce à des recherches personnelles

Non

Avez-vous eu des formations sur les traitements contre l'hépatite C ?

Oui, par un laboratoire pharmaceutique

Oui à l'université

Oui, par professionnel de santé (pharmacien, médecin)

Oui, dans le cadre d'une formation continue (UTIP)

Non

Aimeriez-vous des informations sur les traitements contre l'hépatite C ?

Oui par une brochure

Oui par document informatique

Oui, dans le cadre d'une formation continue (UTIP)

Oui, par e-learning

Non

Pensez-vous que les informations et/ou les formations du pharmacien sont importantes pour une meilleure prise en charge du patient ?

Oui, c'est indispensable

Oui, mais ce n'est pas indispensable

Non

Avez-vous des besoins particuliers en ce qui concerne les traitements contre l'hépatite C ?

Annexe IV : réponses à l'enquête 1/2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
	42600 Bou463660	SA AN03380	LIUN63100	CIER03230	LUS43000	AIER03000	AVE03400	72415110	LAR651630	SAM03700	BEIL15000	AUT43000	LEP43000	POI43000	MAR1500	AUT42110	FEU63000	CIER63430	POH63100	CIER03600	COM15290	ROJ03400	TRE03000	MOU03100	MOU
1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Localisation																								
	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	5	5 à 10																							
	ECLUSA* sofobuvir/Velpatavir																								
	2																								
	MAMRET* élicaprevir/abimatavir																								
	HARONI* sofobuvir/Velpatavir																								
	ZEPATIER* elbasvir/grazoprevir																								
	Autre																								
	Aucun																								
	3																								
	ECLUSA* sofobuvir/Velpatavir																								
	MAMRET* élicaprevir/abimatavir																								
	HARONI* sofobuvir/Velpatavir																								
	ZEPATIER* elbasvir/grazoprevir																								
	Autre																								
	Aucun																								
	Oui																								
	4																								
	Oui, par un laboratoire pharmaceutique																								
	Oui, par un professionnel de santé (pharmacien, médecin)																								
	Où? Université																								
	Où? Lieu de travail																								
	Où? Autre																								
	Non																								
	5																								
	Où? Lieu de travail																								
	Où? Université																								
	Où? Autre																								
	Non																								
	6																								
	Où? Université																								
	Où? Lieu de travail																								
	Où? Autre																								
	Non																								
	7																								
	Où? Université																								
	Où? Lieu de travail																								
	Où? Autre																								
	Non																								
	8																								
	Où? C'est indigestible																								
	Où? Mais ce n'est pas indispensable																								
	Non																								
	9																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								
	meurt connaître les traitements en vue d'une																								
	les éella nde: Peu de formation DPC disponible sur ce genre de sujet ou au près: Domet																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								
	meurt connaître les traitements en vue d'une																								
	les éella nde: Peu de formation DPC disponible sur ce genre de sujet ou au près: Domet																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								
	meurt connaître les traitements en vue d'une																								
	les éella nde: Peu de formation DPC disponible sur ce genre de sujet ou au près: Domet																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								
	meurt connaître les traitements en vue d'une																								
	les éella nde: Peu de formation DPC disponible sur ce genre de sujet ou au près: Domet																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								
	meurt connaître les traitements en vue d'une																								
	les éella nde: Peu de formation DPC disponible sur ce genre de sujet ou au près: Domet																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								
	meurt connaître les traitements en vue d'une																								
	les éella nde: Peu de formation DPC disponible sur ce genre de sujet ou au près: Domet																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								
	meurt connaître les traitements en vue d'une																								
	les éella nde: Peu de formation DPC disponible sur ce genre de sujet ou au près: Domet																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								
	meurt connaître les traitements en vue d'une																								
	les éella nde: Peu de formation DPC disponible sur ce genre de sujet ou au près: Domet																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								
	meurt connaître les traitements en vue d'une																								
	les éella nde: Peu de formation DPC disponible sur ce genre de sujet ou au près: Domet																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								
	meurt connaître les traitements en vue d'une																								
	les éella nde: Peu de formation DPC disponible sur ce genre de sujet ou au près: Domet																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								
	meurt connaître les traitements en vue d'une																								
	les éella nde: Peu de formation DPC disponible sur ce genre de sujet ou au près: Domet																								
	Où? Étre formé sur les conditions de prescription pour qu'il																								

Annexe IV : réponses à l'enquête 2/2

	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	
	15250	Shin63140	Chin63800	Cou63111	Dal63200	Nic63830	Non63000	Cler63270	Jum03100	Mon63430	Poi63530	Env63200	Smn63700	Si63410	Smn63100	Cler63100	Spri43000	Lam03800	Gem63170	Aul64330	Rec63750	Mis63100	Cler63400	Chem61000		
1	Ou	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	46	
	ES_3_10																								26	
	SS																								0	
	EPLUSA* *ofobaw/Aspataw*																								13	
	MAVIBET * gkagpnev/ghentaw*																								26	
	HARONI * zotobaw/Aspataw*																								5	
	ZEPATLEN * elbaw/ghaspaw*																								9	
	Autre																								34	
	Autre																								8	
	EPLUSA* *ofobaw/Aspataw*																								21	
	MAVIBET * gkagpnev/ghentaw*																								0	
	HARONI * zotobaw/Aspataw*																								79	
	ZEPATLEN * elbaw/ghaspaw*																								0	
	Autre																								9	
	Autre																								41	
4	Oui	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9	
	Non	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	41
	Ou par un laboratoire pharmaceutique																									1
	Ou par un professionnel de santé (pharmacien, médecin)																									1
	Ou dans le cadre d'une formation continue (UTIP)																									73
	Ou par un laboratoire pharmaceutique																									19
	Ou par un professionnel de santé (pharmacien, médecin)																									2
	Ou dans le cadre d'une formation continue (UTIP)																									26
	Ou par une brochure																									12
	Ou par document informatique																									2
	Ou dans le cadre d'une formation continue (UTIP)																									28
	Ou par e-mailing																									27
	Ou c'est indigestible																									12
	Oui, mais ce n'est pas indigestible																									13
8	Non	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	67	
	Oui	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	
	Normaux de la délivrance																									1
	Normaux de actualisation de connaissances																									1
	Normaux de actualisation de connaissances																									1
	Plus d'informations sur le conseil des brochures synthétiques sur les traitements disponibles																									1
	Plus d'informations sur le conseil des brochures synthétiques sur les traitements disponibles																									1
9	Non	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	
	Oui	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	74

Serment de Galien



*En présence des Maîtres de cette
Faculté et de mes Condisciples,*

je promets et je jure :

D'être fidèle dans l'exercice de la Pharmacie
aux lois de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

d'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt
de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité
et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état
pour corrompre les mœurs et favoriser les 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.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes
de mon art et de rester digne de leurs enseignements.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



Résumé

La lutte contre les hépatites virales est mondiale, l'OMS a pour objectif d'éradiquer l'hépatite C dans le monde d'ici 2030, la France s'est fixée comme objectif d'élimination l'horizon 2025.

Depuis la découverte du virus en 1989, les thérapeutiques n'ont cessé d'évoluer, pour aboutir à des traitements permettant une guérison à plus de 90%. Ces derniers entraînent peu d'effets indésirables et sont moins à risque d'interactions que les premières molécules mises sur le marché.

Pour atteindre l'objectif fixé il a fallu simplifier le parcours de prise en charge et ouvrir ces thérapeutiques à la médecine de ville, c'est pourquoi depuis 2018 ces molécules peuvent être délivrées dans les officines et certains traitements peuvent être prescrits par des médecins généralistes.

Le pharmacien d'officine est donc devenu un des acteurs principaux dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C. Il peut les accompagner et les orienter à tous les stades de la pathologie, lors du diagnostic, durant la période de traitement et même après pour éviter les réinfections.

Une enquête, sur les connaissances et le besoin en formation, a été menée auprès de pharmaciens d'officine de la région Auvergne Rhône-Alpes. Il en ressort que les traitements de l'hépatite C sont encore peu connus, puisque ce sont des traitements récents, donc non étudiés, pour certains professionnels, lors du cursus universitaire.

Les pharmaciens interrogés sont conscients que la connaissance des thérapeutiques est essentielle pour une bonne prise en charge du patient, ils sont donc demandeurs de documentations et de formations sur l'hépatites C et de ses traitements.

Mots-clés

Hépatite C - Thérapeutique - Antiviraux à action directe - Pharmaciens d'officine - Accompagnement.