République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Yahia Farés de Médéa



Faculté des Sciences

Département des sciences de la nature et de la vie

Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention le Diplôme de Master en Immunologie et maladies infectieuses

Thème

Evaluation de la thérapie antivirale chez les personnes Infectées par l'hépatite C à l'EPH Médéa (étude rétrospective)

Présenté par :

- ✓ **Melle : Khedim Roumaissa**
- ✓ **Melle : Cherchour Khadidja**

Encadré par :

Encadreur : Zebari Karim

Co-Encadreur : Nasri Riad

Année universitaire : 2021/2022

Remerciements :

Grace à dieu le tout puissent, ce travail à peut être terminé.

Nous tenons à remercie tout d'abord notre encadreur Dr. ZEBARI KARIM (Assistant Spécialiste en pharmacie galénique) pour avoir accepté de diriger ce travail, pour sa disponibilité malgré un horaire plus que chargé, et surtout pour m'avoir transmis sa grande passion pour la recherche, dont je me souviendrai le plus.

On remercie également notre Co-encadreur NASRI RIAD (maitre-assistant en immunologie) pour ses conseils aide qu'il n'a cessé d'apporter tout au long de ce travail.

Nous tenons tout particulièrement à remercier :

- Dr. GUESSOUM NASSIMA (assistante en gastroentérologie)
- Mr. AOUFI SADIK (cadre de santé)
- Mr. MADANI ABD EL KADER (cadre de santé)
- Dr. REGUIG (neurologue)
- Mme. KARMEZLI FAIROUZ (hygiéniste, SEMEP)
- Dr. ZERGA ABD EL MAJID (assistant en gastroentérologie)
- Mme. LADZAR HADJER (biologiste, CTS)
- Mme. BELHENICHE ZAKI (infirmier)
- DR. MAHFOUD (maitre-assistant en microbiologie, CHU Blida)
- DR Melzi Farida (Medecin généraliste, EPH Medea)
- Mr Bachene Mohammed (MCA) et Mme Abes Rachida (MCA).

Pour avoir partagé leurs compétences avec nous.

On remerciant tous les professeurs de l'SNV pour tout ce qu'il nous enseignés.

MERCI A VOUS



Dédicace :

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

Une chance m'a été offerte aujourd'hui pour vous parler des personnes qui sont chers et à qui je leurs doit tout, avec cette dédicace j'espère pouvoir leurs exprimer toutes mes remerciements et ma profonde gratitude.

Tout d'abord je commence par mes très chers parents (A et Ch) : qui m'avoir permis d'être là aujourd'hui et pour m'avoir toujours soutenu. M'ont toujours tout donné que dieu les protèges et les gardes en bonne santé. Merci pour votre amour et pour vos encouragements.

Je dédie aussi ce modeste travail :

A mes frères : Yousef et Ayoub

Ma chère sœur : Kenza

A mon chèr fiancé : Mohamed

A mes grandes mères et pères

A mes oncles mes tantes paternels et maternels et tous les autres sans exception du plus grand au plus petit.

A mes chères amies : Yasmine, Rabeb, Mezoura, Hassina, Saida, Wahida, Sabrina, Fella, Soumia.

A tous les sections de département de l'SNV

A tous les professeurs sans exception

Cherchour khadidja……..



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut… tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon respect, mon amour, ma reconnaissance… C'est, ainsi, tout simplement que…

A Mes très chers parents

Aujourd'hui je crois avoir réalisé un de vos rêves :

Aucune dédicace, aucun mot ne saurait exprimer tout le respect, toute l'affection et tout l'amour que je vous porte. Merci de m'avoir soutenu tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but. Que ce travail, qui représente le couronnement de vos sacrifices généreusement consentis, de vos encouragements incessants et de votre patience, soit de mon immense gratitude et de mon éternelle reconnaissance qui si grande qu'elle puisse être ne sera à la hauteur de vos sacrifices et vos prières pour moi. Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie…

A mes très chers frères et très aimable sœur : Oussama, Maroua, ikram, Mohammed

Vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il fallait, jamais je ne l'oublierais. Restons Unis et Faisons la Fierté de nos Parents.

A mes grands-parents paternels

Que dieu le tout puissant vous accueille dans son éternel paradis et vous accorde sa clémence et ses miséricorde.

A mes grands-parents maternels

Que dieu vous protège et vous donne longue vie et bonne santé.

A tous mes oncles, tantes, cousins, cousines et leurs familles

Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères. Puisse Dieu vous garde en bonne santé et vous prête une longue vie pleine de bonheur, santé et de prospérité.

A Mes chers amis :

KHADIDJA, Zakia, manel

Merci d'avoir toujours été à mes côtés pour partager des instants parfois difficiles, souvent merveilleux. Je me félicite pour notre amitié.

Khedim roumaissa …..

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence de l'hépatite C dans le monde.

Figure 2 : Représentation schématique d'une particule du VHC

Figure 3 : Représentation schématique d'une organisation génomique d'une particule de l'HCV.

Figure 4 : Cycle de réplication du VHC.

Figure 5 : Hépatite C aiguë évoluant vers la guérison

Figure 6 : Hépatite C aiguë évoluant vers la chronicité

Figure 7 : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C

Figure 8 : Diagnostique biologique d'une HCV

Figure 9 : Structure du la ribavirine

Figure 10 : Structure du Sofosbuvir

Figure11 : Structure du daclatasvir

Figure 12 : Structure du Lédipasvir

Figure 13 : Structure du bocéprévir

Figure 14 : Structure grazoprévir

Figure 15 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 16 : Répartition des patients selon l'âge

Figure 17 : Répartition des patients selon la situation familiale

Figure 18 : Répartition des patients selon le mode de contamination

Figure 19 : Répartition des patients selon l'histoire de la maladie

Figure 20 : Répartition des patients selon les signes généraux

Figure 21 : Répartition de patients selon les complications

Figure 22 : Répartition des patients selon l'examen général

Figure 23 : Répartition des patients selon l'examen général

Figure 24 : Résultat de l'échographie abdominale des patients

Figure 25 : Distribution des patients selon le score de METAVIR F

Figure 26 : Distribution des patients selon le score de METAVIR A

Figure 27 : Répartition des patients selon la sérologie virale

Figure 28 : distribution des patients selon la charge virale de Premier consultation

Figure 29 : Distribution des patients selon la charge virale après 3 mois

Figure 30 : Distribution des patients selon la charge virale après 6 mois

Figure 31 : Réponse virologique des patients selon le bilan de transaminases de première consultation

Figure 32 : Réponse virologique des patients selon le bilan de transaminases de première consultation

Figure 33 : Réponse virologique des patients selon le bilan de transaminases après 6mois

Figure 34 : Variation des résultats de la Gamma GT/PAL des patients dans la première consultation

Figure 35 : Variation des résultats de la Gamma GT/PAL des patients Apres 3mois

Figure 36 : Variation des résultats de la Gamma GT/PAL des patients Apres 6mois

Figure 37 : Variation de bilan de TP/Fact 5 chez les 50 patients dans la première consultation

Figure38 : Variation de bilan de TP/Fact 5 chez les 50 patients après 3 mois

Figure 39 : Variation de bilan de TP/Fact 5 chez les 50 patients après 6 mois

Figure 40 : Les résultats d'analyses de l'albumine chez nos patients dans la première consultation

Figure 41 : Les résultats d'analyses de l'albumine chez notre patients Apres 3mois et 6mois

Figure 42 : Nombre de patients HCV traités en fonction de la durée de traitement

Figure 43 : la variation de la charge virale dans le suivi thérapeutique chez les premiers 25 patients

Figure 44 : la variation de la charge virale dans le suivi thérapeutique chez les derniers 25 patients

Figure 45 : Répartition des patients selon les effets indésirables

Figure 46 : la différence de mode de contamination dans notre étude et d'autre cas

Figure 47 : l'évaluation de bilan des transaminases (ALAT) pendant 6 mois

Figure 48 : l'évaluation de bilan des transaminases (ASAT) pendant 6 mois.

Figure 49 : la différence entre les valeurs de score de MITAVIR F de notre étude et étude (**)

Figure 50 : la différence entre les valeurs de score de MITAVIR A de notre étude et étude (**)

Figure 51 : Comparaison de la charge virale de notre étude (50 cas) avec une autre étude (***) (41 cas)

Figure 52 : Comparaison de la Guérison de notre étude (50 cas) avec une autre étude (***) (41 cas) de premier consultation et après 3mois

Figure 53 : Comparaison de la Guérison de notre étude (50 cas) avec une autre étude (***) (41 cas) après 6mois de traitement

Liste des annexes :

Annexe 1 : fiche de renseignements des patients atteints de l'hépatite C

Annexe 2 : schéma thérapeutique antivirale de l'hépatite C selon EASL

Annexe 3 : Protocole national de la prise en charge d'un patient atteint d'infection virale C chronique (Guide national 2021 – Ministère de la santé algérienne).

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Posologie recommandée de la ribavirine en fonction des médicaments utilisés en association.

Tableau 2 : Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandé pour le traitement combiné avec daclatasvir

Tableau 3 : Agents disponibles ou en cours de développement dans le traitement de l'hépatite C dont les résultats ont été publiés ou présentés dans des congrès scientifiques internationaux

Tableau 4 : Fiche de suivi (Introduction N°5 du relative à la prise encharge de l'hépatite virale chronique C).

Tableau 5 : caractéristiques générales de la population atteinte de l'HCV

Abréviation

HVC : Hépatite Virale Chronique

EPH : Etablissement Public Hospitalier

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CTS : Centre de Transfusion sanguine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IPA : Institut Pasteur Alger

HIV : le Virus de l'Immunodéficience Humaine

SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise

HBV : Hépatite Virale B

PCR : Polymerase Chain Reaction

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

TROD : Test de Dépistage d'Orientation Rapide

ARN : Acide Ribonucléique

ORF : Open Reading Frame

SPP : Signal Peptide Peptidase

ARFP : Alternative Reading Frame Protéine

IRES : Site Interne d'Entrée du Ribosome

IF : Facteur d'Initiation

RE : Réticulum Endoplasmique

AC : Anticorps

HAS : Haute Autorité de Santé

IB : Inhibiteur de Polypeptide

CMIA : Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay

EIA : test Immune Enzymatique

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

TP : Taux de Prothrombine

PAL : Phosphatase Alcaline

BIL T : Bilirubine Totale

BIL I : Bilirubine Indirecte

BIL D : Bilirubine Directe

HB : Hémoglobine

VGM : Volume Globulaire Moyen

LYM : Lymphocytes

AAD : Antiviraux d'Action Directe

INF : Interféron

INF PEG : Interféron Pegylé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

HTP : Hypertension Portale

HTA : Hypertension Artérielle

DID : Diabète Insulino-Dépendant

EASL : European Association for the Stady of the Liver

AFEF : Association française pour l'étude du foie

Table des matières

1. Introduction et problématique : 1

2. volet théorique : 2

2.1. L'hépatite C : 2

2. 1. 1. Généralité : 2

2.1.2. Epidémiologie : 2

2.1.3. Mode de Transmission : 4

2.4. Virologie : 5

2.4.1. Classification : 5

2.4.2. Structure : 5

2.4.3. Enveloppe virale : 6

2.4.4. Nucléocapside : 6

2.4.5. Organisation génomique : 7

2.4.6. Cycle de réplication du VHC : 11

2.5. Physiopathologie : 11

2.5.1. L'hépatite C aiguë : 11

2.5.2. Hépatite C chronique : 12

2 .5.3. L'hépatite chronique avec transaminases normales : 13

2.5.4. L'hépatite chronique minime ou modérée : 14

2.5.5. L'hépatite chronique modérée ou sévère : 14

2.5.6. Cirrhose : 14

2.5.7. Carcinome hépatocellulaire : 15

2.6. Clinique : 16

2.6.1. Diagnostic clinique : 17

2.2. Dépistage : 18

2.2.1. Sérologie : 18

2.2.2. PCR : 18

2.2.3 .Scanner : 19

2.3. Prise en charge thérapeutique : 21

2.3.1. Traitements antivirales : 21

2.3.2. Suivi de traitement antiviral des patients : 34

2.3.3. Education thérapeutique : 37

3. Volet pratique : 40

3.1. Patients : 40

3.1.1. Donnés recueilles sur le dossier du patient : 40

3.2. Méthode : 42

3.3. Résultats : 44

3.3.1. Caractéristiques générales : 44

3.3.2. Antécédents personnel de contamination : 46

3.3.3. Histoire de maladie : 46

3.3.5. Motif de consultation : 47

3.4. Discussion : 60

3.4.1. Caractéristiques épidémiologiques : 60

3.4.2. Caractéristiques Biologique : 62

3 .4. 3. Caractéristiques radiologiques (Fibroscan) : 63

3.4.4. Caractéristiques sérologiques / biologie moléculaire : 64

4. Conclusion : 67

1. Introduction et problématique :

Le virus de l'hépatite C (VHC) est maintenant clairement reconnu comme un agent pathogène majeur, cette infection étant caractérisée par le risque énorme d'évolution vers la chronicité (80 %, chiffre à comparer par exemple avec le risque de 5 % d'évolution vers la chronicité des infections par le virus de l'hépatite B chez l'adulte).

L'infection chronique à VHC peut être associée à des lésions d'hépatite chronique sévère et environ 20 à 30 %des patients chroniquement infectés par le VHC développement une cirrhose, le cancer primitif du foie représentant alors fréquemment la complication ultime de cette infection (environ 30 % après 10 ans d'évolution).

De fait, les cirrhoses dues au VHC constituent actuellement l'indication de loin la plus fréquente de transplantation hépatique. Outre son intérêt scientifique propre, l'infection à VHC illustre bien la complexité des problématique en virologie humaine et la nécessite, pour appréhender leur importance, de les intégrer dans un contexte vaste et pluridisciplinaire.

Le traitement de l'hépatite virale chronique C s'est profondément modifié ces dernières années avec l'apparition de nouveaux agents antiviraux directs, disponible par voie orale, très efficaces et globalement bien tolérés. Leur objectif est l'obtention d'une éradication virale, globalement obtenue dans la plus de 90 % des cas.

Le principe générale du traitement de l'hépatite C repose sur une combinaison d'au moins deux molécules pour une durée de 12 semaines, avec ou sans ribavirine selon les schémas thérapeutiques et les profils des patients.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés à la thérapie antiviral utilisé dans L'EPH de Médéa, afin d'évaluer l'efficacité de traitement sur l'hépatite C.

Afin d'atteindre notre objectif, nous avons traités les dossiers de malades atteints de l'hépatite C pendant 2 mois dans le service de médecine interne et l'unité de gastro-entérologie de L'EPH de Médéa.

Notre travail se divise en deux parties :

- Partie théorique (hépatite C, dépistage, prise en charge thérapeutique)
- La deuxième partie comporte le patient et la méthode utilisés pour réaliser l'étude rétrospective au terme de notre travail expérimentale.

Objectif :

A force d'utilisation des antiviraux à usage excessif et/ou inapproprié peuvent entrainer le développement de résistances aux antiviraux et des fois échec thérapeutique chez les malades reçoivent le traitement usuel, ce qui nous a poussés d'évaluer la thérapie antiviral utilisé à L'EPH Médéa et déceler les défaillances d'usage de ce genre de traitement.

2. volet théorique :

2.1. L'hépatite C :

2. 1. 1. Généralité :

L'hépatite C est une maladie infectieuse du foie, liée au virus de l'hépatite C .Elle est potentiellement grave en raison d'un risque d'évolution vers une forme chronique pouvant entraîner une cirrhose et/ou un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et à terme le décès (1).

Le virus de l'hépatite C a été découverte en 1989 par l'équipe de Michael Houghton grâce à de nouvelles méthodes de biologie moléculaire qui ont permis de séquencer le virus à partir du plasma d'un chimpanzé expérimentalement infecté par le sang d'un patient présentant une hépatite post-transfusionnelle non A non B (2).

A cette époque, la visualisation de la particule virale et la culture de virus in vitro n'étaient pas réalisables. En 20 ans, les progrès scientifique ont permis la mise au point d'un système de culture cellulaire efficace pour le HCV (3).

Cette découverte a ouvert une nouvelle ère dans la recherche sur le HCV permettant ainsi d'accélérer la compréhension des mécanismes d'entrée et du cycle réplicatif du HCV dans les cellules hépatocytaires, et de cribler des nouvelles molécules à visée thérapeutique.

Cependant, les options thérapeutiques restent a ce jour limitées et il n'ya pas de vaccin disponible.

Le traitement actuel consiste en une biothérapie par interféron – alpha pégylé et ribavirine, Ce traitement provoque de nombreux effets indésirables avec un retentissement sur la qualité de vie des patients. C'est pourquoi il était nécessaire de développer de nouveaux traitements.

2.1.2. Epidémiologie :

2.1.2.1. Dans Le monde :

L'infection par l'hépatite c est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale (4) (BENOUDA A, ..et al ,2008).

L'OMS estime que 170 millions de personnes environ 3 % de la population mondiale sont infectées par le VHC(5) (ROUDOT-THORAVAL F, 2002), Bien que le VHC soit endémique dans le monde entier, il existe une grande variabilité géographique de sa distribution (6)(Soussan P et al,2010).

Cette prévalence atteint parfois plus de 10 % comme en Bolivie, Mongolie.

En Europe de L'Est, certains pays sont particulièrement touchés avec jusqu'à 4 % de prévalence (7).

La prévalence de l'infection virale C en France a été estimée à 1,1 % (5) (ROUDOT-THORAVAL F, 2002).

Cependant, des différences importantes peuvent être notées à l'intérieur d'une même région. Sur le continent africain, l'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale paraissent être des zones de haute endémicité avec des prévalences supérieures à 8%. Au nord de l'Afrique, la séroprévalence est modérée dans les pays de Maghreb par contre en Égypte, la prévalence du VHC est très forte et parfois supérieure à 15%(6) (Soussan P et al, 2010).

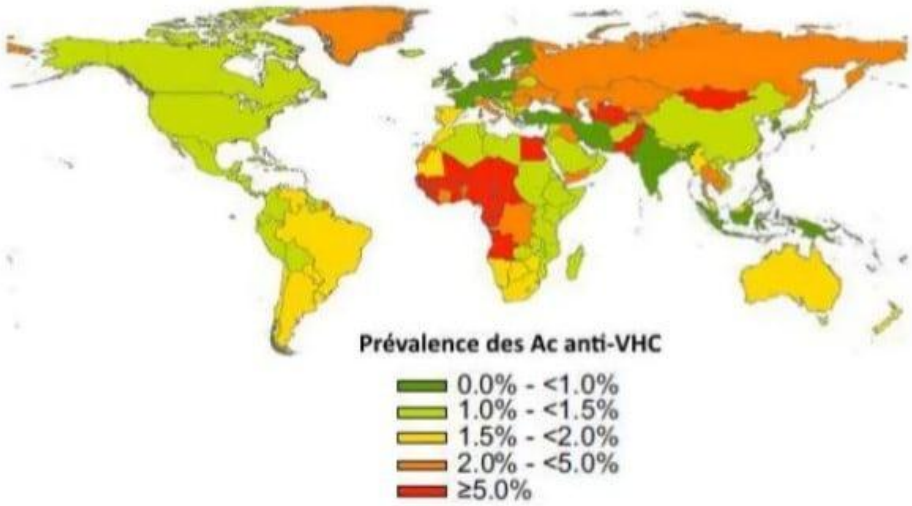


Figure 1 : Prévalence de l'hépatite C dans le monde.

Cette carte représente la prévalence des patients présentant des anticorps anti-VHC dans la population adulte mondiale.(d'après Gower et al., J Hepatol. 2014)(114)

2.1.2.2. En Algérie :

Séroprévalence de virus de l'hépatite C en Algérie :

- Dépistage systématique de l'hépatite c dans les CTS : ARRETE MINISTERIEL 1994
- Maladie à déclaration obligatoire.
  Donneurs de sang (Agence Nationale du sang, 300 000 dons/An) :
- AC anti-HCV : 0,44% (2003)
  0,46% (2004)
  0,38% (2005)
  0,43% (2006)
  0,41% (2007)
- Femme enceinte d'Alger (n=6500) : 0,3% (IPA, 1997)
- Hémodialysés : 25% (CHU Béni-Messeuse, Alger 2005) 53% (CHU Bab El-Oued, Alger 2005) Enquête nationale (résultats en cours)

- Hémophile (n=956) : 31,6% HCV+ (B.Bencheikh, Thèse de Dèms 2006)
- Co-infection HCV, HIV : 6% (26HCV + / 440 sida) (hôpital El Kettar, Alger 2008)

2.1.3. Mode de Transmission :

2.1.3.1. Transmission sanguine :

La transmission du VHC est essentiellement parentérale, La contamination résulte de la mise en contact du sang d'une personne infectée par le virus avec celui d'une personne susceptible d'être contaminé de manière directe (transfusion) ou indirecte (matériel d'injection contaminé par exemple) (8) (DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, ..et al ,2006).

2.1.3.2. Toxicomanie :

L'injection de drogue est le mode principal de transmission du VHC dans les pays développés.

Plusieurs études ont montré que la transmission du VHC chez les usagers de drogues était liée au fait d'injecter des drogues mais également liée au partage du matériel de préparation (eau, filtre, cuillère) (9) (EMMANUELLI J, ..et al ,2003).

2.1.3.3. Les Transplantés d'organes :

96 % Des receveurs d'organes provenant des donneurs ayant des anticorps anti – VHC étaient virémiques contre 18% lorsque le donneur n'avait pas des anticorps décelables et chez 96 % des receveurs virémiques, seulement 68 % avaient des anticorps anti-VHC (10) (Oudghiri B ,2004).

2.1.3.4. Les hémophiles et les leucémiques :

Cette population est à risque à cause des multiples transfusions sanguines, de l'immunosuppression qui résulte de la chimiothérapie et du risque nosocomial vu les hospitalisations fréquentes.

2.1.3.5. Les hémodialysés :

La prévalence de l'infection virale C est élevée chez les hémodialysés chroniques et varie de 10 à 50 %. Cette prévalence est directement liée à l'ancienneté de la dialyse et à la fréquence des transfusions (11, 12,13) (FornsX.,et al ,1997) (Diouf M. L.,et al ,1999) (NoiriE.,et al ,2001).

2.1.3.6. La transmission Mère-Enfant :

Actuellement, c'est le mode quasi exclusif de contamination des enfants par le VHC (14,15)(Bernard O,2001)(Ranger-Roger S.,et al,2002) . Elle est de l'ordre de 3%, sauf chez les mères infectées également par le VIH où la transmission est très fréquente de l'ordre de 20% (16, 17)(Roberts EA., Young L.,2002)(Goudeau A.,et al ,1999).

Le risque de transmission est variable selon les séries et semble plus faible en cas de césarienne programmée, que lors d'un accouchement par voie basse.

2.1.3.7. La transmission sexuelle :

L'hépatite c peut se transmettre lors de rapports sexuels avec une personne infectée ou encore lors de partage d'objects personnels contaminés, par du sang infecté ce dernier mode de transmission étant moins courant.

2.1.3.8. Autre facteur de risque :

Dans environ 20 à 30% des cas, il n'est retrouvé aucune source de contamination. Il existe d'autres possibilités de transmission (18) (Piazza M.,et al ,1995).

- Le tatouage et le perçing.
- Les soins dentaires.

2.4. Virologie :

2.4.1. Classification :

Le virus de l'hépatite C appartient à la famille des Flaviviridae (LEMON et al, 2007 ; CHOO et al., 1991).

La famille des Flaviviridae, comprenant les genres flavivirus, pestivirus et hépacivirus, il est le seul représentant du genre Hépacivirus(19) (VOISSET C, DUBUISSON J, 2004).

Pendant longtemps, l'origine des Hépacivirus était basée sur les primates (20) (Beames, B., D, et al ,2000). Cependant, la découverte récente d'espèces apparentées au VHC chez des hôtes non primates laisse supposer une distribution plus large des Hépacivirus dans le règne animal(21) (22) (Kapoor, A., P,et al,2013)(Simmonds, P. 2013.).

2.4.2. Structure :

Le VHC est virus composé de d'un génome à ARN monocaténaire de polarité positive de 9,6kb qui code pour une poly protéine de 3010 acides aminés.

Le génome est contenu dans une capside icosaédrique qui est elle-même entouré d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire.

Des glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 sont ancrées au niveau de l'enveloppe viral.

Ce petit virus enveloppé à un diamètre de 55-65nm, sa densité est variable ; on explique cette variabilité par l'association du virus avec des lipoprotéines de densité différente.

La circulation du VHC pourrait se faire sous forme de nucléocapsides non enveloppées, leurs rôles restent encore inconnus.

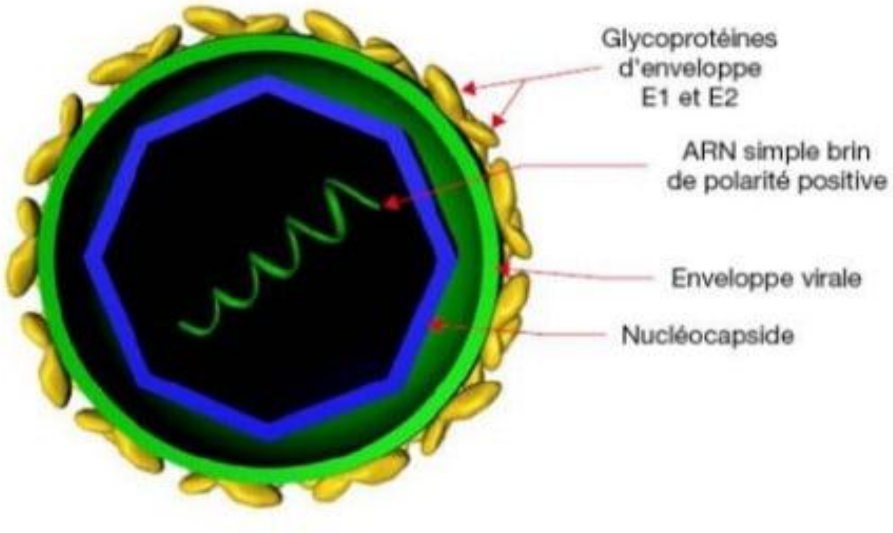


Figure2 : Représentation schématique d'une particule du VHC(115) (HELLE F, COCQUEREL L, 2008).

2.4.3. Enveloppe virale :

L'enveloppe virale est composée d'une bicouche lipidique (en vert) dans laquelle sont insérées les deux glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 (23).

Les glycoprotéines E1 (192 à 383 acides aminés) et E2 (384 à 746 acides aminés) sont les constituants majeurs de l'enveloppe du VHC, elles sont produites après clivage de la poly protéine précurseur (19).

Les protéines d'enveloppe E1 et E2 ont des fonctions multiples et importantes :

- Elles jouent un rôle important pour la morphogénèse des virions infectieux.
- Le complexe E1-E2 permettrait l'interaction avec le ou les récepteurs viraux et donc l'entrée du virus dans les hépatocytes (19).
- Il a par ailleurs été montré qu'E2 pouvait interférer avec la fonction de PKR, une kinase induite par les ARN double-brin qui participe à la mise en place de la réponse interféron (24) (PAVIO N,et al,2002).
- Ainsi, E2 pourrait jouer un rôle important pour permettre un échappement du virus aux défenses de l'hôte (24) (PAVION, et al, 2002).

2.4.4. Nucléocapside :

La capside est une phosphoprotéine très basique de 191 acides aminés et de 21 Kd résultant d'un clivage protéolytique du peptide signal situé à l'extrémité C-terminale de la protéine C. Elle possède un segment hydrophobe à son extrémité C-terminale et reste localisée dans le cytoplasme, à proximité des membranes péri-nucléaires et du réticulum

endoplasmique. Très conservée d'une souche virale à l'autre, elle est également fortement antigénique. Sa principale fonction est de servir à la formation des capsides virales par polymérisation.

L'interaction entre l'ARN génomique et la protéine de capside aboutit à la formation de la nucléocapside par des mécanismes non encore élucidés, les nucléocapsides pourraient ensuite s'envelopper par bourgeonnement à l'intérieur du réticulum endoplasmique et les particules virales pourraient être excrétées par exocytose (25) (PAWLOTSKY JM., 2002).

Protéine C est l'élément protéique de la nucléocapside virale, elle est très conservée et fortement antigénique.

Cette protéine peut exister sous différentes formes, d'abord, un clivage à son extrémité C terminale donne naissance à une forme « immature », de 23kDa et formée des 191 premiers acides aminés de la poly protéine précurseur, ensuite, l'action d'une peptidase de peptide signal conduit à la forme dite « mature » d'environ 21kDa (26)(MAJEAU N,et al ,2005).

La protéine de capside pourrait intervenir dans la régulation de l'expression de certains gènes cellulaires, dans le métabolisme lipidique (27) (KIM KH, et al ,2007) et dans l'apoptose (28) (FISCHER R,et al ,2007). Elle est aussi impliquée dans la prolifération cellulaire et la carcinogenèse (29) (SATO Y,et al ,2006).

2.4.5. Organisation génomique :

Le génome viral est constitué d'un ARN simple brin de polarité positive d'environ 9,6 kb.

Il comporte un cadre de lecture ouvert unique (ORF pour Open Reading Frame), entouré aux extrémités 5' et 3' par deux régions non codantes (5' et 3'-UTR) (30, 31) (Choo, Q.-L., et al ,1991) (De Francesco, R. 1999).

L'ARN code une poly protéine d'environ 3000 acides aminés, secondairement clivée en dix protéines virales. Le clivage du précurseur poly protéique est effectué par des protéases d'origine cellulaire ou virale au sein de la membrane du RE (32) (Penin, F., J et al ,2004) et donne naissance aux différentes protéines du VHC.

Les protéases cellulaires (les signaux peptidases ou SP et le signal peptide peptidases ou SPP) clivent trois protéines structurales en N-terminal (la protéine de capside et les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2) et les protéases virales NS2 et NS3/4A entrainent la libération de sept protéines non structurales en C-terminal (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B).

Un décalage dans le cadre de lecture semble générer une protéine structurale supplémentaire, la protéine F ou ARFP (Alternative Reading Frame Protéine) (33, 34) (Moradpour, D., and F. Penin. 2013) (Moradpour, D., F et al, 2007).

2.4.5.1. Les extrémités non codantes :

- **La région 5'-UTR :**

❖ L'extrémité 5' NC est une région hautement structurée et très conservée au sein des différents génotypes du VHC. Cette région très organisée renferme 341 nucléotides et joue un rôle important dans la synthèse des protéines virales.

❖ Sa structure secondaire montre quatre grands domaines structuraux différents (I à IV) dont les domaines II, III et IV ainsi que le début de la séquence codante constituent le site interne d'entrée du ribosome (IRES) 21 indispensable pour la traduction (Fraser et Doudna., 2007).

❖ Le domaine I est nécessaire à la réplication de l'ARN viral. Le domaine III permet la fixation à la sous-unité 40S du ribosome et à eIF2 (Facteur d'initiation de la transcription eucaryote) au niveau de l'IRES pour l'initiation de la synthèse protéique (Reynolds et al, 1995).

❖ Le domaine IV comprend le codon d'initiation AUG qui détermine le début de la traduction.

- **La région 3'-UTR :**

L'extrémité 3'NC est de longueur et de séquence variable.

❖ Elle comporte 3 domaines fonctionnels différents en allant dans le sens 5'-3' : Une séquence de 40 nucléotides variable selon les isolats VHC formant deux structures tiges-boucles.

❖ Cette séquence n'est pas essentielle pour la réplication de l'ARN mais une délétion dans celle-ci entraine un ralentissement de la réplication (Yanagi et al. 1999).

❖ Une séquence poly-uracile/pyrimidine de longueur variant de 30 à 150 nucléotides.

❖ Une région très conservée de 98 nucléotides appelée région X. Celle-ci forme 3 structures tiges-boucles successives SL1, 2 et 3.

❖ Les deux dernières régions jouent un rôle primordial dans la réplication du VHC (Kolykhalov et al. 1996).

2.4.5.2. Les protéine virale :

A. Structurale : car elles sont associées aux virions :

- La protéine C
- Les protéines d'enveloppe E1 et E2

B. Non structurales : joueraient un rôle dans le cycle viral :

- **La protéine p7 :**

C'est un petit peptide de 63 acides aminés. Elle se situe au niveau de la membrane plasmique, ses extrémités N et C-terminales étant orientées vers l'extérieur de la cellule et un petit domaine hydrophile vers la face cytoplasmique

La protéine P7 n'est pas essentielle à la réplication de l'ARN viral (HAQSHENAS et al. 2007) mais il a été néanmoins suggéré qu'elle jouerait un rôle dans l'assemblage des particules infectieuses (SAKAI et al., 2003)

- **La protéine NS2 :**

La protéine NS2 est constitué de 217 acides aminés, Elle serait impliquée dans le clivage de NS2A/NS3 (35) (DUBUISSON J,et al,2002)et pourrait participer à la morphogenèse du VHC (36)(JONES CT,et al ,2007).

- **La protéine NS3 et NS4A:**

La protéine NS3 possède deux fonctions enzymatiques. L'extrémité N-terminale porte une activité sérine protéase, et la région C-terminale assure une activité hélicase/NTPase (37) (Yao, N., P, et al ,1999).

NS3 forme un complexe non covalent avec son co-facteur NS4A. La protéine NS3 active le clivage auto catalytique de la jonction NS2-NS3. En association avec NS4A, elle intervient également dans les clivages des sites NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B (38, 39) (Failla, C., L ,et al, 1994) (Lindenbach, B. D., and C. M. Rice. 2005).

En plus de ce rôle dans la maturation des protéines virales, la protéase NS3/4A clive des protéines cellulaires de l'hôte impliquées dans la réponse immunitaire innée (40,41)(Evans, J. D., and C. Seeger. 2006)(Meylan, E., J,et al ,2005).

Par ailleurs, elle pourrait interagir avec certaines protéines cellulaires (42, 43) (Borowski, P., J ,et al,1999)(Tellinghuisen, T. L., and C. M. Rice. 2002)et contribuer aux processus d'oncogènese (44,45)(Deng, L., M,et al,2006)(Sakamuro, D., T et al,1995). Outre son rôle de co-facteur, NS4A agirait sur la réplication virale, par l'hyper phosphorylation de la protéine NS5A (46, 47) (Koch, J. O., and R. Bartenschlager. 1999)(Lindenbach, B. D., B. M et al ,2007) et sur l'assemblage des particules infectieuses (48, 49) (Kohlway, A., N et al ,2014) (Phan, T., A et al, 2011).

- **LA Protéine NS4B :**

La protéine NS4B est une protéine hydrophobe, clivée par la protéase NS3/4A et ancrée dans la membrane du RE (50,51) (Gretton, S et al ,2005), (Lundin, M., M et al, 2003).

La protéine NS4B contribue à la formation du membranous web. Il s'agit d'un réseau de structures membranaires altérées, dérivé des membranes du RE, et impliqué dans l'induction du complexe de réplication (52,53)(Egger, D., B et al,2002),(Romero-Brey, I., A et al ,2012).

De plus, NS4B assurerait l'hyper phosphorylation de NS5A (54)(Koch, J. O., and R. Bartenschlager. 1999). Cette protéine semble aussi tenir un rôle prépondérant dans l'assemblage des néo-virions (55) (Jones, D. M.et al, A, 2009).

- **La protéine NS5A :**

NS5A (447 acides aminés) est une protéine ancrée dans les membranes du réticulum endoplasmique grâce à son domaine membranaire N-terminal (56) (DUBUISSON J,et al ,2002). Elle est essentielle à la réplication du VHC (56) (DUBUISSON J, et al ,2002), d'autres études ont montré que NS5A est capable d'inhiber l'induction de l'apoptose en interagissant avec certaines protéines cellulaires (57) (FISCHER R, et al, 2007).

- **La protéine NS5B :**

NS5B (591 acides aminés) est une protéine membranaire qui joue un rôle prépondérant au sein du complexe de réplication du VHC, avec une activité ARN polymérase ARN dépendante (56).

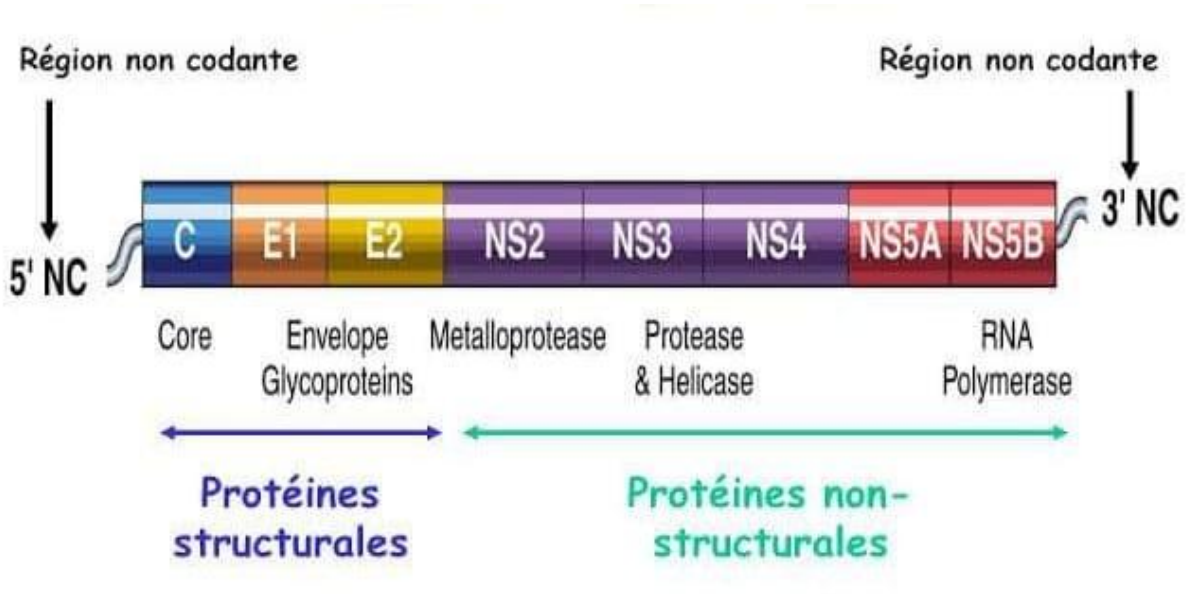


Figure3 : Représentation schématique d'une organisation génomique d'une particule de l'HCV. (116)

2.4.6. Cycle de réplication du VHC :

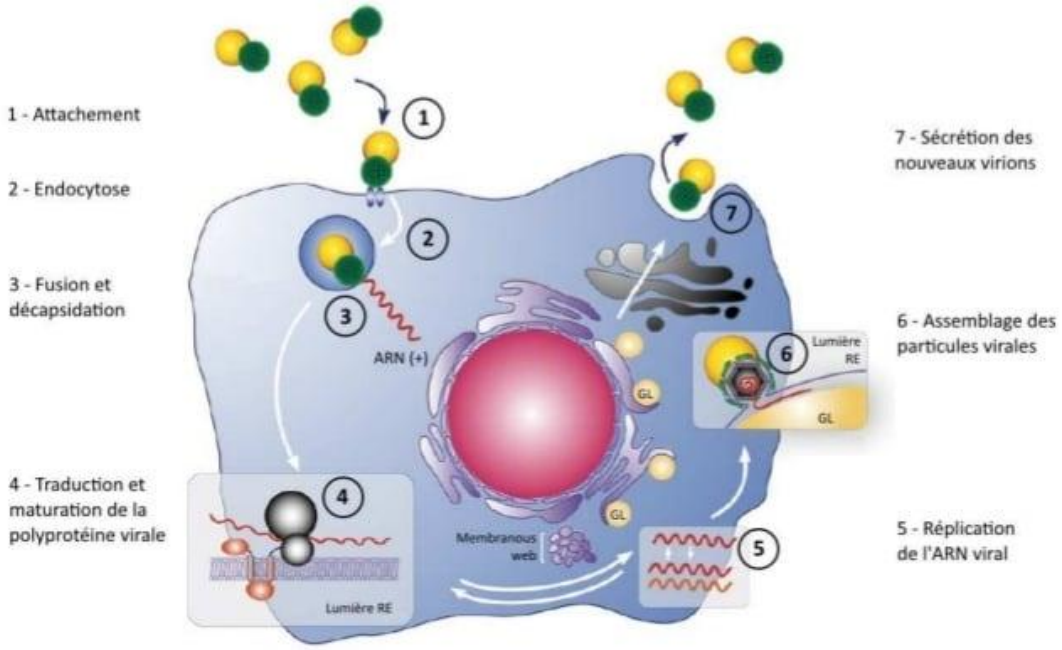


Figure 4 : Cycle de réplication du VHC.

Les particules virales sont formées de composants viraux (sphères vertes) associés à des lipoprotéines (sphères jaunes). (1) Le virus se lie à la surface des cellules sur leurs récepteurs spécifiques. (2) Ensuite, le virus est endocyté via une voie dépendante de la clathrine. (3) L'enveloppe virale fusionne avec la membrane des endosomes précoces, libérant l'ARN viral positif dans le cytoplasme. (4) Le génome sert à la traduction des protéines virales en association au RE. (5) Parallèlement, le génome du VHC sert à la synthèse de brins négatifs qui serviront de matrice pour la réplication de l'ARN viral. (6) Les protéines structurales et l'ARN de polarité positive néo-synthétisé sont assemblés, en association avec les GL. (7) Les virions néoformés sont sécrétés jusqu'à leur export hors de la cellule. (D'après Popescu et Dubuisson, BiolCell. 2009).

2.5. Physiopathologie :

2.5.1. L'hépatite C aiguë :

L'apparition d'une hépatite aiguë, suite à une contamination, survient après une période d'incubation durant en moyenne 4 à 12 semaines. L'infection est dans la plupart des cas (80 %) anictérique et asymptomatique, mais chez une minorité de patients (20%), elle est ictérique et dure généralement de 2 à 12 semaines. Ces patients présentent des symptômes tels que fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit, qui sont semblables à ceux observés au cours d'autres hépatites aiguës virales. Du fait de l'absence ou de la non spécificité des symptômes, le diagnostic clinique de l'hépatite aiguë C est rarement fait. Il sera essentiellement fondé sur les tests virologiques (Marcellin et al., 2004).

Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition de l'ARN viral, détectable dans le sérum 7 à 21 jours après la contamination. Au-delà du 15ème jour, on observe une augmentation des transaminases sériques, souvent supérieure à dix fois la limite supérieure de la normale. Une séroconversion, traduite par l'apparition des anticorps anti-VHC dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination, est l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë.

L'évolution de l'hépatite aiguë dépend essentiellement de l'intensité et de la persistance de la réponse immune cellulaire médiée par les lymphocytes T. C'est ainsi que dans 20 % des cas, l'infection aiguë évolue spontanément vers la guérison, qui est définie par l'absence de détection de l'ARN viral dans le sang au-delà de 6 mois après l'infection aiguë et la présence d'anticorps anti-VHC, et dans 80 % des cas, on observe une évolution vers une infection chronique (Grando-Lemaire et al., 2003).

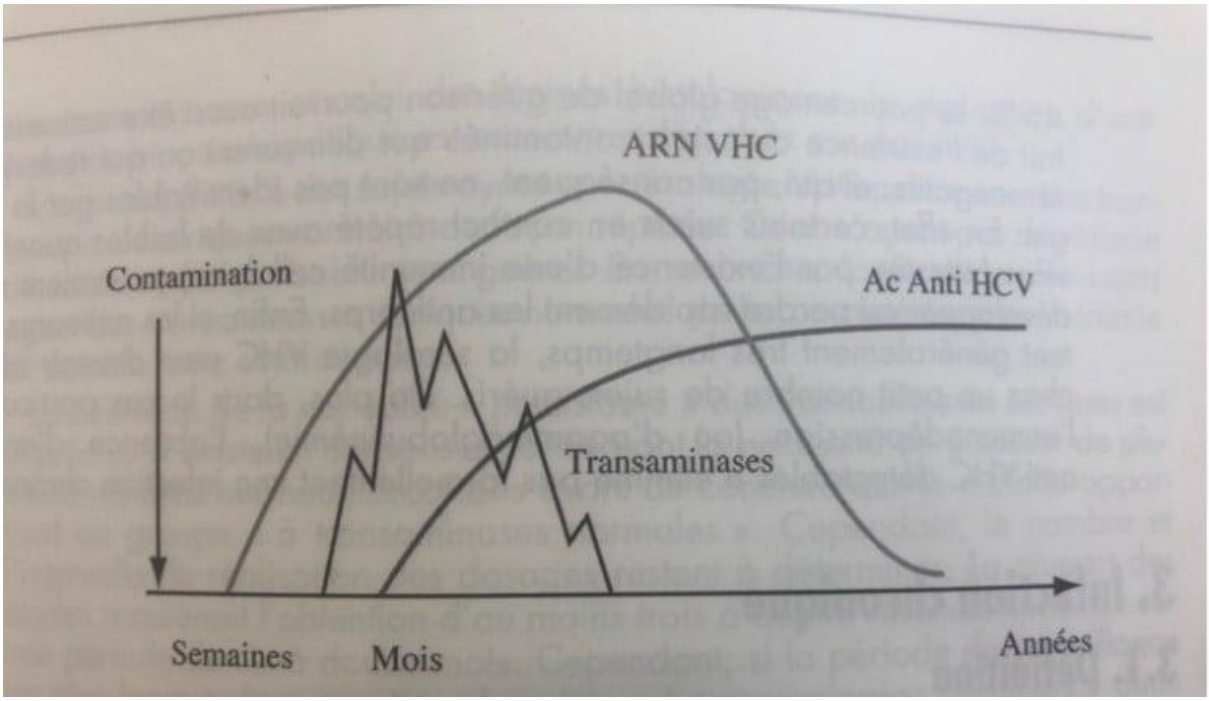


Figure 5 : Hépatite C aiguë évoluant vers la guérison(117) (DenyP, et al ,2003).

2.5.2. Hépatite C chronique :

L'hépatite chronique par le VHC est définie par la persistance de l'ARN du VHC 6 mois après l'hépatite aiguë, elle est responsable de 70% des cas d'hépatites chroniques. Le passage à la chronicité est dépendant de certains facteurs. Ce dernier est augmenté avec l'âge, le sexe masculin et le déficit immunitaire. Lors du passage à la chronicité les transaminases peuvent se normaliser ou rester discrètement ou modérément élevées. L'hépatite chronique reste asymptomatique dans la majorité des cas elle n'est détectée le plus souvent qu'une dizaine d'années plus tard. L'hépatite chronique peut schématiquement se scinder en 3 formes :

- l'hépatite chronique avec transaminases normales

- l'hépatite chronique minime
- l'hépatite chronique modérée
- l'hépatite chronique sévère

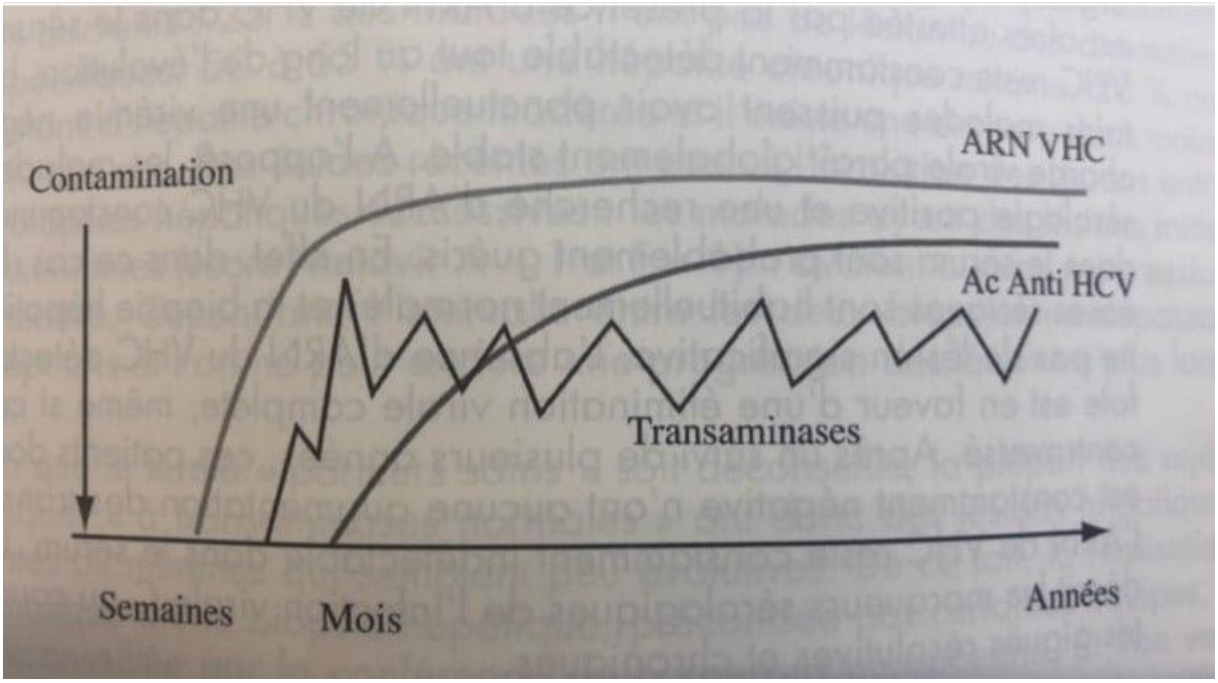


Figure6 : Hépatite C aiguë évoluant vers la chronicité(117) (DenyP,et al ,2003) .

2 .5.3. L'hépatite chronique avec transaminases normales :

Environ 25% des malades ont un taux de transaminases normal malgré la persistance de l'ARN viral. Ces malades souvent asymptomatiques voient leur maladie diagnostiquée le plus souvent à la suite d'un don de sang ou d'un bilan biologique systématique. Ils sont plus communément appelés « porteurs sains ou asymptomatiques » ces termes sont incorrects car la majorité des patients présentent des lésions hépatiques, seulement moins de 20% présentent un foie normal.

Dans ce groupe de malades à transaminases normales on retrouve un nombre plus élevé de femmes jeunes. La charge virale n'est pas différente de celle retrouvée dans les autres formes d'hépatites chroniques. De même les caractéristiques virologiques (génotype, types…) ne sont pas différentes des autres groupes ce qui laisse supposer que ces malades possèdent une faible réponse immunitaire. Dans les cas où l'examen clinique et l'échographie se révèlent normaux la biopsie hépatique n'est pas indiquée. Chez ces malades une surveillance biannuelle des transaminases est fortement conseillée (58)(MARCELLIN P, TASSELLAH,2008). Une étude a démontré que la progression de la fibrose hépatique était très lente chez ce groupe de malade. En moyenne ces malades ont une augmentation d'un point du score METAVIR en 15 ans. Le score Métavir est employé pour évaluer la gravité d'une hépatite. Il nécessite une biopsie hépatique. Il associe la lettre A (activité) qui est échelonnée de 0 à 3, cela traduit

l'activité de l'hépatite (inflammation et nécrose), donc sa rapidité d'évolution. La seconde lettre est la lettre F (fibrose) elle caractérise les lésions fibreuses d'existantes sur le foie. Elle est graduée de 0 à 4 (absence de fibrose à présence d'une cirrhose).

2.5.4. L'hépatite chronique minime ou modérée :

- L'ARN viral est détectable et les transaminases sont modérément élevées.
- Le score Métavir de fibrose est situé entre F0 et F1 et celui de l'activité entre A0 et A1.
- La forme la plus fréquente chez les femmes et chez les malades jeunes.
- Les symptômes sont non spécifiques, on retrouve une asthénie, des nausées, une anorexie, un prurit ou un amaigrissement, beaucoup de patients sont également asymptomatiques.

- L'importance de l'asthénie est variable d'un patient à l'autre et ne peut être corrélée avec la gravité de l'hépatite ou des lésions. L'hépatite chronique C évoluant lentement chez ce groupe de patients, le risque de cirrhose est donc minime.

2.5.5. L'hépatite chronique modérée ou sévère :

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

Les patients de ce groupe sont souvent difficiles à distinguer avec le groupe de patients ayant une hépatite C minime car malgré les atteintes hépatiques plus sévères les malades sont la plupart du temps asymptomatiques ou possèdent des symptômes similaires aux patients ayant une hépatite minime.

Néanmoins on peut également retrouver chez ces patients des douleurs articulaires ou musculaires ou encore des troubles psychologiques (anxiété, dépression…) non corrélés à la sévérité de la maladie. Cette forme d'hépatite est plus fréquemment retrouvée et progresse plus rapidement chez les personnes âgées, chez les hommes et chez les malades consommant régulièrement de l'alcool ou possédant un déficit immunitaire.

2.5.6. Cirrhose :

La cirrhose se caractérise par une inflammation chronique due au virus de l'hépatite C qui entraine la destruction des cellules hépatiques et leur régénération anarchique sous forme de nodules.

Elle se définit par un score Métavir de A3F4 ce qui correspond au stade ultime de la fibrose hépatique. La maladie conduit à la perte des fonctions de l'organe et s'accompagne de multiples complications responsables de la morbidité et de la mortalité de la maladie. La cirrhose provoque une hypertension Portale entrainant l'apparition de varices œsophagiennes, la rupture de ces dernières pouvant entrainer une hémorragie digestive grave voire mortelle (59). La cirrhose hépatique induite par le virus de l'hépatite C peut rester silencieuse pendant plusieurs années, on parle de cirrhose compensée, elle est le plus souvent découverte lors d'une échographie, ou d'une biopsie hépatique. Il arrive par ailleurs que la découverte se fasse suite à une complication (rupture d'une varice œsophagienne, ascite, ictère …) La progression

de la fibrose et donc la survenue à plus ou moins long terme d'une cirrhose est variable suivant les patients et directement corrélée à plusieurs facteurs. Néanmoins, environ 20% des malades atteints d'une hépatite chronique modérée à sévère auront atteint le stade de cirrhose 20 ans après le début de leur maladie. La cirrhose constitue avec le carcinome hépatocellulaire la première cause de transplantation hépatique en Europe.

2.5.7. Carcinome hépatocellulaire :

La cirrhose est un facteur de risque important de CHC du fait de l'augmentation de la prolifération cellulaire due à la nécrose et à la régénération importante dans le contexte d'inflammation et de stress oxydatif. C'est cet environnement qui va faciliter l'apparition d'altérations génétiques et épigénétiques responsables de l'apparition des tumeurs.

Le carcinome hépatocellulaire est exceptionnel en l'absence de cirrhose (moins de 10%), par contre en cas de cirrhose liée au virus de l'hépatite C l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 2 à 4% par an. Il est par conséquent important d'effectuer un dépistage systématique chez les patients cirrhotiques tous les 6 mois par dosage de l'alfa-foetoprotéine et échographie.

Le CHC est la plus fréquente tumeur maligne et primitive du foie, c'est le cinquième cancer mondial.

Les facteurs indépendants du malade associés à une progression plus rapide du CHC sont l'âge avancé au moment du diagnostic et le sexe masculin.

Certaines conditions pathologiques et maladies comme une porphyrie cutanée tardive, une surcharge en fer, une obésité, une stéatose et un diabète pourraient augmenter le risque de CHC chez les patients pré- sentant une cirrhose (58) (MARCELLIN P, TASSELLAH, 2008).

La co-infection avec le VIH augmenterait de 4 à 6 fois le risque d'apparition d'un CHC, de plus il semble apparaitre après une période de contamination plus courte et donc chez des patients plus jeunes comparé aux malades qui ne sont pas Co-infectés. La consommation régulière de plus de 70g d'alcool journalier double le risque de CHC.

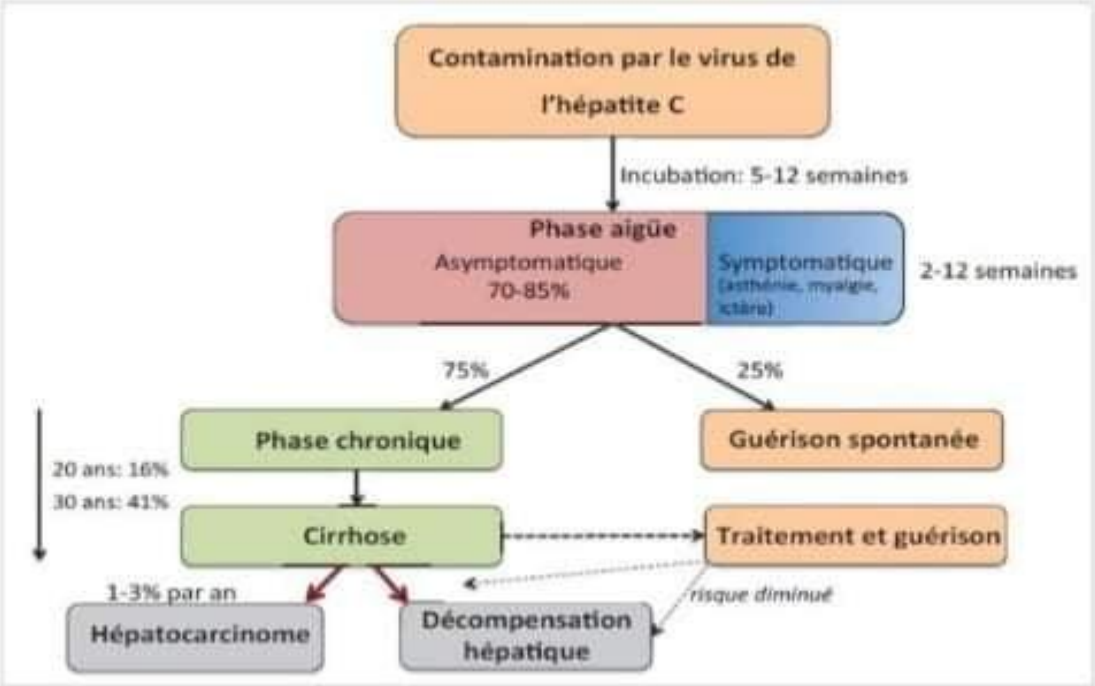


Figure 7 : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C(118).

2.6. Clinique :

Atteintes extra hépatiques liées au VHC :

- Cryoglobulinémie mixtes 36-55 %
- Neuropathie périphériques 9-45 %
- Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives 4-6 %
- Fatigue 35-67 % Arthralgies

Myalgies 23-35 % Syndrome secs 9-67 % Production d'auto-anticorps :

- antinucléaires 17-41 %
- anti-cardiolipine 3-44 %
- an&ti-muscle lisse 9-40 %
- anti thyroglobuline 8-13 %
- anti-LKM1 3-6 %
- Vascularités systémiques de type périartérite noueuse 1-2 %
- Lymphoprolifération malignes 0-39 %
- Prurit 15-20 %

- Thrombopénies auto-immunes 10 %
- Porphyries cutanées tardives 1-5 %
- Diabète sucré 14-33 %

Atteintes extra-hépatiques dont l'association au VHC parait fortuite :

- Leucoencéphalite multifocale progressive Ulcère cornéen de Mooren Polyradiculonévrite chronique Erythème noueux Fibrose pulmonaire Attentes extra-hépatiques induites par l'interféron.
- Sarcoïdose Lichen Vascularités cutanée Dysthyroidie Thrombopénie auto-immune.

2.6.1. Diagnostic clinique :

2.6.1.1. Circonstances de découverte :

- L'interrogatoire du sujet doit porter sur les 2 facteurs de risque potentiellement à l'origine d'une infection virale C, antécédent de transfusion sanguine avant 1994 et/ou antécédent actuel ou passé de toxicomanie intraveineuse voire nasale (60)(El-Serag, H.B., et al.,2008).
- Au stade d'hépatite chronique, la maladie est dans la majorité des cas complètement asymptomatique et découverte devant une élévation des transaminases souvent très modérée, Iors d'un don du sang, ou à I' occasion d'une fatigue ou Iors d'un dépistage en cas d'antécédent de transfusion avant 1994 ou en cas d'antécédent d'injections intraveineuses de drogues (61).
- La fatigue est bien souvent le symptôme le plus fréquent chez les malades atteints d'hépatite chronique C (62) (TEUBER G, et al ,2008).
- Des manifestations extra-hépatiques peuvent être parfois révélatrices (61).
- La maladie peut être découverte à un stade encore plus tardif devant une manifestation de décompensation de la cirrhose ou devant des signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'HTP (61).

2.6.1.2. Examen clinique :

- Au stade d'hépatite chronique, I' examen clinique est normal en I' absence de manifestations extra-hépatiques (61).
- Le foie peut être modérément augmenté de volume et sensible à la palpation, Il n'y a ni ictère, ni angiome stellaire, ni splénomégalie (63) (POL S, et al 2007).
- Le malades peut se présenter au stade de cirrhose compensée, I' examen clinique peut être normal, mais on s'attachera à rechercher des signes qui permettent de suspecter ce diagnostic cliniquement : une hépatomégalie de consistance ferme ou dure, la présence de signes d'insuffisance hépatocellulaire : angiomes stellaires, érythrose palmaire, ongles blancs et/ou d'HTP : circulation collatérale abdominale, splénomégalie (61).
- On peut aussi trouver des signes de décompensation de la cirrhose telle une ascite, une hémorragie digestive, une HTP ou un coma hépatique (61).

2.2. Dépistage :

2.2.1. Sérologie :

2.2.1.1. Test ELISA :

La détection des anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma repose sur l'utilisation de tests ELISA (Enzyme-LinkedImmunosorbentAssay) de troisième génération et de tests CMIA (chemiluminescentmicroparticleimmunoassay), pour la plupart automatisés. Ces tests permettent la détection d'anticorps dirigés contre un mélange de peptides synthétiques ou de protéines recombinantes correspondant aux protéines du VHC : capside, NS3, NS4 et NS5.

La spécificité et la sensibilité de ces tests sont comprises entre 97 et 100 %. Cependant, ils peuvent être pris en défaut dans certains cas. En effet, des faux négatifs peuvent être obtenus lorsque le test est réalisé pendant la phase aiguë précédant la séroconversion ou encore chez les patients présentant une immunodépression sévère (Pawlotsky, 2004).

En cas de résultats positifs ou douteux, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande le contrôle de la sérologie par un nouveau test immune-enzymatique (EIA) avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement. En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, la HAS recommande la recherche de l'ARN du VHC par Polymerase Chain Réaction (PCR) qualitative ou quantitative sur ce même deuxième prélèvement (HAS, 2011) (64).

2.2.1.2. Test rapide d'orientation diagnostique (TROD) :

Un test de dépistage rapide du VHC (TROD) est possible, C'est un test immunochromatographique utilisant comme matrice biologique la salive, le liquide craviculaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres) ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt est développé. Il permet la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques sur carte ou bandelettes. Mais il reste encore à évaluer ses performances analytiques, ses avantages et ses limites(65) (CHEVALIEZ S ,2011).

2.2.1.3. Sérotypage :

Le typage du VHC peut être déterminé indirectement par la mise en évidence d'anticorps spécifiques des 6 types par un test ELISA compétitif ou Immunoblot, selon une technique de typage sérologique : Sérotypage.

Il s'agit d'une détection d'anticorps dirigés contre les épitopes spécifiques et non des séquences nucléotidiques. Pourtant cette technique présente un manque de sensibilité (66) (Asselah T et al ,2002).

2.2.2. PCR :

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

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

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

C'est grâce à ce test que l'on suivra une hépatite C. Il affirmera la guérison après la négativation de ce test quantitatif 12 semaines après traitement. Chez un patient guéri, une PCR de nouveau positive traduit une nouvelle contamination.

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

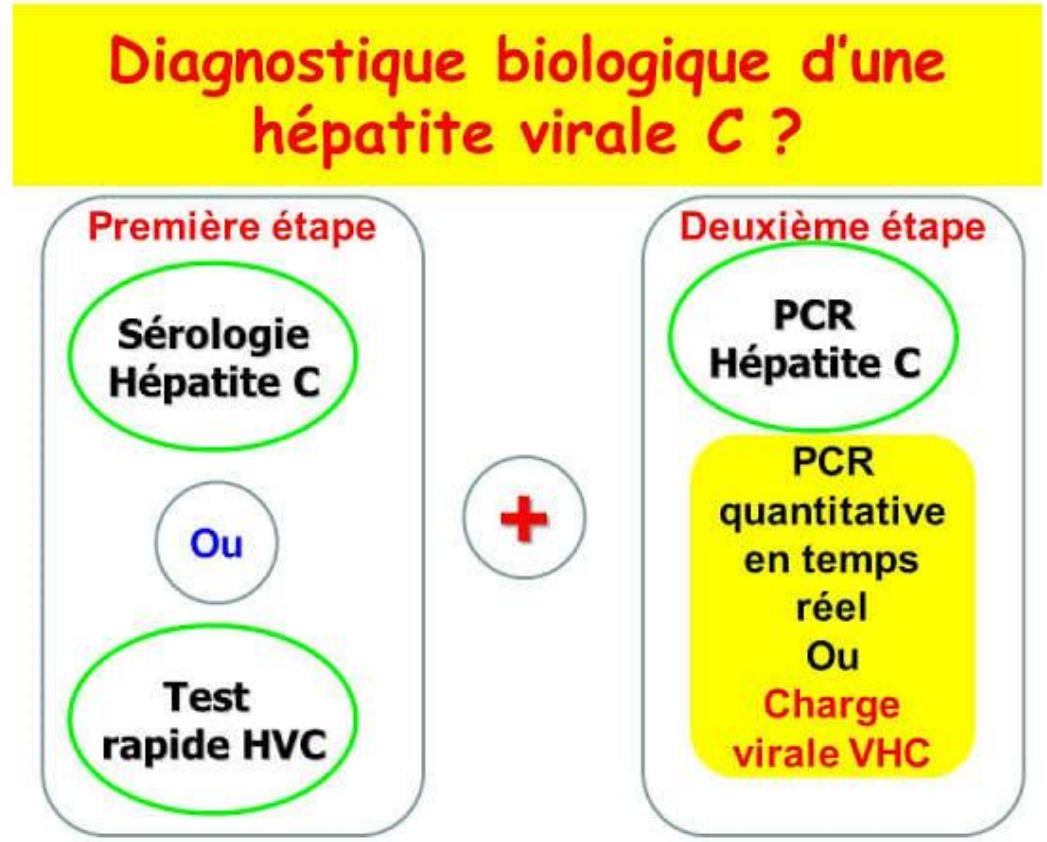


Figure 8 : Diagnostique biologique d'une HCV.

2.2.3 .Scanner :

2.2.3.1. Fibrotest :

Ce score permet l'étude de la fibrose hépatique à l'aide d'une formule mathématique brevetée combinant l'alpha-2 macroglobuline, la bilirubine totale, l'haptoglobine, l'apolipo protéine A1 et la gamma-glutamyl transférase.

Il constitue une alternative à la biopsie hépatique ayant une bonne performance diagnostique pour différencier les hépatites minimes (F<1) des hépatites ayant une fibrose sévère (F > 3), dans les stades intermédiaires, le Fibrotest doit être interprété avec plus de précautions et la biopsie hépatique reste particulièrement utile s'il existe des facteurs de comorbidité (alcool, surpoids, autre maladie du foie associée) (67) (ZARSKI JP,et al ,2007).

Une étude récente réalisée sur 96 malades atteints d'hépatitchronique C confirme la bonne performance diagnostique de Fibrotest par rapport à la PBH, mais selon les auteurs.

L'interprétation de ce test doit rester prudente en cas d'une augmentation marquée de l'ALATet/ou de la gammaglutamyltransferase et/ou de l'alpha2-macroglobuline, celles-ci pouvant aboutir à une surestimation de l'inflammation et de la fibrose hépatique (68) (FONTANGES T,et al ,2008).

2.2.3.2. Le Fibroscan :

Le Fibroscan utilise le principe de l'élastométrie impulsionnelle et donc mesure l'élasticité des tissus. Le principe repose sur la création d'une petite vibration à la surface de la peau qui va se propager jusque dans le foie, Plus cette vibration se déplace rapidement, plus le foie est dur, plus la fibrose est importante (69) (MALLAT A., DHUMEAUX D, 2004). Ses limitations sont l'ascite et la graisse thoracique, et il ne doit pas être réalisé chez les femmes enceintes. Il permet le diagnostic de la fibrose significative au cours de l'hépatite C avec une bonne performance diagnostique(69) (MALLAT A., DHUMEAUX D, 2004).

La performance du fibroscan est la meilleure pour le diagnostic de la cirrhose, il pourrait être utile aussi dans l'évaluation de la gravité de celle-ci, le gradient de pression portal et la présence de VO sont corrélés aux valeurs d'élasticité hépatique (69) (MALLAT A., DHUMEAUX D, 2004).

Chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite C avec des activités des transaminases normales, la possible supériorité du fibroscan, qui reste à confirmer, pour la quantification de la fibrose pourrait être due à ce que cette méthode physique n'est pas influencée par une consommation ancienne d'alcool ou par la charge virale (70) (GUECHOT J,et al ,2006).

2.3. Prise en charge thérapeutique :

2.3.1. Traitements antivirales :

Depuis la découverte du VHC en 1989, le traitement de cette infection a considérablement évolué.

En premier lieu cette pathologie était prise en charge avec l'injection d'interféron alpha (IFNα) ce qui donnait un taux de réponse virologique prolongée d'environ 17%.(71) (Pawlotsky J-M, Dhumeaux D, 2004).

A la suite, l'utilisation d'une bithérapie associant les interférons Alpha à la ribavirine, a permis d'augmenter la réponse virologique à hauteur de 41%. La pégylation de IFN α (pegIFNα) a conduit à une augmentation de l'efficacité thérapeutique et donc de la réponse prolongée à un taux de 39% en monothérapie et à 61% chez en bithérapie associé à la ribavirine. (71) (Pawlotsky J-M, Dhumeaux D, 2004).

L'efficacité des traitements varie cependant en fonction du génotype du VHC contracté par le patient.

L'utilisation de ces traitements n'était pas sans conséquences sur les patients ; en effet les IFN étant mal tolérés, il apparaissait de nombreux effets indésirables diminuant considérablement la qualité de vie des patients.

Les avancées des connaissances sur le VHC ont permis en 2011 l'utilisation d'une nouvelle classe thérapeutique : les inhibiteurs de protéase et notamment le télaprévir et le bocéprévir qui sont utilisés dans la prise en charge des hépatites C chroniques.

Ces nouvelles molécules vont être utilisées dans une trithérapie en association avec les pegIFN et la ribavirine ; cette association va permettre une augmentation de la RVP à environs 75% chez les sujets infectés par le génotype 1 avec une réduction de la durée du traitement de 48 à 24 semaines.(72)(Laurain A, Pol S,2016).

Cependant l'apparition de nouveaux effets indésirables comme les rashs cutanés et les anémies pour ces deux molécules vont s'ajouter aux effets de la bithérapie classique. Cette association restera le traitement de références du génotype 1.

En 2014 la trithérapie n'était déjà plus recommandée avec la découverte des nouveaux antiviraux d'action directe (AAD).

Cela va être une réelle révolution dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

En effet, les différentes molécules utilisées en association vont permettre une prise en charge de la pathologie en s'affranchissant des thérapeutiques utilisées ultérieurement et ainsi supprimer les effets indésirables qui leur sont associés.

Cette multi thérapie étant très bien tolérée, elle va permettre également une administration par voie orale ce qui facilitera la vie des patients par comparaison aux IFN qui étaient administrés par injection. Mais la vraie révolution est due à l'efficacité de ces traitements qui vont

permettre un taux de guérison supérieur à 90% tout en réduisant la durée du traitement chez tous les patients même chez ceux en échec thérapeutique avec la trithérapie de 1ère génération αet par bithérapie pegIFNα et ribavirine .

Les différentes classes d'AAD disponibles sont les inhibiteurs de protéases NS3/4A, les inhibiteurs de NS5A et les inhibiteurs de NS5B.

Du fait de l'absence de résistance croisée, ils vont permettre la prise en charge de tous les patients infectés par le VHC.

En cas d'échec du traitement une étude de résistance au traitement est réalisée afin de proposer une association alternative au patient. (72) (Laurain A, Pol S, 2016).

2.3.1.1. Objectifs thérapeutiques généraux :

L'objectif primaire du traitement, quantifiable et considéré comme le critère de jugement principal dans les études cliniques évaluant les nouvelles molécules antivirales dans l'hépatite C sont :

- L'obtention d'une réponse virologique durable
- L'éradication virale pour à la résolution des symptômes et à l'arrêt de la progression
- Vers une hépatopathiecirrhogène.

Si elle ne peut être obtenue, les objectifs secondaires de la thérapie visent à :

- Réduire la progression de la fibrose,
- Prévenir les complications, et à retarder le développement d'un CHC dans les cas où la cirrhose est constituée.(73)(FOURNIER C,et al ,2008).

2.3.1.2. Les moyens thérapeutiques :

A. Interféron alpha :

- **Caractéristiques et mode d'action :**

L'IFN α appartient à la famille des cytokines endogènes, produites sous l'effet de

Différents stimuli, notamment les infections virales (73) (FOURNIERC, et al ,2008).

Il agit par quatre mécanismes : (73) (FOURNIERC, et al ,2008)

- Un effet antiviral direct (inhibition de la réplication et de l'assemblage des particules

Du VHC).

- Un effet immunomodulateur (augmentation de l'expression des antigènes D'histocompatibilité de classe I et stimulation des lymphocytes CD4 et CD8.

- Une action antifibrosante par diminution du transforminggrowth factor beta.
- Une action antiproliférative.

- **Différents types d'interféron alpha :**

On connaît 2 types d'IFN α :

- Les IFNα-2a et α-2b qui sont des protéines de 165 acides aminés, de faible poids

Moléculaire d'environ 19 kDa, rapidement éliminées de l'organisme, avec une demi-vie

D'élimination moyenne de 4 à 9 heures selon les études (74) (MACQUIN-MAVIER I, et al, 2002), les deux IFN α 2a et 2b

Se distinguent par un acide aminé en position 23 (75) (ARNAUD R, 2002).

- L'IFN PEG qui est le résultat de la liaison entre l'INF α et le polyéthylène glycol,

L'association diminuant la clairance de l'IFN par les reins, elle augmente sa demi-vie et

Permet l'obtention d'une concentration plus stable du médicament (73) (FOURNIERC, et al ,2008), les deux

Molécules différent par la qualité et la quantité de polyéthylène glycol conjugué à

I'IFN : polyéthylène glycol linéaire de 12 kD pour I' INF α 2b, et un polyéthylène glycol

Branché de 40 kD pour I'IFN α 2a (76) (CACOUB P, BENHAMOU Y, 2002).

- **Modalités thérapeutiques :**

L'administration se fait par voie sous cutanée (73) (FOURNIERC,et al ,2008).

La posologie est en fonction du type de l'interféron et du protocole choisi :

- IFN α standard en monothérapie ou en association avec la ribavirine : 3 millions

D'unités 3 fois par semaine pendant 12mois (77) (MARCELLIN P, BOYER N, 2002).

- IFN PEG :

* en bithérapie, les posologies sont pour l'IFN PEG α 2b de 1 à 1,5 µg/kg par

Semaine, et de 180 µg par semaine (quel que soit le poids du patient) pour L'IFN PEG α

2a (76) (CACOUB P, BENHAMOU Y, 2002).

* en monothérapie, en cas de contre-indication à la ribavirine, l'IFN

PEG peut être utilisé à la dose de 1 µg/kg/semaine pour IFN PEG α-2b ou à la dose de

180 µg/ semaine pour IFN PEG α-2a (76) (CACOUB P, BENHAMOU Y, 2002).

- **Contre-indications :**

Les contre-indications à l'IFN, absolues ou relatives, sont si nombreuses qu'elles ne doivent pas être prises en compte de façon dogmatique, mais adaptées à chaque malade (78) (POL S, et al ,2001).

Les contre-indications du traitement par IFN α sont : (79) (GOURNAY J, RICHOU C, 2002)

- Cirrhose décompensée
- Hépatite auto-immune
- Dépression sévère non traitée
- Dysthyroïdie incontrôlée
- Coronaropathie instable
- Epilepsie non contrôlée
- Diabète non contrôlé
- Hypertension non contrôlée
- Grossesse

- **Effets secondaires :**

Les effets secondaires sont le plus souvent temporaires et réversibles, spontanément ou

Après réduction ou espacement des doses (75) (ARNAUD R, 2002).

Le plus fréquent est le syndrome pseudo grippal (fièvre, arthralgies, céphalées, frissons)

(80) (ASSELHAL T, et al ,2003).

Les autres effets secondaires possibles sont : une asthénie, un amaigrissement, une perte

De cheveux, des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur avec une irritabilité, des

Difficultés de concentration, une sécheresse cutanée (80) (ASSELHAL T, et al ,2003).

Certains effets secondaires rares peuvent être graves et doivent être anticipés :

- Les troubles psychiatriques : une dépression peut survenir dans environ 10% des cas,

Des décompensations de psychose préexistante peuvent survenir (80) (ASSELHAL T,et al ,2003).

- Les dysthyroïdies : il peut survenir une hypo- ou une hyperthyroïdie (80) (ASSELHAL T, et al ,2003).
- Les atteintes cardiaques : en particulier les troubles du rythme et troubles de la

Conduction et ischémie coronarienne (79) (GOURNAY J, RICHOU C, 2002).

- Les atteintes respiratoires : essentiellement les pneumopathies interstitielles se

Manifestant par un syndrome restrictif (79) (GOURNAY J, RICHOU C, 2002).

- Les atteintes auditives : Il s'agissait surtout de diminution de l'audition (35%) et

D'acouphènes (29%) (79) (GOURNAY J, RICHOU C, 2002).

- Les atteintes ophtalmologiques : la rétinopathie et la névrite optique (79)

(GOURNAY J, RICHOU C, 2002).

Dans l'ensemble des études, les effets secondaires observés avec l'IFN PEG sont

Superposables à ceux qui sont observés chez les malades traités par l'IFN non PEG, mais des différences quant à l'incidence de certains effets secondaires ont été observées (79)

(GOURNAY J, RICHOU C, 2002), le

Syndrome grippal et les signes cutanés inflammatoires au point d'injection ainsi que la

Neutropénie sont un peu plus fréquents (80) (ASSELHAL T, et al ,2003).

B. Ribavirine :

- **Mode d'action :**

La ribavirine est un analogue de la guanosine qui après phosphorilation, peut être incorporé à l'ARN viral par l'ARN polymérase, interrompre la synthèse d'ARN et inhiber la réplication virale.

Elle interfère aussi avec la production de la guanosine triphosphate qui est nécessaire à la réplication virale et elle pourrait avoir un effet immunomodulateur en favorisant les réponses cellulaires du type Th1 (81) (FELD JJ, HOOFNAGLE JH, 2005).

- **Modalités thérapeutiques :**

La ribavirine est utilisée à la dose de 800mg/j si le poids est inférieur à 65kg, 1000 mg/j si le poids est compris entre 65 et 85kg et 1 200mg/j si le poids est supérieur à 85kg, dans la mesure où cela permet d'obtenir une dose relativement élevée (supérieure à 10,6 mg/kg) (77). L'hypothèse d'un impact important des doses de ribavirine sur les taux de RVP émerge actuellement, le principe d'adaptation des doses selon le poids du patient est actuellement bien reconnu (73) (FOURNIERC, et al ,2008).

Par ailleurs, les données de l'étude de Manns et al. démontrent que l'administration de doses de Rebetol® supérieures à 10,6mg/kg permettrait d'obtenir une meilleure réponse au traitement (61% versus 50%) (82)(MANNSMP, et al ,2001).

La ribavirine est administrée par voie orale, elle existe sous deux formes commercialisées, le Rebetol® et le Copegus® (73) (FOURNIERC, et al ,2008).

Tableau 1 : Posologie recommandée de la ribavirine en fonction des médicaments utilisés en association. (119)

Médicament utilisé en association	Dose quotidienne de ribavirine	Nombre de comprimés à 200/400 mg
Antiviraux d'action directe	< 75 kg = 1000mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200mg (2 matin, 3 le soir) 6 x 200mg (3 matin, 3 soir)
IFN alpha 2a	< 75 kg = 1000mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200mg (2 matin, 3 le soir) 6 x 200mg (3 matin, 3 soir)

- **Contre-indications :**

Les principales contre-indications à la ribavirine sont : (79) (GOURNAY J, RICHOU C, 2002)

- L'insuffisance rénale définie par une créatinine > 200µmol/l dans la mesure où elle va majorer l'anémie et rendre le traitement impossible.
- Les hémoglobinopathies congénitales et les anémies préexistantes (et les cardiopathies sévères du fait du risque d'anémie et donc du risque coronarien)
- La grossesse et l'allaitement.

- **Effets secondaires :**

On distingue : (79) (GOURNAY J, RICHOU C, 2002)

- Effets secondaires non sévères : toux, dyspnée d'effort, insomnie, prurit, éruption cutanée, élévation de l'uricémie.
- Effets secondaires sévères : anémie hémolytique, tératogénicité, toxicité mitochondriale (chez les patients co-infectés par VHV/VIH).

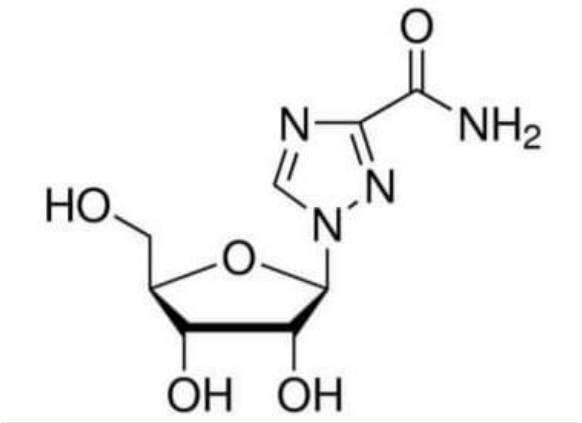


Figure 9 : Structure du la ribavirine (120).

C. Sofosbuvir :

Le sofosbuvir est un inhibiteur nucléosidique de la polymérase NSB5, analogue nucléotidique spécifique du VHC ayant une activité pan-génotypique.

Il a obtenu son AMM en 2014. ,

Le Sofosbuvir est utilisé dans la prise en charge de l'hépatite C en®Avec la spécialité Sovaldi association à la ribavirine et aux Peg-interférons mais également à d'autres antiviraux ou le lédipasvir dans la®d'action directe comme le velpatasvir dans la spécialité Epclusa .®, ou encore au velpatasvir et voxilaprévir dans la spécialité Vosevi®spécialité Harvoni Le sofosbuvir est une prodrug. Il est activé lors de deux étapes intracellulaires.

Tout d'abord lors du 1er passage hépatique par un clivage hydroxylique effectué par des enzymes comme la carboxylésterase 1 ; ce clivage est ensuite suivi d'une phosphorylation par des nucléotides kinases aboutissant ainsi à la formation de deux analogues dont l'un possédant une activité pharmacologique qui est un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203).

La dose recommandée de Sofosbuvir est de 400 mg soit un comprimé une fois par jour à prendre pendant un repas.

La durée du traitement varie de 12 à 24 semaines en fonction des molécules associées, du génotype viral et de la maladie hépatique du patient. Le Sofosbuvir est une molécule très bien tolérée ; les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées et des nausées. En association à la ribavirine, les principaux effets indésirables sont la rhinopharyngite, l'anémie, l'insomnie, la dépression, la dyspnée, la toux, les nausées, la constipation, les prurits, l'arthralgie, les myalgies, l'asthénie …(83) (84) (85,(Villanueva J,2015)

L'utilisation du sofosbuvir est contre indiquée en cas :

- D'hypersensibilité aux principes actifs ou aux excipients
- Administration concomitante d'Amiodarone du fait la présence de quelques cas d'arythmie lors de prise de Sofosbuvir.

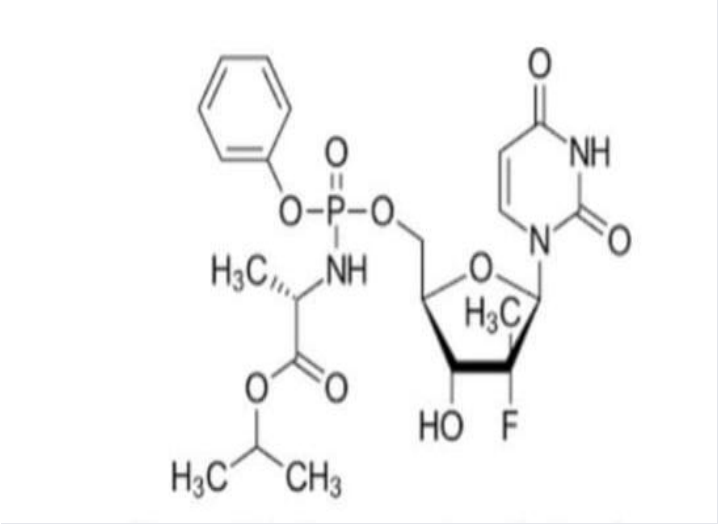


Figure10 : Structure du Sofosbuvir.

D. <u>Dasabuvir</u> :

Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NSB5. Il a obtenu son AMM en 2015. Il est utilisé dans la prise en charge de l'hépatite C à VHC de génotype 1 en association avec d'autres antiviraux d'action directe avec ou sans ribavirine et ne doit jamais être utilisé en monothérapie. La dose recommandée à administrer est de 500 mg par jour soit un comprimé à 250 mg deux fois par jour matin et soir. La durée du traitement dépend du sous-type viral, de l'état hépatique ainsi que des molécules utilisées en association, comme le montre le tableau ci-dessous.

Le dasabuvir (en association avec ombitasvir/paritaprévir/ritronavir) est très bien toléré avec très peu ou pas d'effets indésirables graves. Il a cependant été relevé chez 20% des patients, des asthénies et des nausées.

L'utilisation du dasabuvir est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
- Dasabuvir est un substrat des cytochromes P2C8. Son administration concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, efavirenz, evirapine, etravirine, rifampicine, millepertuis) peut entrainer une diminution des concentrations de dasabuvir par augmentation de son métabolisme et donc une perte d'efficacité.
- Au contraire l'administration concomitante d'inhibiteur enzymatique (Gemfibrozil) peut entrainer une augmentation des concentrations au-delà des doses recommandées par diminution du métabolisme et ainsi engendrer une toxicité. (86)(87)

E. Daclatasvir :

C'est le 1er représentant de la classe des inhibiteurs de la polymérase NS5A. Il a obtenu une AMM 2014 pour son utilisation uniquement en association dans la prise en charge des sujets infectés par le VHC

La dose recommandée de daclatasvir est de 60 mg soit un comprimé en prise unique journalière avec ou sans nourriture.

La durée du traitement est en fonction du génotype contracté par le patient, de son état hépatique, des molécules associées, et de la cinétique virale. Elle peut varier entre 12 et 24 semaines. (88)

Tableau 2 : Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandé pour le traitement combiné avec daclatasvir(121) (Anderson S, 2019)

Génotype VHC et population de patients*	Traitement	Durée
Génotype 1 ou 4 sans cirrhose	DAKLINZA + sofosbuvir	12 semaines Une prolongation jusqu'à 24 semaines est à envisager pour les patients ayant été traités par une anti-protéase NS3/4A
Génotype 1 ou 4 avec cirrhose compensée	DAKLINZA + sofosbuvir	24 semaines Une durée du traitement plus courte de 12 semaines peut être envisagée chez les patients naïfs de traitement, cirrhotiques et ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse tels que : IL28B CC et/ou une charge virale basse à l'initiation du traitement. L'ajout de la ribavirine est à envisager chez les patients avec une maladie hépatique très avancée ou ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse tels que l'échec à un précédent traitement.
Génotype 3 avec cirrhose compensée et/ou en échec d'un précédent traitement	DAKLINZA + sofosbuvir + ribavirine	24 semaines
Génotype 4	DAKLINZA + peg-interféron alfa + ribavirine	24 semaines de DAKLINZA en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine pendant 24-48 semaines. Si le patient présente un taux d'ARN du VHC indétectable à la fois aux semaines 4 et 12 du traitement, les 3 médicaments du traitement doivent être poursuivis pendant une durée de traitement de 24 semaines. Si le patient a une charge virale détectable aux semaines 4 et 12 du traitement, DAKLINZA doit être arrêté à la semaine 24 et le peg-interféron alfa et la ribavirine doivent être poursuivis pour une durée totale de 48 semaines.

Le daclatasvir est un médicament bien toléré avec peu d'effets indésirables, les principaux sont l'asthénie, les céphalées et les nausées. (88)

Le daclatasvir est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
- Co-administration avec des inducteurs puissants des cytochromes P450 3A4 et du transporteur, des glycoprotéines P (P-pg) pouvant entrainer une diminution des concentrations plasmatiques et donc de l'efficacité du daclatasvir. (Par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine, la rifabutine, la dexaméthasone à usage systémique, le millepertuis)

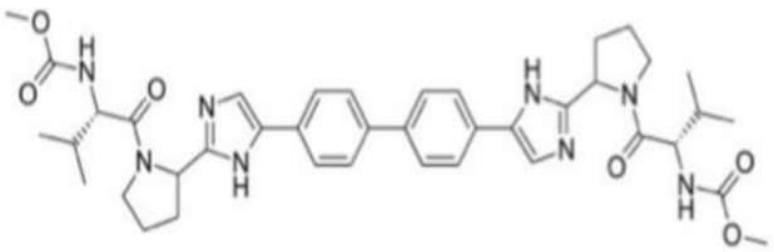


Figure11 : Structure du daclatasvir(122) .

F. Lédipasvir :

Le ledipasvir est un analogue nucléotidique spécifique du VHC.

Il a une action inhibitrice du complexe de réplication NS5A conduisant à une inhibition de la réplication de l'ARN et de l'assemblage des virions.

Il a obtenu son AMM en 2014. Il est utilisé dans le traitement de l'hépatite C chronique en association avec le Sofosbuvir dans l'association nommée Harvoni®.

La dose recommandée de ledipasvir est de 90mg par jour soit un comprimé de Harvoni mg de (90® mg de Ledipasvir + 400 mg de Sofosbuvir) par jour à prendre avec ou sans nourriture. Une Co-administration de ribavirine avec cette association est recommandée en fonction du génotype viral et de l'état hépatique (cirrhose compensée, décompensée, transplantation).

La durée du traitement peut varier de 8, 12 à 24 semaines.

Le principal effet indésirable ressenti lors de la prise de ce médicament est une asthénie et des céphalées. Son utilisation est contre indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
- Co-administration avec la rosuvastatine
- Utilisation simultanée des inducteurs puissants de la P-gp pouvant entrainer une diminution de la concentration du lédipasvir et donc une diminution de l'efficacité. (89)(90, Mennecier D, 2019)

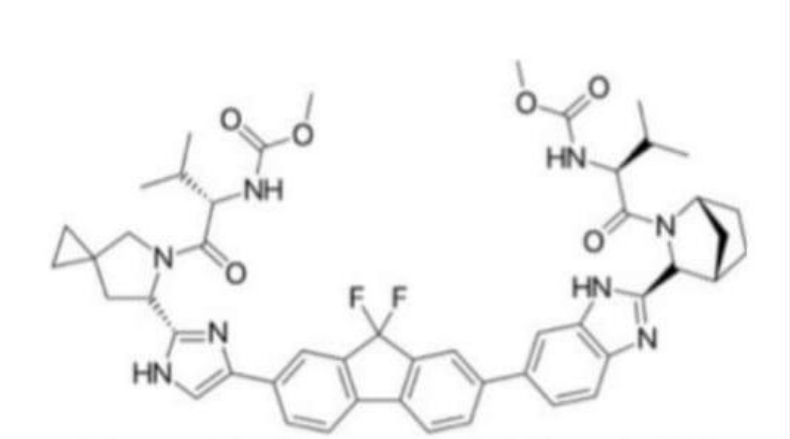


Figure12 : Structure du Lédipasvir (123).

G. Bocéprévir :

Le bocéprévir a obtenu son AMM en 2011.

Il est utilisé en association aux peg-interféron et la ribavirine dans le traitement de l'atteinte chronique par le VHC de génotype 1 chez les sujets ayant une hépatite compensée naïve ou en cas d'échec d'un traitement précédent.

La posologie recommandée est de 800 mg trois fois par jour pendant les repas ou en-cas léger, du fait de l'augmentation de l'absorption de la molécule par la nourriture.

La durée du traitement dépend de la cinétique virale et de la réponse à un traitement préalable ; elle est de 24 semaines chez les sujets naïfs avec un ARN indétectable à la 8ème semaine et à la 24ème après le début du traitement, et de 48 semaines chez les sujets avec des ARN détectables à la 8ème semaine après le traitement et les sujets ayant déjà reçu un traitement qui aurait échoué quel que soit le profil de la cinétique virale. (91)

L'utilisation du bocéprévir peut entrainer l'apparition d'effets indésirables généraux comme des nausées, des vomissements, des céphalées, une asthénie et d'autres plus spécifiques avec notamment des cytopénies comme des anémies, neutropénies ou dans de rares cas de pancytopénies.

- L'utilisation du bocéprévir est contre-indiquée dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients contenus dans la spécialité.
- Chez les patients atteints d'hépatite auto-immune
- Grossesse
- Administration conjointe de médicaments dont la clairance dépend des cytochromes 3A4/5 pour lesquels une augmentation de la concentration plasmatique serait grave et/ ou engagerait le pronostic vital. (92)

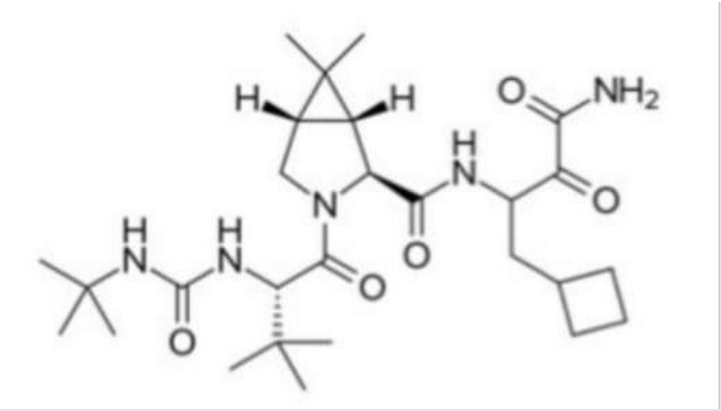


Figure 13 : Structure du bocéprévir(124).

H. Grazoprévir :

Le grazoprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A.

Il est utilisé en association avec un inhibiteur de la protéine NS5A l'elbasvir dans une spécialité nommée Zepatier® ayant obtenu son AMM en juillet 2016.

Il est utilisé dans le traitement des infections chroniques VHC de génotypes 1 et 4 pour une durée de 12 semaines à l'exception des génotypes 1a et 4 pour lesquels une adjonction de ribavirine et une prolongation de la durée du traitement est possible jusqu'à 16 semaines. La dose recommandée est de 100 mg par jour (associé à 50 mg d'elbasvir) soit un comprimé par jour.

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou aux excipients
- Administration chez un sujet présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère
- Co-administration avec les inhibiteurs du polypeptide IB transportant des anions organiques (Rifampicine, atazanavir, lopinavir, aquinavir, ciclosporine …)
- Co-administration avec des inducteurs du cytochrome P450 (CYP3A4) ou la P-gp (phénytoïne, carbamazépine, millepertuis) (93)(94)(95)

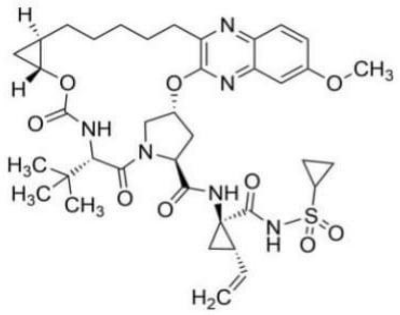


Figure 14 : Structure grazoprévir(125).

Tableau 3 : Agents disponibles ou en cours de développement dans le traitement de l'hépatite C dont les résultats ont été publiés ou présentés dans des congrès scientifiques internationaux

Classes	Génération	Agent	Compagnie pharmaceutique	Phase de développement
Inhibiteurs de la protéase NS3-4A	Première-génération, première vague	Télaprévir	Vertex, Janssen, Mitsubichi	AMM européenne
		Bocéprévir	Merck	AMM européenne
		Siméprévir	Janssen	AMM européenne
	Première generation, deuxième vague	Faldaprévir	Boehringer-Ingelheim	III
		Asunaprévir	Bristol-Myers Squibb	III
		ABT-450/r	Abbvie	III
		Danoprévir/r	Roche	II
		Sovaprévir	Achillion	II1
		Védroprévir	Gilead	II
		IDX320	Idenix	II
		Vaniprévir	Merck	III (Japon)
	Deuxième Génération	MK-5172	Merck	III
		ACH-2684	Achillion	II
Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5B	Analogues Nucléotidiques	Sofosbuvir	Gilead	AMM européenne
		VX-135	Vertex	II
	Analogue Nucléosidique	Méricitabine	Roche	II
Inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B	Inhibiteurs du domaine du pouce I	BMS-791325	Bristol-Myers Squibb	III
		TMC647055	Janssen	II
	Inhibiteurs du domaine du pouce II	Lomibuvir	Vertex	II
		GS-9669	Gilead	II
	Inhibiteurs du domaine de la paume I	Dasabuvir	Abbvie	III
		ABT-072	Abbvie	II
		Sétrobuvir	Roche	II
Inhibiteurs du complexe NS5A	Première Génération	Daclatasvir	Bristol-Myers Squibb	AMM européenne
		Lédipasvir	Gilead	III
		Ombitasvir	Abbvie	III
		PPI-668	Presidio	II
		PPI-461	Presidio	II
		ACH-2928	Achillion	II
		GSK2336805	GlaxoSmithKline	II
		BMS824393	Bristol-Myers Squibb	II
		Samatasvir	Idenix	II
	Deuxième génération	MK-8742	Merck	II
		ACH-3102	Achillion	II
		GS-5816	Gilead	II
Inhibiteurs de la ciclophiline	Première Génération	Alisporivir	Novartis	II
		SCY-635	Scynexis	II
Antagoniste du miRNA-122	Première génération	Miravirsen	Santaris	II

2.3.2. Suivi de traitement antiviral des patients :

Le suivi du traitement doit comprendre une consultation médicale ou une consultation d'éducation thérapeutique toutes les 4 semaines pour s'assurer de l'observance thérapeutique, pour évaluer les effets indésirables potentiels et les interactions médicamenteuses.

Il est recommandé de réaliser un hémogramme, une créatininémie, une clairance calculée de la créatinine, et les tests de fonctions hépatiques à l'initiation du traitement et après 4 semaines de traitement. Le rythme ultérieur doit être discuté en fonction du stade clinique. En cas de fibrose avancée, une évaluation toutes les 4 semaines pendant toute la durée du traitement est recommandée. En cas d'utilisation de la ribavirine, l'hémogramme et la fonction rénale doivent être surveillés régulièrement(96).

L'évolution de la charge virale au cours du traitement n'est pas prédictive de la réponse au traitement. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique ne doit pas être fondée sur la mesure répétée de la charge virale. Chez les patients n'ayant jamais été traités par agent antiviral direct, en l'absence de doute sur l'observance et d'éventuelles interactions médicamenteuses, une évaluation de la charge virale est au minimum nécessaire avant de commencer le traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement (97).

- Le rythme de suivi du patient doit être laissé à l'appréciation du médecin qui prend en charge le patient (AE)
- En cas d'utilisation de la ribavirine, une surveillance régulière de l'hémogramme et de la fonction rénale est nécessaire (A)
- La quantification de la charge virale C est recommandée avant de commencer le traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement (AE) (97).

Tableau 4 : Fiche de suivi (Introduction N°5 du relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique C).

ALAT		GB		PN		HB		PLAQ		Charge virale Traitement de 12 semaines* Traitement de 24 semaines **		Clairance de la Créatinine MDRD	
Suivi	Date	Suivi	Date	Suivi	Date	Suivi	Date	Suivi	Date	Suivi	Date	Suivi	Date
J_0		J_0		J_0		J_0		J_0		$*J_0$		J_0	
S_4		S_4		S_4		S_4		S_4				S_4	
S_8		S_8		S_8		S_8		S_8		$*S_{24}$		S_8	
S_{12}		S_{12}		S_{12}		S_{12}		S_{12}		$**J_0$		S_{12}	
S_{24}		S_{24}		S_{24}		S_{24}		S_{24}		$**S_{36}$		S_{24}	

2.3.2.1. Tolérance et gestion des effets indésirables :

Les agents antiviraux directs du VHC ont un très bon profil de tolérance. Les effets indésirables n'impliquent pas d'adaptation de posologie ni de règle d'arrêt du traitement. Les effets indésirables cliniques les plus fréquemment décrits (> 5 % des patients) sont la fatigue, les céphalées, l'insomnie, les nausées et la diarrhée. Ils sont le plus souvent de grades 1 et 2 et n'entrainent que rarement un arrêt du traitement (97).

Plusieurs cas de bradycardies sévères ont été décrits chez des patients recevant du Sofosbuvir, en particulier chez ceux recevant de l'amiodarone, probablement en raison de l'augmentation de la concentration en Sofosbuvir en présence de l'amiodarone, mais aussi chez des patients ne prenant pas d'amiodarone. Il est donc contre-indiqué d'utiliser des traitements contenant du Sofosbuvir chez les patients qui prennent de l'amiodarone. La demi-vie de l'amiodarone étant de plusieurs semaines et variable selon les sujets, il est prudent de respecter un délai d'au moins 6 mois entre l'arrêt de l'amiodarone et le début du traitement antiviral. Si un traitement antiviral est nécessaire, un traitement sans Sofosbuvir est à privilégier, sous couvert d'un suivi cardiologique (97).

En cas de cardiopathie (troubles de conduction ou insuffisance cardiaque), un avis cardiologique est nécessaire avant de commencer le traitement. Chez les patients qui prennent un traitement bradycardisant (bétabloquants par exemple), une surveillance rapprochée est souhaitable(97).

En cas d'utilisation de la ribavirine, si une anémie significative apparait (hémoglobine < 10 g/dl), la dose de ribavirine doit être ajustée en diminuant par palier de 200 mg. Une réduction plus rapide des doses de ribavirine peut être nécessaire chez les patients ayant une diminution rapide du taux d'hémoglobine.

L'administration de ribavirine doit être arrêtée si le taux d'hémoglobine chute en dessous de 8.5 g/dl. L'utilisation d'érythropoïétine n'est pas recommandée en cas d'anémie (97).

Quelques cas d'hypertension artérielle pulmonaire apparaissant sous traitement par agent antiviral direct ont été décrits chez des patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique (98(Renard S, et al ,2016),99(SavaleL,et al ,2016).La responsabilité du traitement antiviral dans la survenue de cet effet indésirable n'a pas été établie (97).

Dans certaines séries rétrospectives, une prévalence élevée de CHC diagnostiqués pendant ou après traitement par agent antiviral direct a été rapportée (100(Cardoso H, et al ,2016),(101(Ravi S,et al,2016). Les études prospectives n'ont pas montré d'incidence accrue de CHC de novo (102(NagaokiY,et al,2016),(103(ChokkalingamA,et al ,2016).Plusieurs séries rétrospectives ont rapporté une prévalence accrue de récidive de CHC pendant ou après traitement par agent antiviral direct (104(Cardoso H,et al ,2016),105(Yang JD,et al,2016),106(Conti F,et al ,2016),107(ReigM,et al ,2016)].

Des études rétrospectives ou de cohorte n'ont pas confirmé ce risque (108(Carrat F,et al,2016),109(Kobayashi M,et al,2017),110(Cheung MC,et al ,2016). Enfin, une étude récente a suggéré une agressivité accrue des CHC de novo survenant au décours du traitement par

agent antivral direct (111) (Romano A,et al ,2019).La balance globale bénéfice – risque est en faveur du traitement antiviral. Cependant, chez les patients à haut risque de CHC, par prudence, une imagerie injectée, en coupes, avant le traitement et régulièrement ensuite, peut être discutée au cas par cas(97).

- Chez les patients cirrhotiques candidats à la transplantation hépatique, il est recommandé de surveiller la pression artérielle pulmonaire pendant et après traitement par agent antiviral direct (C).
- Chez les patients cirrhotiques avec un antécédent de carcinome hépatocellulaire, il est recommandé de réaliser une IRM abdominale trimestrielle durant l'année qui suit l'initiation du traitement par agent antiviral direct (AE).
- Il est contre-indiqué d'utiliser les combinaisons contenant du Sofosbuvir chez les patients qui prennent de l'amiodarone (A) (97).

2.3.2.2. Efficacité du traitement (Suivi Virologique) :

Une réponse virale soutenue 12 semaines après le traitement est corrélée au maintien de cette réponse à 24 semaines avec des valeurs prédictives positive et négative > 99 % .Une RVS à 12 semaines est donc le bon critère d'efficacité des traitements. Un contrôle à 48 semaines après l'arrêt du traitement permet de confirmer la guérison virologique chez les patients sans facteur de risque de ré-infection. Si l'ARN est indétectable, l'éradication peut être considérée comme définitive, sans nécessiter de contrôle ultérieur (97).

En l'absence de perturbation du bilan hépatique et/ou de facteur de risque d'exposition virale, la recherche d'ARN viral n'est alors plus nécessaire. Après RVS, l'activité des lésions hépatiques liées au VHC s'interrompt, mais la surveillance doit être maintenue en cas de facteur de risque d'hépatopathie métabolique et/ou alcoolique (96).

Chez les patients qui ont une fibrose F3 ou F4, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire diminue significativement par rapport aux patients gardant une réplication virale détectable, mais justifie la poursuite d'une surveillance échographique semestrielle. Des études sont encore nécessaires pour déterminer la durée de ce suivi. Chez les patients qui ont des varices oesophagiennes avant traitement, le traitement et le suivi de l'hypertension portale doivent être adaptés à chaque patient(96).

- Une mesure de la charge virale C doit être réalisée 12 et 48 semaines après l'arrêt du traitement (A) (97).
- Le dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale semestrielle doit être poursuivi chez les patients avec fibrose sévère ou cirrhose quelle que soit la réponse au traitement (A) (97).
- Le suivi de l'hypertension portale dépend de la situation pré thérapeutique et doit être adapté au cas par cas (AE) (97).

2.3.2.3. Gestion des interactions médicamenteuses :

Le Sofosbuvir a très peu d'interactions médicamenteuses. L'utilisation des inhibiteurs de NS5A ou des inhibiteurs de protéases, boostés ou non par le ritonavir, expose à des interactions médicamenteuses multiples, notamment chez les patients infectés par le VIH. Il est nécessaire de faire une évaluation des interactions médicamenteuses potentielles avant de commencer le traitement antiviral afin d'adapter les posologies de chacun des médicaments. Par ailleurs, des dosages médicamenteux peuvent être réalisés afin de gérer ces interactions pendant la durée du traitement antiviral et/ou dans les situations d'insuffisance rénale avec ou sans hémodialyse. Néanmoins, cette gestion des interactions est facilitée par la courte durée des traitements antiviraux (97).

En pratique, il est nécessaire de lister toutes les prises médicamenteuses (sans oublier l'automédication) avant l'initiation du traitement et en cours de traitement. En cas d'interaction médicamenteuse potentielle, il est nécessaire d'évaluer si le médicament en question est réellement indispensable, s'il peut être interrompu pendant le traitement antiviral, ou si sa posologie peut être adaptée pour permettre le traitement antiviral. Cela souligne l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire notamment avec l'aide d'un pharmacien (97). Des données contradictoires ont été publiées quant à l'effet potentiellement délétère des inhibiteurs de la pompe à protons sur l'efficacité du traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir. Afin d'éviter toute interaction, il est conseillé de prendre l'inhibiteur de la pompe à protons au même moment que l'agent antiviral direct (112) (AfdhalN,et al ,2019).

2.3.3. Education thérapeutique :

L'objectif de l'éducation thérapeutique est de placer le patient lui-même au centre de la prise en charge afin d'améliorer son autonomie, son expérience et l'adhésion, non seulement au traitement médicamenteux, mais aussi au projet thérapeutique dans sa globalité en tenant compte des comorbidités, du soutien psycho-social et de la qualité de vie. L'éducation thérapeutique améliore l'adhésion du patient au traitement et peut-être la guérison sans augmenter de façon significative le coût de la prise en charge en raison de la réduction du nombre de retraitements qui en découle (113) (Larrey D, et al ,2011).

Les différents arguments en faveur des programmes d'éducation au cours de la prise en charge de l'hépatite C sont les suivants : (96).

- L'hépatite chronique C, est une pathologie potentiellement mortelle mais curable
- L'éradication virale permet de diminuer considérablement la morbidité et la mortalité de cette infection
- Nous disposons de traitements efficaces dont l'observance est un enjeu majeur (le traitement comporte des effets indésirables et des interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de limiter l'adhésion au traitement).
- En outre, les programmes d'éducation thérapeutique permettent la mise en place de mesures d'hygiène de vie permettant de prévenir la transmission de l'infection virale

et l'aggravation de l'hépatopathie en luttant contre les comorbidités avant la négativation de la réplication virale mais aussi après la guérison.

L'éducation thérapeutique à l'ère des agents antiviraux directs comprend certaines spécificités. Le fait que les nouvelles combinaisons thérapeutiques, très efficaces, soient mieux tolérées et prescrites sur des durées plus courtes que les anciens traitements, pourrait suggérer une moindre utilité de l'éducation thérapeutique. Au contraire, les nouvelles caractéristiques de ces combinaisons et les caractéristiques de patients qui peuvent en bénéficier renforcent l'utilité de l'éducation thérapeutique (96).

3. Volet pratique :

Patients et méthode :

Notre étude a été réalisée dans le service de médecine interne à l'EPH Médéa.

- Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective regroupent les cas d'hépatite C virale chronique diagnostiqués et traités par les nouvelles thérapeutiques depuis 2018 Population d'étude : Elle est constitué des patients atteints d'hépatite C virale chronique ayant consulté au sein de service.

- Critère d'inclusion :

Ont été inclus tous les malades ayant une hépatite C chronique, naïfs, rechuteurs ou non répondeurs à un traitement antérieur par Sofosbuvir, Daclatasvir et Ribavirine .tous génotypes. Cirrhotiques ou non.

- Critères d'exclusion :

Les patients ayant une coïnfection par l'HIV et/ou HBV, traité déjà par l'interféron, et/ou présentant une maladie auto-immune non spécifique d'organe.

- Le recueil des données :

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche préétablie en consultant le dossier médicale de chacun des cas et les bilans réalisés au cours de traitement (voir annexe1).

3.1. Patients :

3.1.1. Donnés recueilles sur le dossier du patient :

A. Donnés personnel :

- Âge, profession
- Date de première consultation
- Mode de contamination (Toxicomanie, Hémodialyse, Transfusion sanguine, Chirurgicaux, Dentiste, Tatouage)

B. Histoire de la maladie :

- Découverte fortuite
- Insuffisance hépatique aigue
- Hépatopathie chronique
- Cirrhose
- Manifestation auto-immunes

C. Motif de consultation :

- Signes généraux :(Asthénie, amaigrissement, Anorexie, Fièvre)
- Complications :(Hémorragie, Encéphalopathie, Ascite)
- Examen générale :(Ictère, hyperpigmentation, œdèmes, CVC, Hépatomégalie, Splénomégalie, Ascite)
- Comorbidité :(DID, Hypothyroïdie, Vascularité, Arthralgie, Arthrite, Diarrhée)

D. Echographie abdominale :

- Foie
- Ascite
- Voies biliaires
- Signes d'http
- CPRE /bili-IRM

E. Fibroscan :

- Score de METAVIR

Score	**Interprétation**	**Score**	**Interprétation**
F0	Sans fibrose	**A0**	Sans activité
F1	Fibrose portale sans septa	**A1**	Activité minime
F2	Fibrose portale et quelques septas	**A2**	Activité modérée
F3	Fibrose septale sans cirrhose	**A3**	Activité sévère
F4	Cirrhose		

F. Sérologie virale :

- AC anti HBc
- Charge virale
- Génotype

G. Bilan Biologique :

- Les paramètres :(Glyc , Créat , ASAT/ALAT , Gamma GT /PAL , Bil T/Bil I/Bil D , TP/Fact V , HB/VGM , GB/Lym , Plaquette , Albumine)

H. Traitement :

- Médicament : basé sur l'association pan génotypique de deux antiviraux directs comprenant le SOFOSBUVIR et DACLATASVIR
- Posologie : combinaison SOFOSBUVIR comprimé 400mg +DACLATASVIR comprimé 60mg la posologie est de 1 comprimé par jour
- Durée de traitement : *12 Semaines en l'absence de cirrhose*

24 Semaines si cirrhose

- Date début de traitement
- Date fin de traitement

I. Suivi thérapeutique :

- Charge virale : - Initiale
  -12 Semaines
  -24 Semaines

J. Effets indésirables de traitement :

- Nausées
- Vertiges
- Anorexie
- Angoisse
- Prurits
- Vomissement
- Arythmie cardiaque
- HTA
- Manifestation neurologique
- Manifestation psychotique

3.2. Méthode :

La méthodologie qui a été exploitée considéré comme étude en vie réelle descriptive à titre rétrospective, car nous l'avons vu pour répondre aux enjeux des mauvais résultats dus aux traitements antiviral, et aux abandons en cours de soins. Notamment pour aider les cliniciens à mieux identifier les patients à risque de se détériorer et à mieux adapter le traitement délivré. Ceci implique de pouvoir suivre de séance en séance l'évolution du patient (les résultats de PCR) dans les dossiers des patients traités par médecin gastroentérologue de l'hôpital, mais également en fonction de génotypage qui est normalement envisagé avant prescription de traitement adéquat, l'évolution de l'alliance thérapeutique, afin d'adapter la thérapie et de mieux engager les patients dans les soins.

La recherche sur les événements significatifs s'intéresse à l'efficacité d'événements thérapeutiques spécifiques. Ceux-ci sont identifiés par les participants de la thérapie et le but est de découvrir les processus de changement à l'œuvre au cours d'une thérapie.

Méthode de récolte des données a été effectuée par analyse et traitement de dossier médical des malades atteints de l'hépatite C dans l'archive de service médecine interne. Un nombre important de méthodes exploratoires ont été développées afin d'étudier les événements significatifs.

Méthode d'analyse des donnés :

L'étude des processus doit passer par une analyse détaillée, approfondie et qualitative de la manière dont le changement a lieu. Cependant, nous verrons que des analyses quantitatives constituent un complément pertinent.

L'analyse qualitative des événements significatifs permet également de mettre en évidence l'existence d'un lien entre les moments significatifs rapportés et le problème qui se présente en début de thérapie.

En combinant l'étude qualitative avec une analyse quantitative, il est possible de dégager quels impacts thérapeutiques apparaissent les plus fréquemment.

Par ailleurs, l'étude quantitative des fréquences permet de mettre en évidence le fait que les patients n'accordent pas la même importance aux différents impacts thérapeutiques en fonction de l'étape de la thérapie. En début et en fin de thérapie, les impacts de type relationnel sont prédominants alors que pendant les étapes intermédiaires, ce sont des impacts de type « évolution des problèmes » qui sont particulièrement importants aux yeux du patient.

Analyses statistiques :

Dans cette section, nous analyserons les principaux résultats, selon le format plus classique qui est rencontré dans les articles soumis à des revues à comité de lecture. Nous avons utilisé EXCEL pour établir les résultats.

3.3. Résultats :

3.3.1. Caractéristiques générales :

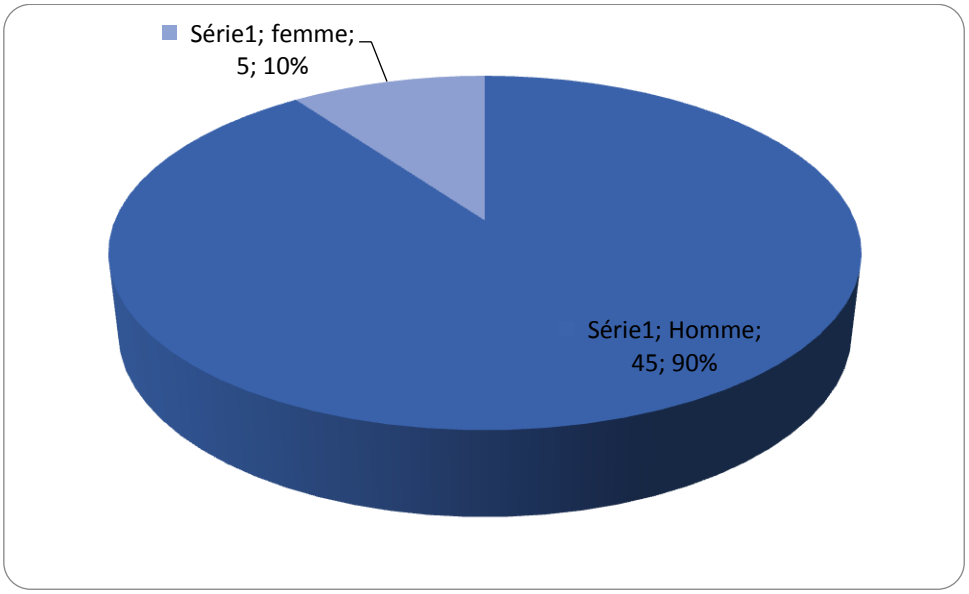


Figure15 : Répartition des patients selon le sexe

Sur les 50 patients de notre série, nous avons retrouvé :

- 5 cas de sexe féminin (soit 10 %)
- 45 cas de sexe masculin (soit 90 %)

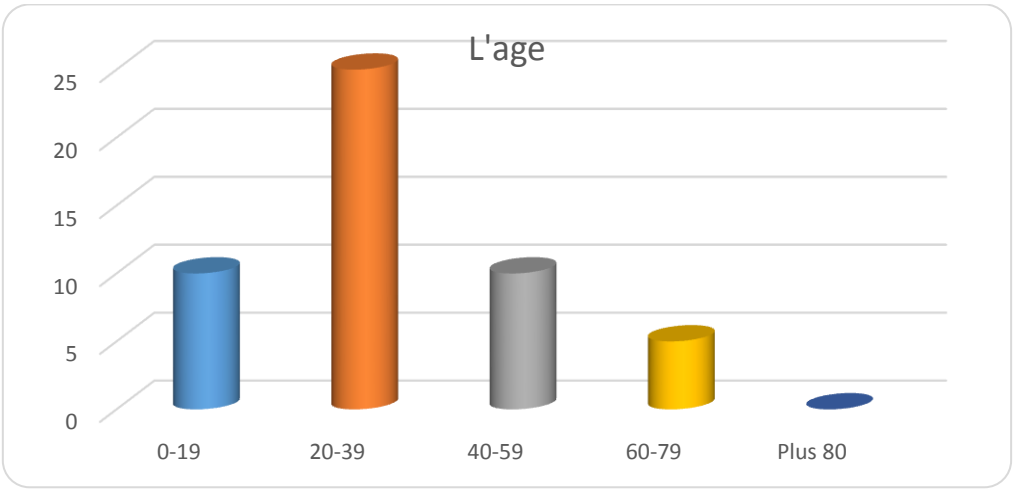


Figure16 : Répartition des patients selon l'âge

- L'âge moyen de nos patients est 37 ,6 ans
- Le pic de fréquence se situe entre 20-39, cette tranche représente 25 cas des et sont des toxicomanies

Tableau5 : Caractéristiques générales de la population atteinte de l'HCV

	Patients
Sexe ratio (F/H)	1/9
Age (moyenne)	37,6

Le sexe ratio (F/H) dans le groupe HCV est de 1/9, avec une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 37,6 ans (tableau5)

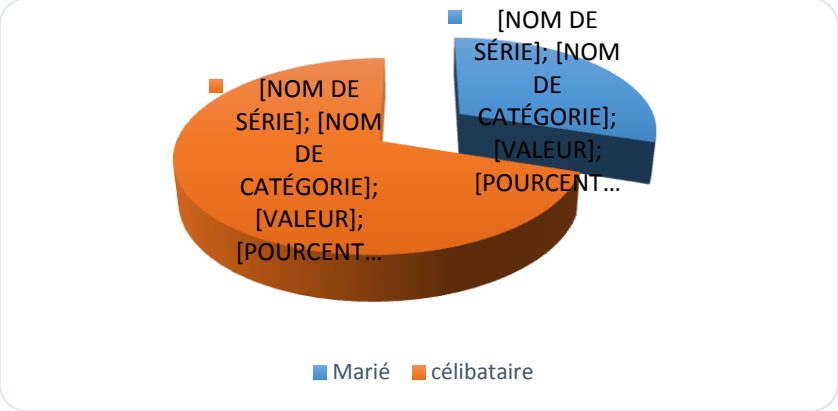


Figure17 : Répartition des patients selon la situation familiale

Sur les 50 patients de notre série, nous avons retrouvé **:**

- 35 cas de personne célibataire (soit 70 %)
- 15 cas de personne marié (soit 30 %)

3.3.2. Antécédents personnel de contamination :

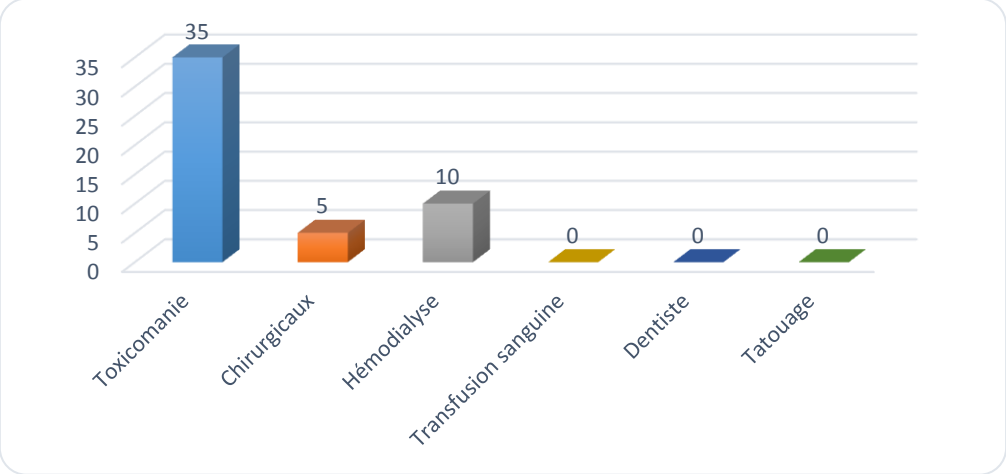


Figure18 : Répartition des patients selon le mode de contamination

- L'anamnèse à la recherche d'un facteur de risque dans notre série a montré que les deux facteurs de risque largement majoritaires, ont été les Toxicomanies (70 %) et l'antécédent d'Hémodialyse (20 %).
- Puis on a juste 5 cas d'antécédents chirurgicaux (10 %).
- Aucun cas n'a été noté contaminées par les autres antécédents.

3.3.3. Histoire de maladie :

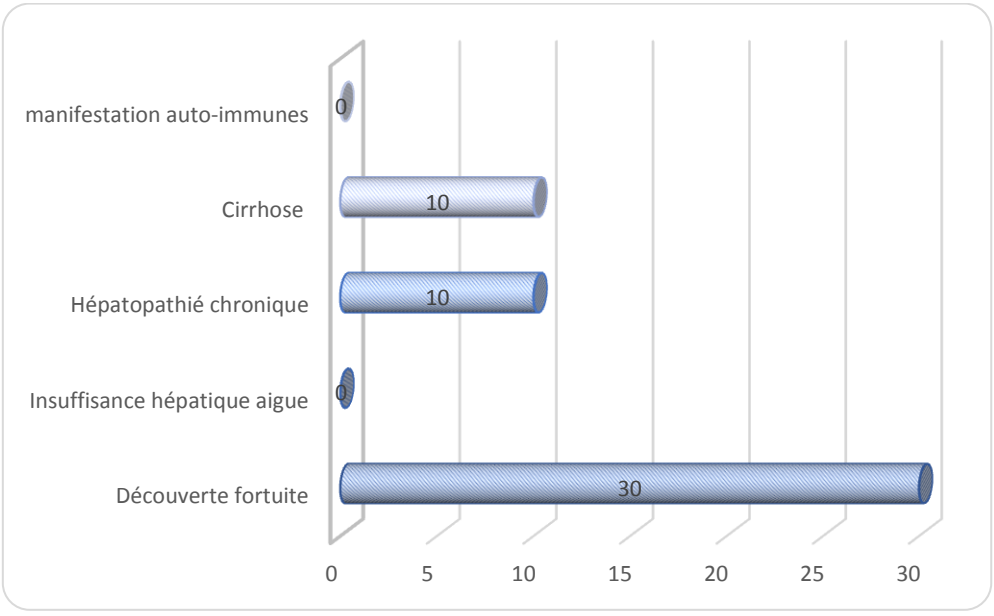


Figure 19 : Répartition des patients selon l'histoire de la maladie

- On a trouvé 30 cas au début de maladie (découverte fortuite)
- 20 cas entre hépatopathie chronique et la cirrhose.
- D'autre part-il y a aucun cas avec des manifestations auto-immunes ou insuffisance hépatique aigue.

3.3.5. Motif de consultation :

A .Signes généraux :

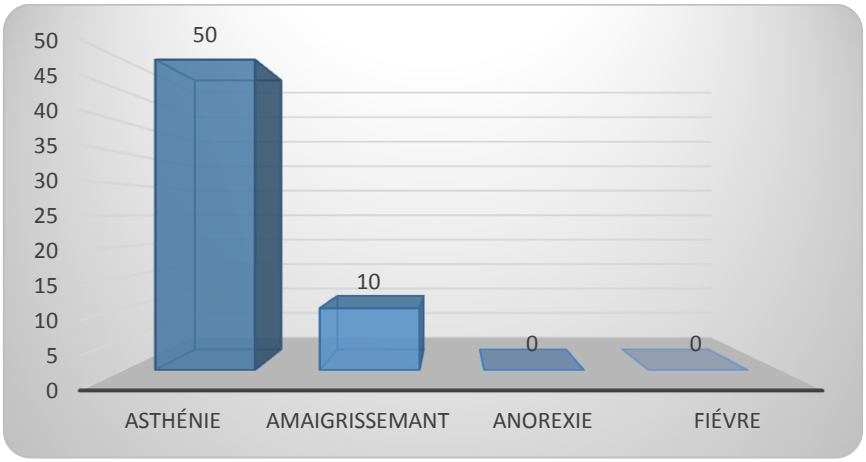


Figure 20 : Répartition des patients selon les signes généraux

- On a observé que l'asthénie est le signe clinique commun entre les patients atteints de l'hépatite C (50 cas)
- Parmi ces cas on a 10 patients ayant une amaigrissement et asthénie au même temps.

B. Complications :

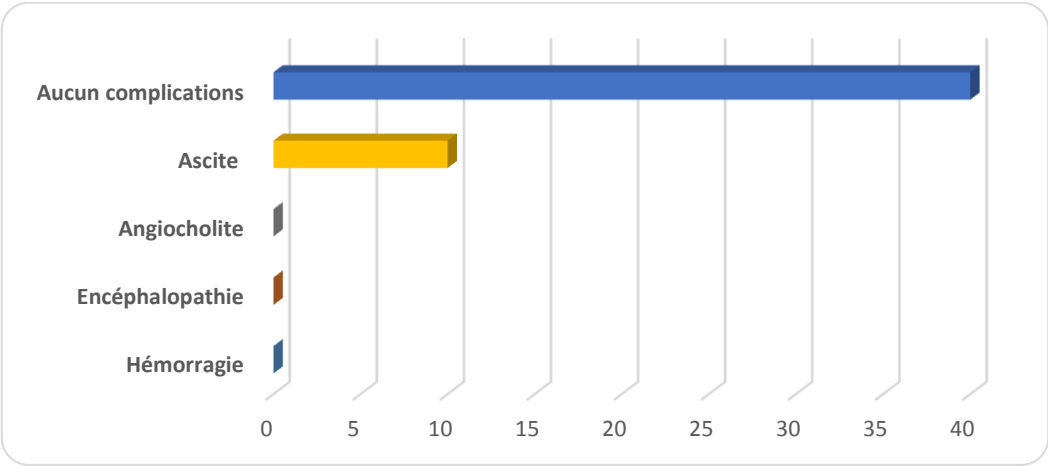


Figure 21 : Répartition de patients selon les complications

- On a remarqué que 10 cas ayant une Ascite et aucune complication pour les autres (40 cas).

C. Examen général :

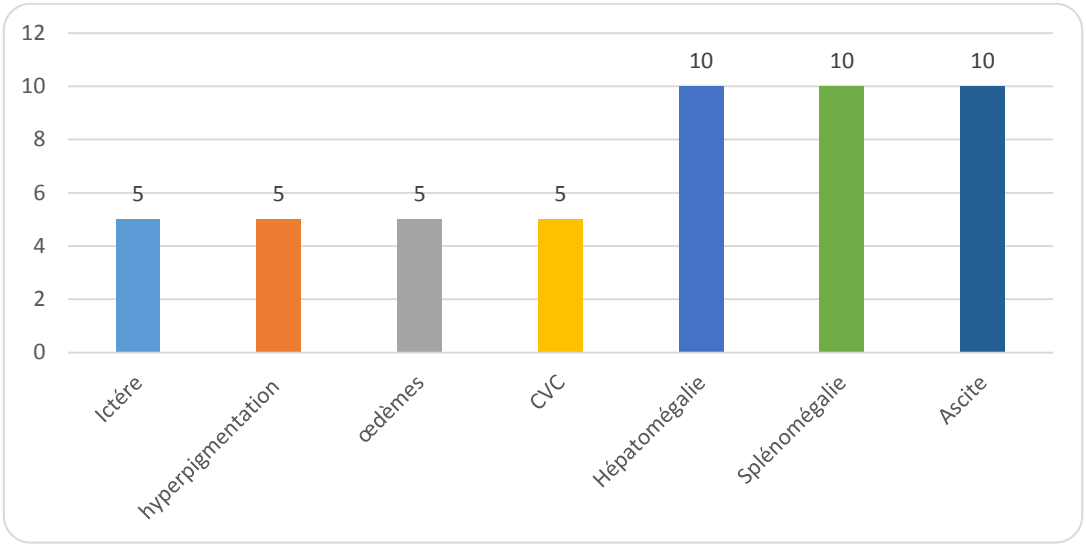


Figure 22 : Répartition des patients selon l'examen général

- On a trouvé que la majorité des patients (30cas) ayant une hépatomégalie, splénomégalie et ascite.
- 20cas ayant un ictère, hyperpigmentation, œdèmes et CVC au même temps.

D. Comorbidité :

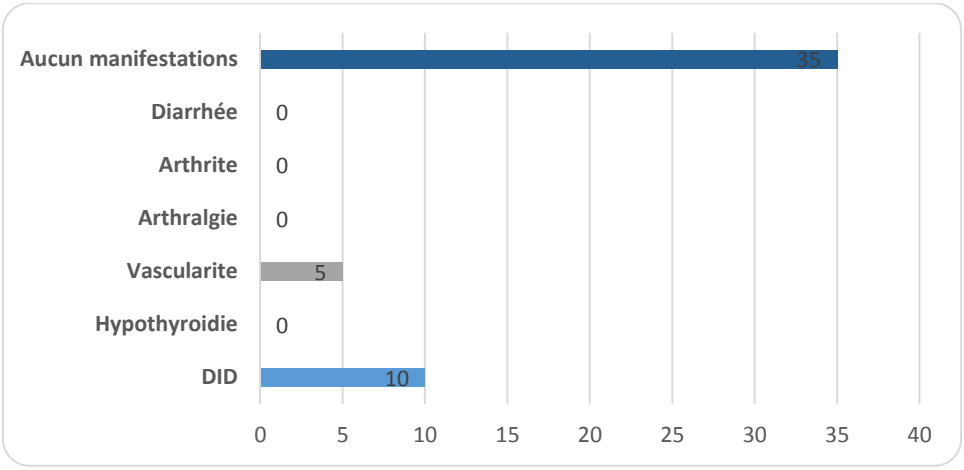


Figure 23 : Répartition des patients selon l'examen général

- On a remarqué que dans la majorité des patients (35 cas) ne présentent aucune autre maladie.
- D'autre part, on a 5 cas ayant une vascularité et 5 cas ayant DID

E. Echographie Abdominale :

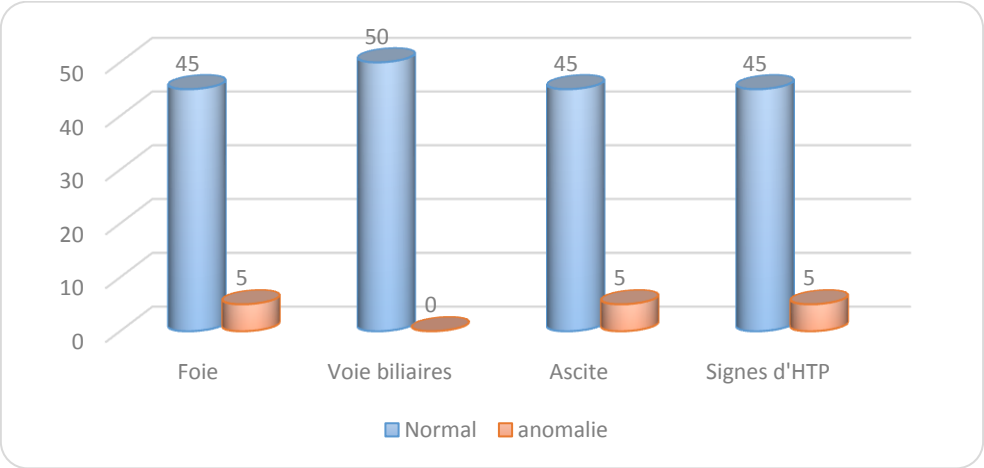


Figure24 : Résultat de l'échographie abdominale des patients

L'échographie abdominale, réalisée dans tous les cas, avait objectivé :

- Un aspect normal dans 49 cas (90%).
- Un aspect pathologique du foie, Ascite, Signes d'HTP dans 1 seul cas (10%), et dans ce cas l'échographie de voie biliaire est normal.

F. Fibroscan :

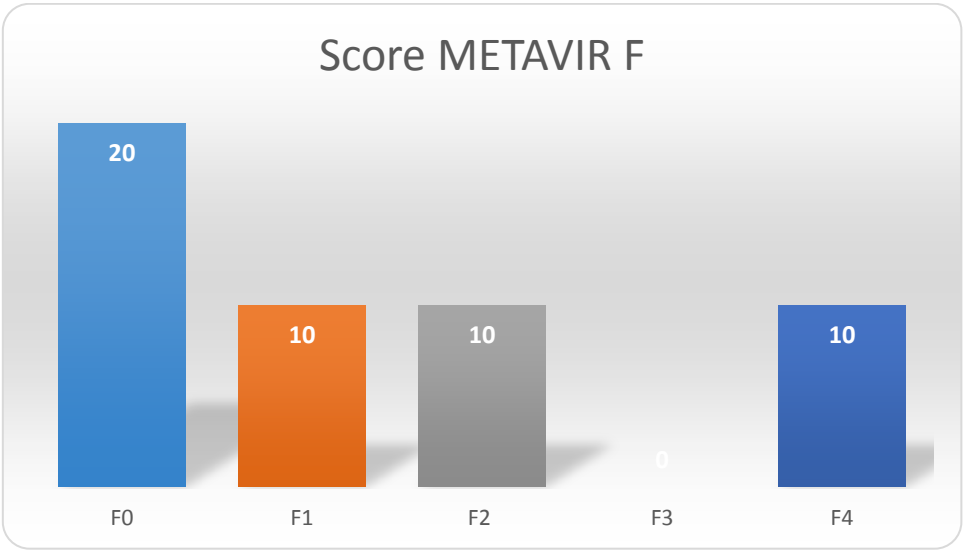


Figure25 : Distribution des patients selon le score de METAVIR F

- Le score de F0 a été noté dans 20 cas (sans fibrose)

- Les scores F1, F2, F4 ont été noté dans 10 cas
- D'autre part, il y a aucun cas pour le score F3

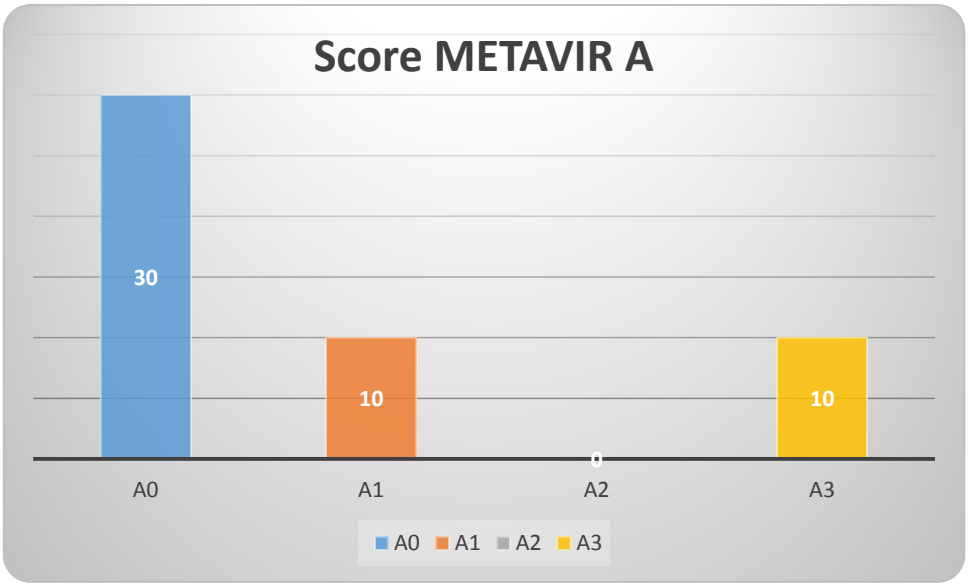


Figure 26 : Distribution des patients selon le score de METAVIR A

- On a observé que 30 cas des patients au stade A0
- Les stades A1 et A3 ont été noté dans 10 cas pour chaque stade
- Ilya aucun patients ayant une activité modérée A2.

G .Sérologie virale :

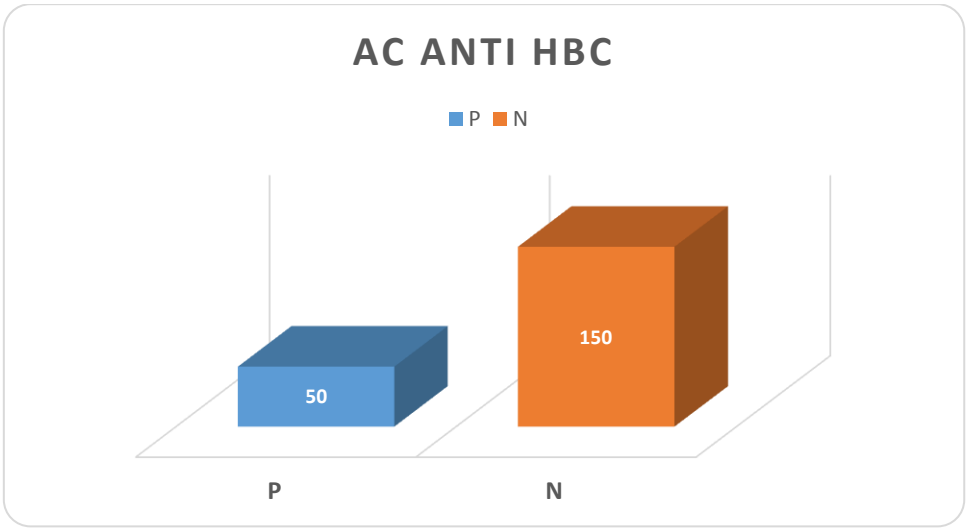


Figure27 : Répartition des patients selon la sérologie virale

- Parmi les 200 dossiers qui nous avons traité on a trouvé 50 cas positif et 150 cas sont négatif

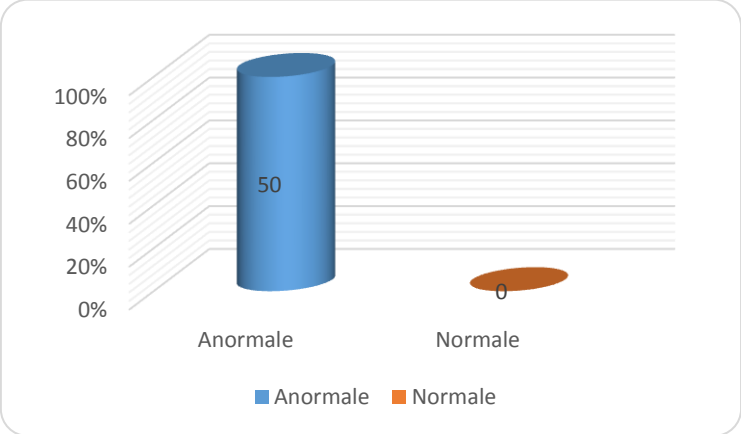


Figure 28 : distribution des patients selon la charge virale de Premier consultation

- Dans la première consultation on a trouvé que la charge virale de 50cas est anormale

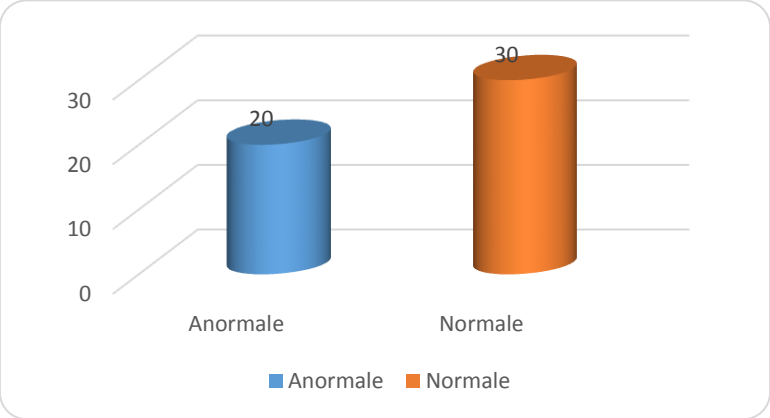


Figure 29 : Distribution des patients selon la charge virale après 3 mois

- Après 12 semaines de traitement 30 cas devient normale et reste 20 cas anormale (les cas au stade de cirrhose).

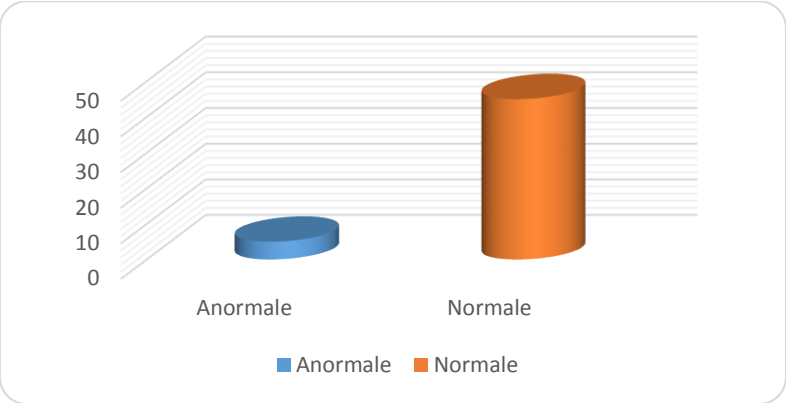


Figure 30 : Distribution des patients selon la charge virale après 6 mois

- Après 24 semaines de traitement on a trouvé 40 cas normaux

H. Bilan biologique :

H.1. Transaminases :

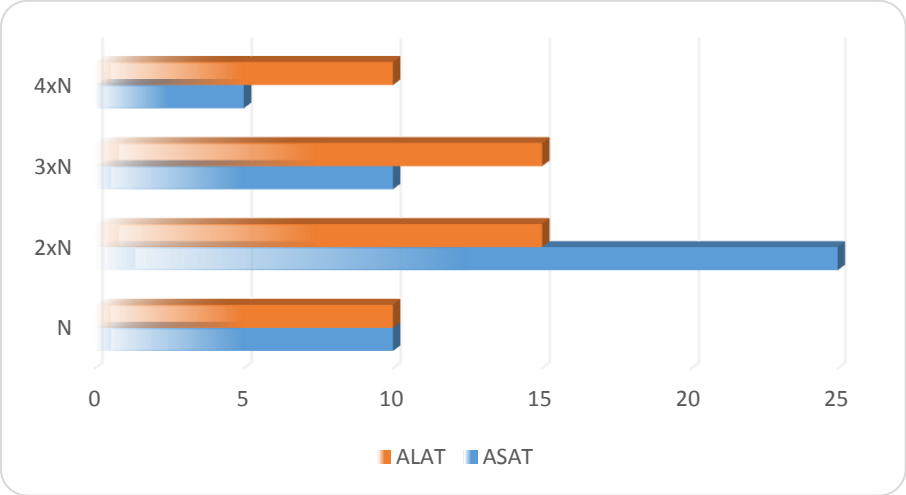


Figure 31 : Réponse virologique des patients selon le bilan de transaminases de première consultation

- On a observé que la majorité des patients ayant un bilan de transaminases élevé en première consultation après la détection de l'HCV (ASAT/ALAT +++ (2N))

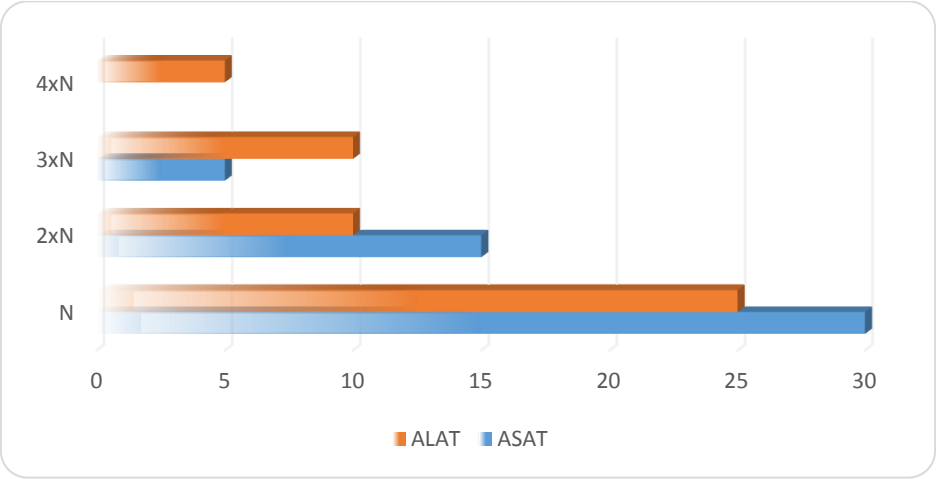


Figure 32 : Réponse virologique des patients selon le bilan de transaminases de première consultation

- Après 3 mois de traitement on a remarqué que les transaminases rendre normal chez les malades non cirrhotiques.

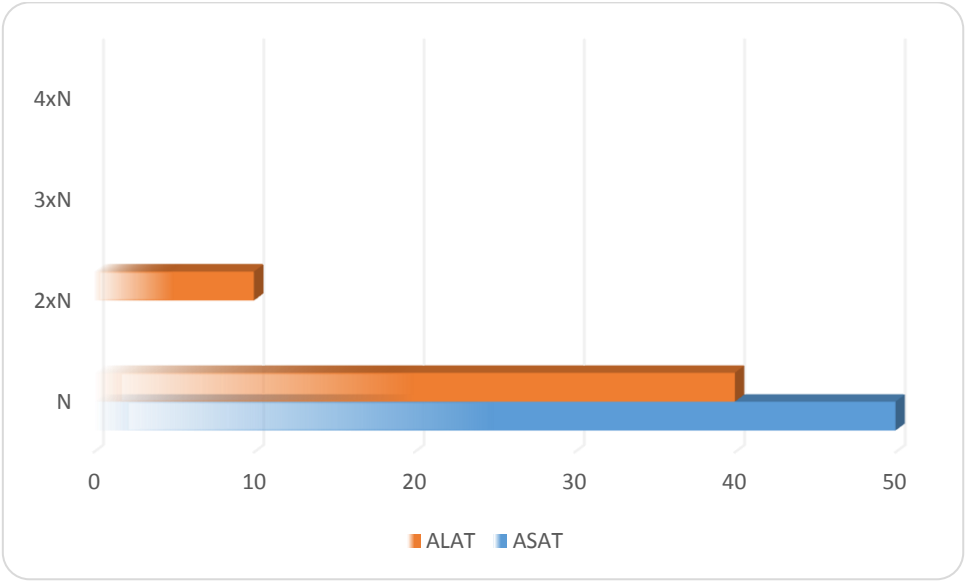


Figure 33 : Réponse virologique des patients selon le bilan de transaminases après 6 mois

- Après 6 mois, 40 patients présentant un bilan de transaminases normal
- D'autre part les 10 patients restent anormal (2xN)

H.2.Gamma GT/PAL :

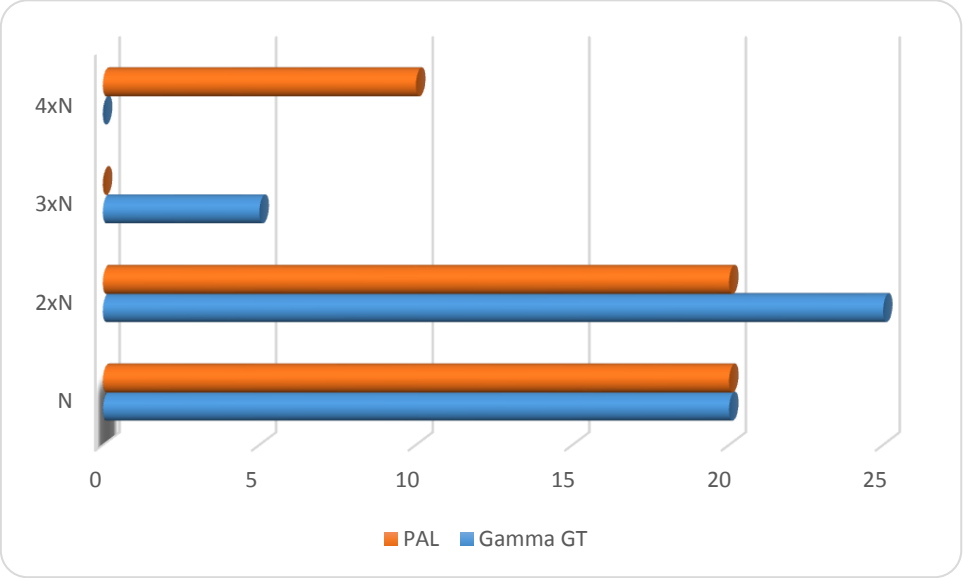


Figure 34 : Variation des résultats de la Gamma GT/PAL des patients dans la première consultation

- En première consultation on a remarqué que 30 patients ayant un gamma GT très élevé (20/2N ,5/3N)
- Il ya des patients ayant des valeurs normales (20cas)
- D'autre part on a observé que la majorité des patients ayant des valeurs de PAL plus élevé

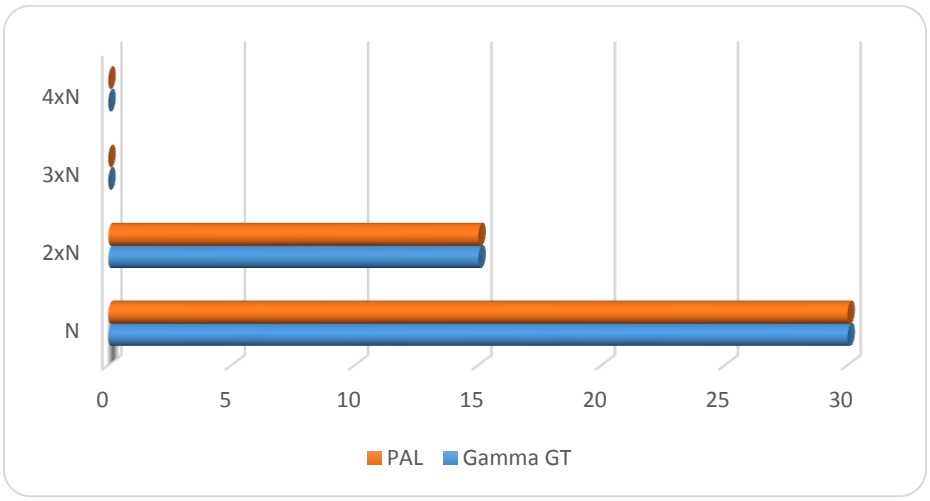


Figure 35 : Variation des résultats de la Gamma GT/PAL des patients Apres 3mois

- Apres 3mois on a remarqué 30 cas ayant une valeur normale de Gamma GT /PAL et 20 cas ayant un Gamma GT/PAL plus élevé

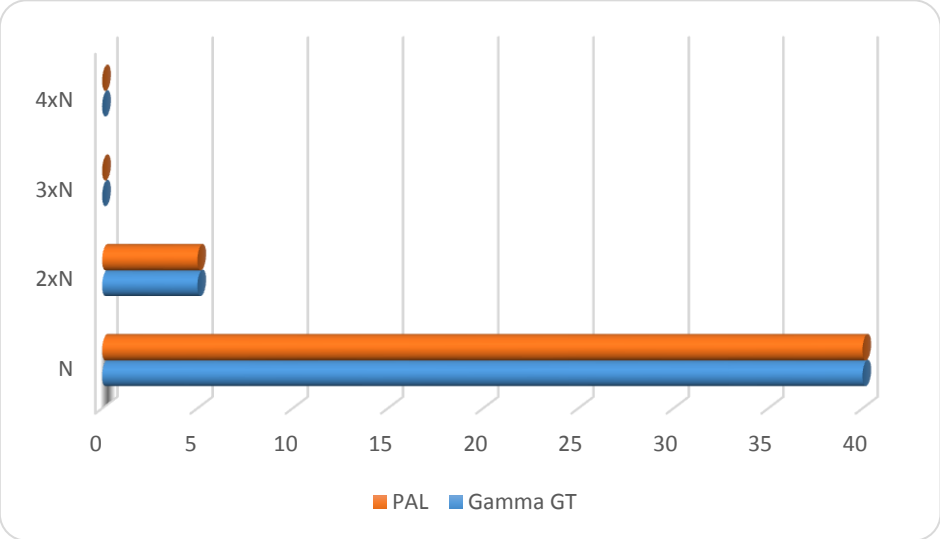


Figure 36 : Variation des résultats de la Gamma GT/PAL des patients Apres 6mois

- Apres 6 mois la majorité des patients ayant des valeurs normales
- Certain patients cirrhotiques (5 cas) ayant un Gamma GT/PAL élevé

H.3 TP /Fact 5 :

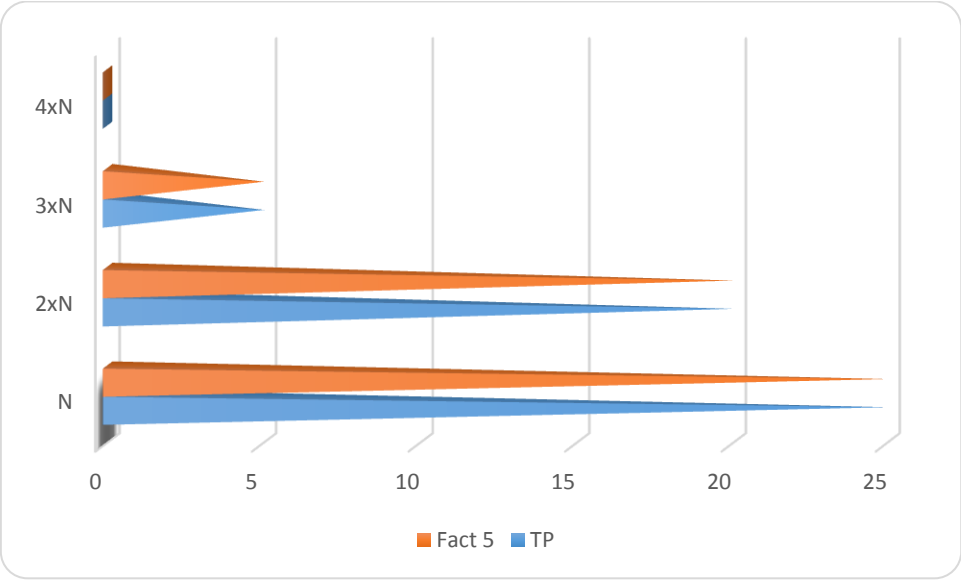


Figure 37 : Variation de bilan de TP/Fact 5 chez les 50 patients dans la première consultation

- On a remarqué que 25 cas ayant un bilan de TP et fact5 plus élevé
- Il ya 20 cas ayant des valeurs anormales de TP et fact 5
- D'autre part il y a 5 cas ayant (3xN)

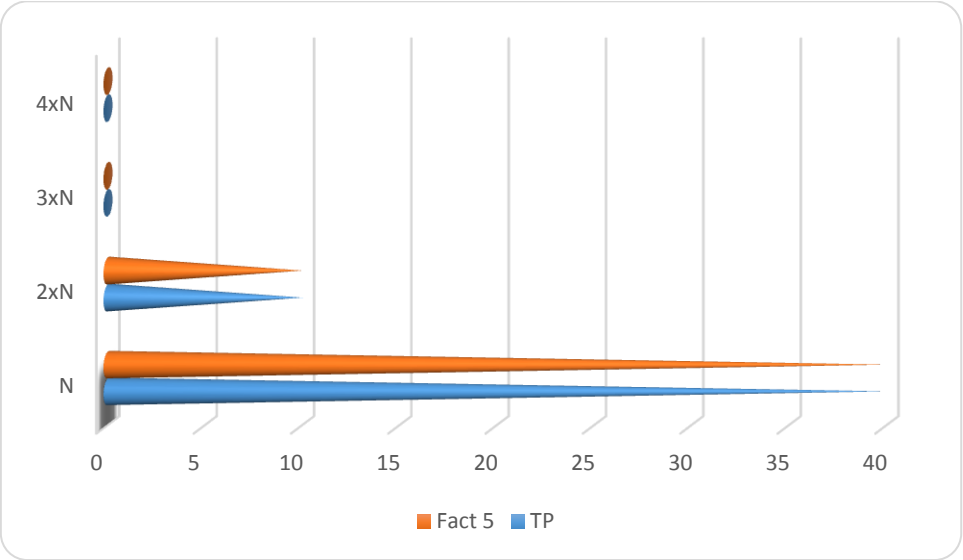


Figure 38 : Variation de bilan de TP/Fact 5 chez les 50 patients après 3 mois

- Apres 3 mois on a vu que presque tous les patients (40 cas) ayant des valeurs normales
- Et certains patients ayant des valeurs élevées (10 cas)

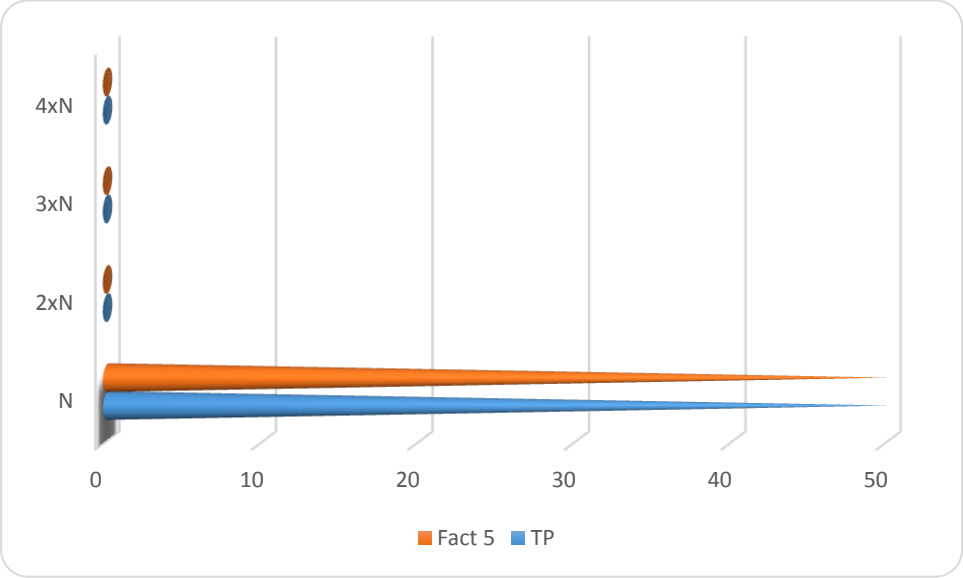


Figure 39 : Variation de bilan de TP/Fact 5 chez les 50 patients après 6 mois

- Apres 6 mois tous les patients (50 cas) ayant des valeurs normale

H.4 Albumine :

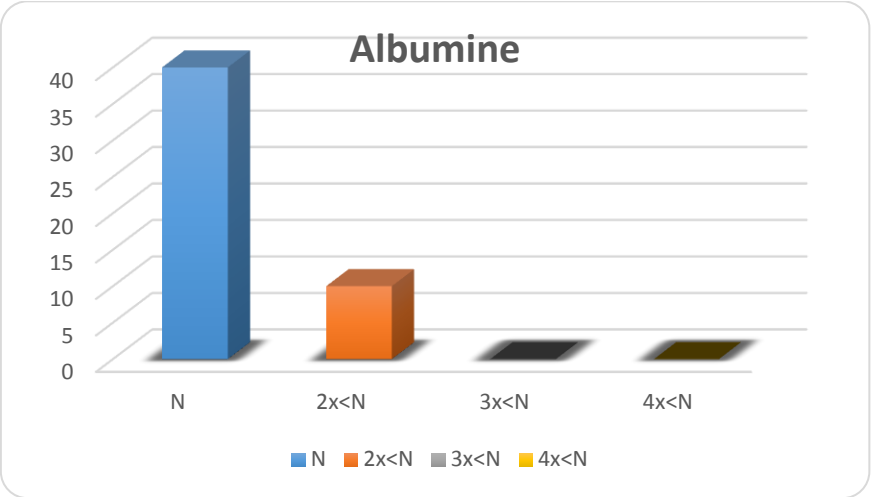


Figure 40 : Les résultats d'analyses de l'albumine chez nos patients dans la première consultation

- La majorité des patients (40 cas) ayant des valeurs normale d'albumine
- D'autre part-il y a (10cas) ayant (2x<N)

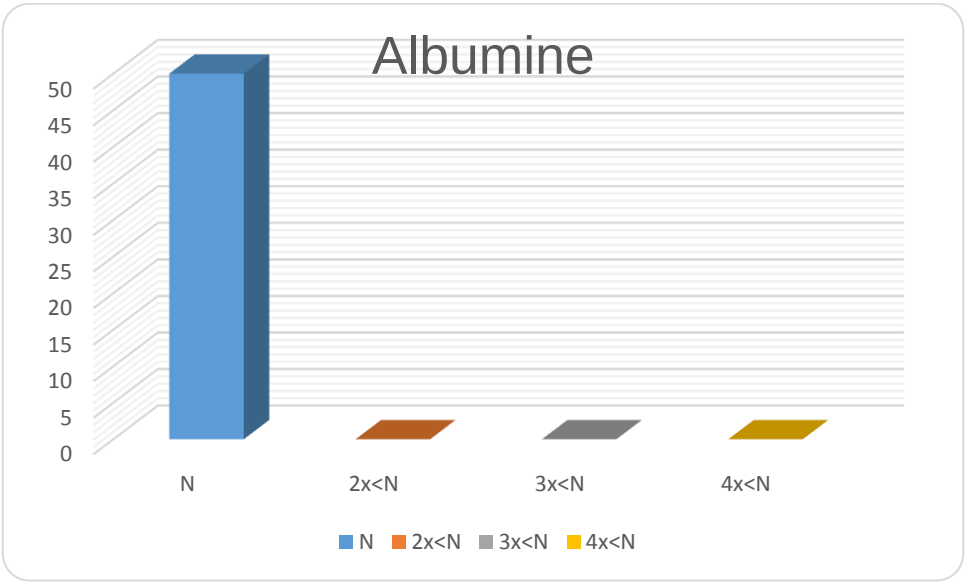


Figure 41 : Les résultats d'analyses de l'albumine chez notre patients Apres 3mois et 6mois

- Apres 3mois de traitement tous les patient (50 cas) ayant des valeurs normaux

I .Traitement :

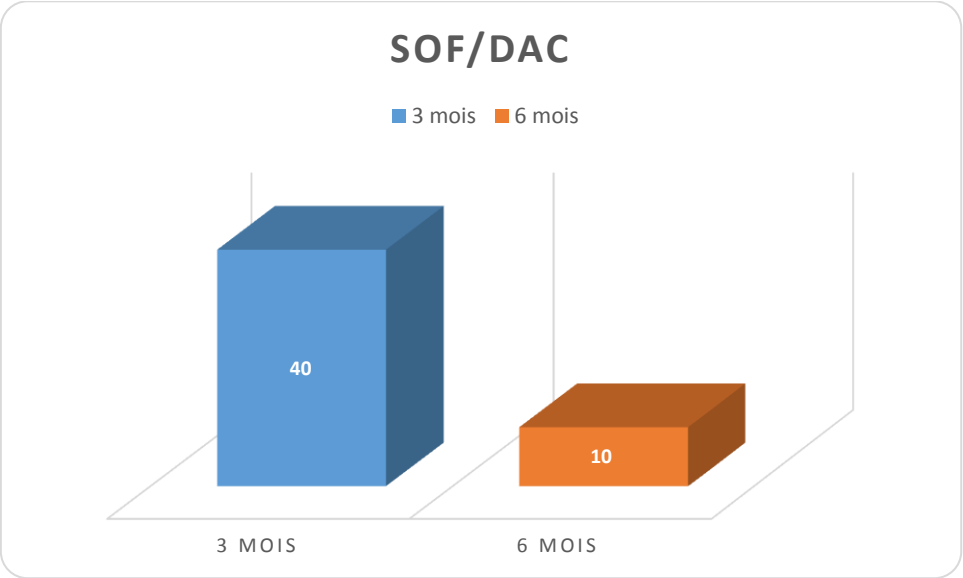


Figure 42 : Nombre de patients HCV traités en fonction de la durée de traitement

- On a trouvé que chez les patients ayant une cirrhose bénéficient d'une prolongation traitement à 6mois (10 cas) et pour les patients non cirrhotique la durée été 3mois

J. Suivi thérapeutique :

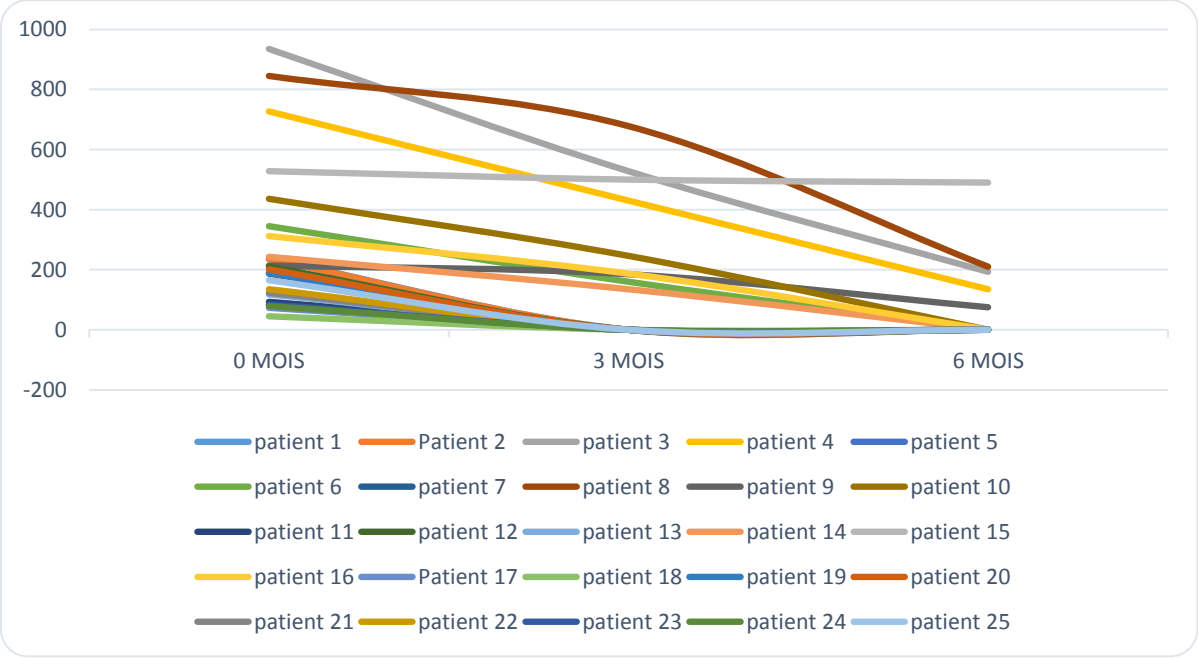


Figure 43 : la variation de la charge virale dans le suivi thérapeutique chez les premiers 25 patients

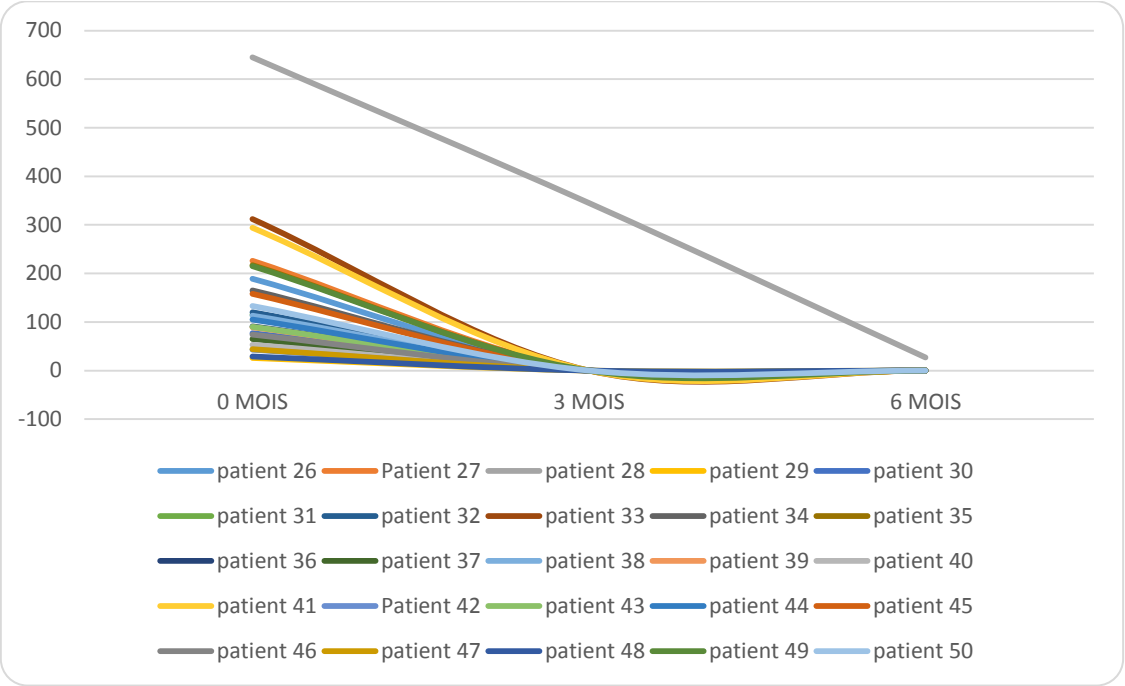


Figure 44 : la variation de la charge virale dans le suivi thérapeutique chez les derniers 25 patients

- On a observé qu'après 3mois 10 patients cirrhotiques restent positifs, après 24 semaines parmi ces 10 patients on a trouvé 6 cas résistants aux traitements.
- D'autre part les 40 patients non cirrhotique ont guéri après 12 semaines.

K .Effets indésirables de traitement :

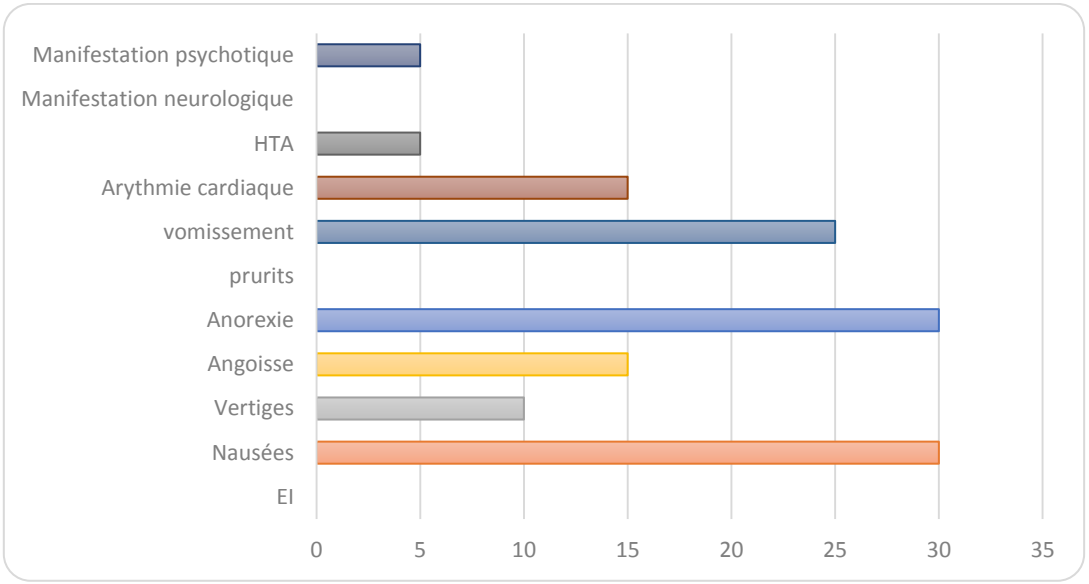


Figure 45 : Répartition des patients selon les effets indésirables

- On a remarqué que la plupart des patients (30 cas) ayant des nausées et anorexie
- Apres on a (25 cas) ayant des vomissements, (15cas) ayant des arythmies cardiaque et angoisse
- Et les autres (10 cas) ayant des vertiges, (5 cas) ayant des manifestations psychotiques et HTA

3.4. Discussion :

3.4.1. Caractéristiques épidémiologiques :

3.4.1.1. Sexe ratio :

Dans notre étude, on a trouvé le sexe ratio est de 0,11 avec une prédominance masculin 1/9(F/H) à l'EPH de Médéa, et c'est le contraire avec l'étude(*) de Mme, Nabila Kalla en 21 MARS 2021 **(**Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans la population générale de la ville de Barika à Batna) parce que elle a montré une prédominance féminine quelle que soit la tranche d'âge avec un sex-ratio de 0,43(H/F) et tout ça parce que la majorité des cas dans notre étude sont des toxicomanies.

3.4.1.2. L'âge :

Notre série montre que l'âge moyen est de 37,6 les classes d'âge les plus représentées sont la classe d'âge 20 - 39 ans suivie par la classe d'âge 40 – 59 ans, alors que dans l'étude(*) Mme, Nabila Kalla et des autres études montré que la majorité des patients positifs de HVC ont des plus des 50 ans.

NB : *l'étude(*) : Mme, Nabila Kalla en 21 MARS 2021 **(**Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans la population générale de la ville de Barika)*

3.4.1.3. Mode de contamination :

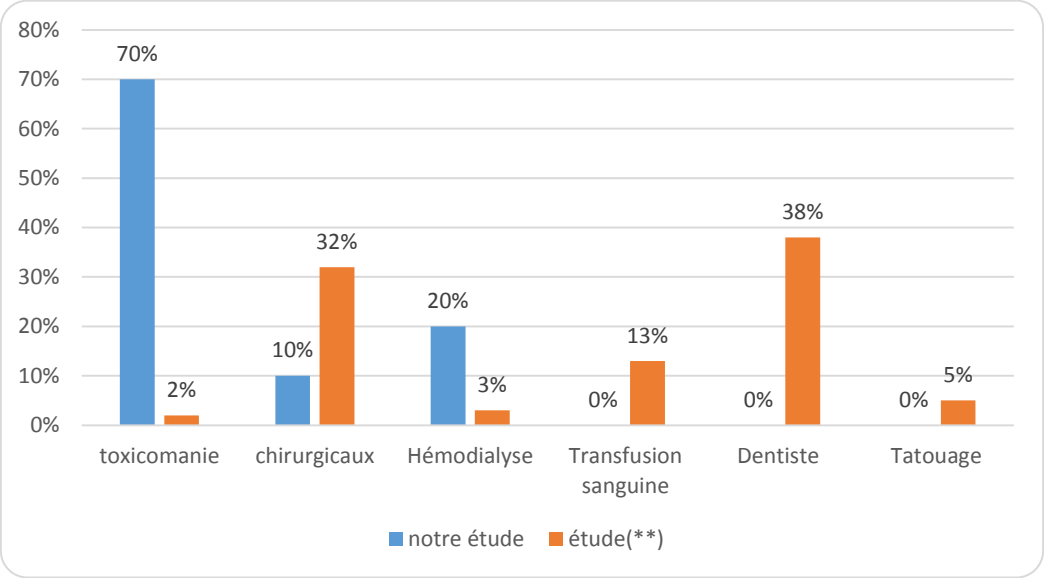


Figure 46 : la différence de mode de contamination dans notre étude et d'autre cas

NB : *Etude (**) : Mlle. Lalla Meryam ABOUAMRANE en 2009(L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE C)*

Notre série montre que les majors facteurs de risques sont les toxicomanies (70%) et l'hémodialyse (20%) alors que dans l'étude (**) de Mlle. Lalla Meryam ABOUAMRANE en 2009 (L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE C) ont trouvé que les majors facteurs de risques sont les dentistes (38%) et les chirurgicaux (32%) .

3.4.2. Caractéristiques Biologique :

3.4.2.1. Les transaminases :

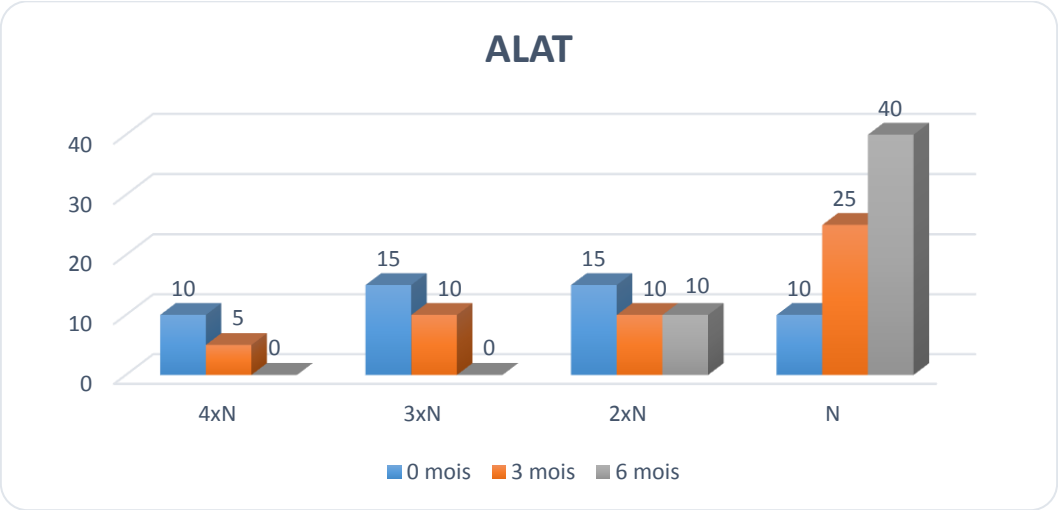


Figure 47 : l'évaluation de bilan des transaminases (ALAT) pendant 6 mois

- On a remarqué qu'après 12 semaines de traitement 50% ALAT des patients se normalisent et qu'après 24 semaines 80% des patients se normalisent.

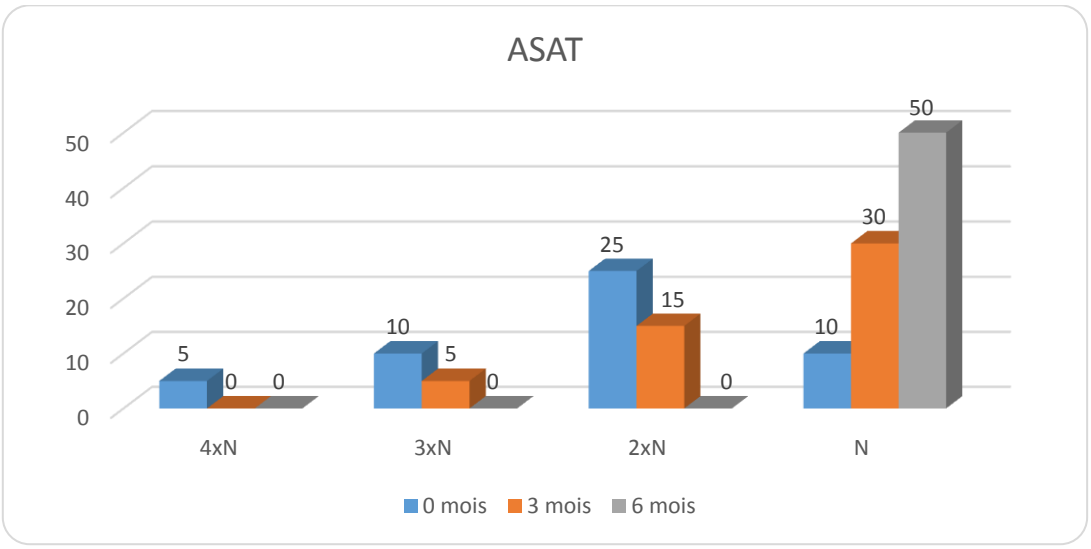


Figure 48 : l'évaluation de bilan des transaminases (ASAT) pendant 6 mois

- On a remarqué qu'après 12 semaines de traitement 60% ASAT des patients se normalisent et qu'après 24 semaines 100% des patients se normalisent cela signifie la réforme de la fonction hépatique après le traitement.

3 .4. 3. Caractéristiques radiologiques (Fibroscan) :

3.4.3.1. Fibroscan :

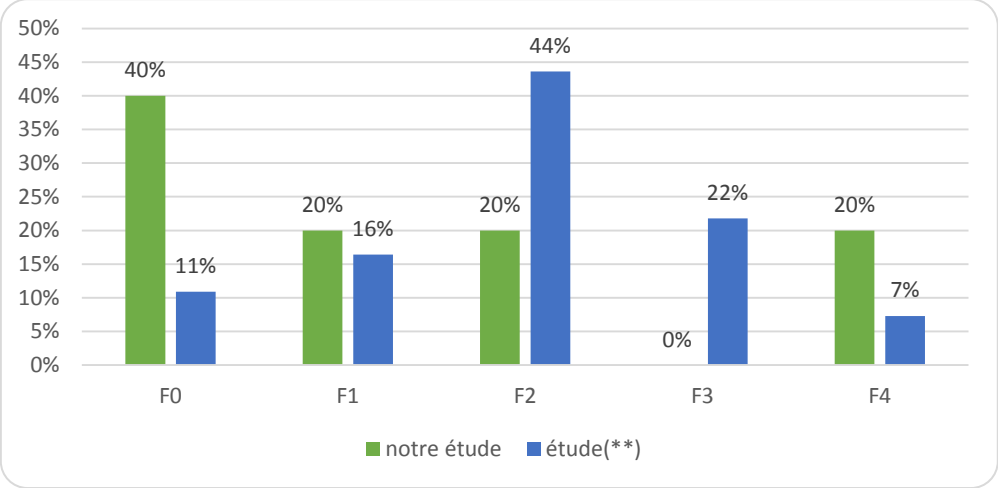


Figure 49 : la différence entre les valeurs de score de MITAVIR F de notre étude et étude (**)

- On a trouvé que dans notre série le pourcentage des malades avec scores F0, F1, F4 sont très élevés par rapport l'étude (**)
- et pour les malades avec les scores F2, F3 de l'étude (**) sont nombreux par rapport notre étude.

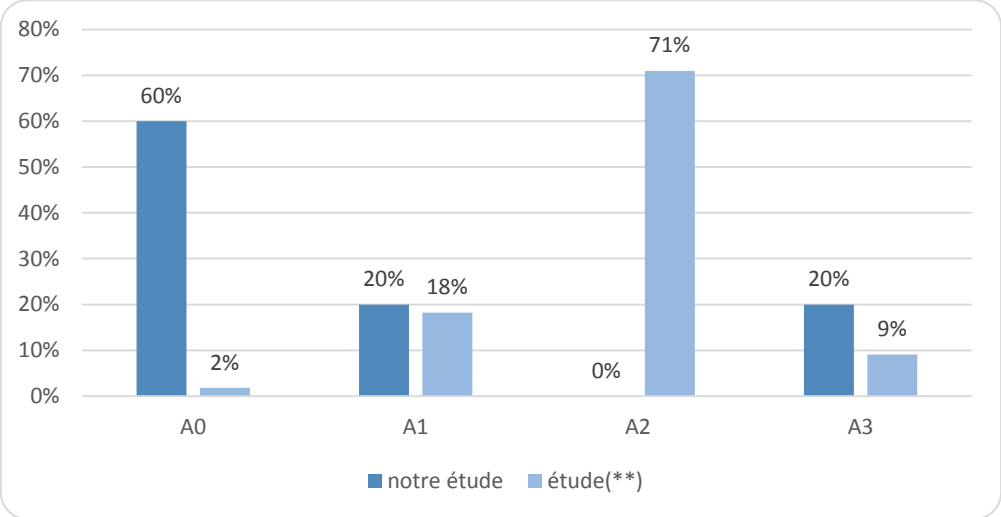


Figure 50 : la différence entre les valeurs de score de MITAVIR A de notre étude et étude (**)

- On a trouvé que dans notre série le pourcentage des malades avec scores de A0, A1, A3 sont très élevés par rapport l'étude (**).
- D'autre part dans le stade de l'activité modérée on n'a constaté qu'aucun cas dans notre étude alors que se représentent 71% des patients.

3.4.4. Caractéristiques sérologiques / biologie moléculaire :

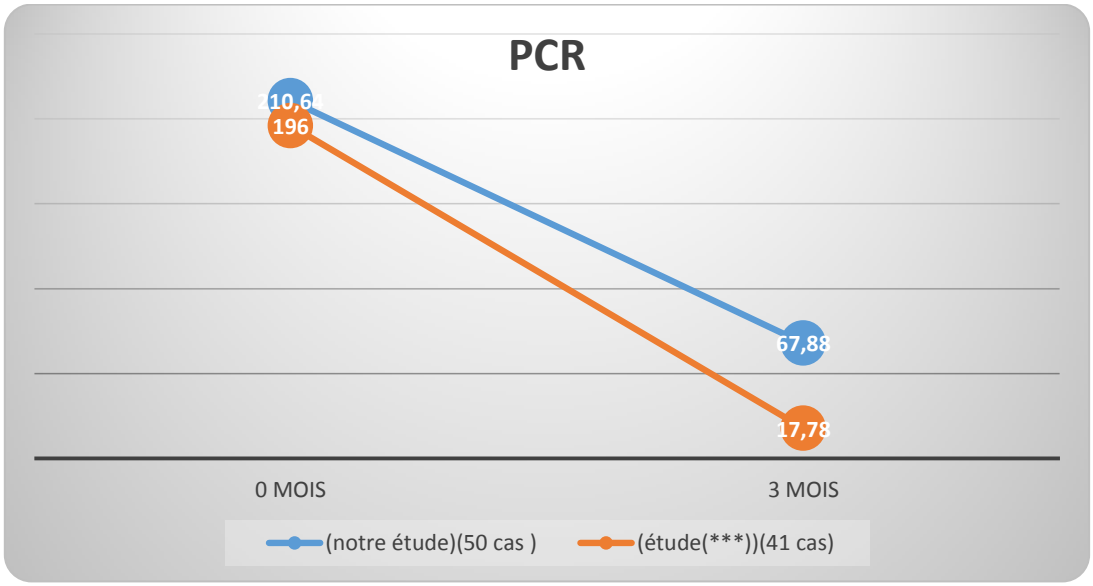


Figure 51 : Comparaison de la charge virale de notre étude (50 cas) avec une autre étude (***) (41 cas)

NB : *L'étude (***) : Résultats du traitement, daclatasvir en association au Sofosbuvir, chez des patients infectés par le VHC de génotype1 dans l'étude AI444040*

- Dans notre étude la diminution des valeurs de la charge virale sont légèrement moins importante par rapport l'étude (***) car on a 6 patients qui résistent au traitement, et dans l'étude (***) il y a seulement 3 patients qui sont résistants au traitement

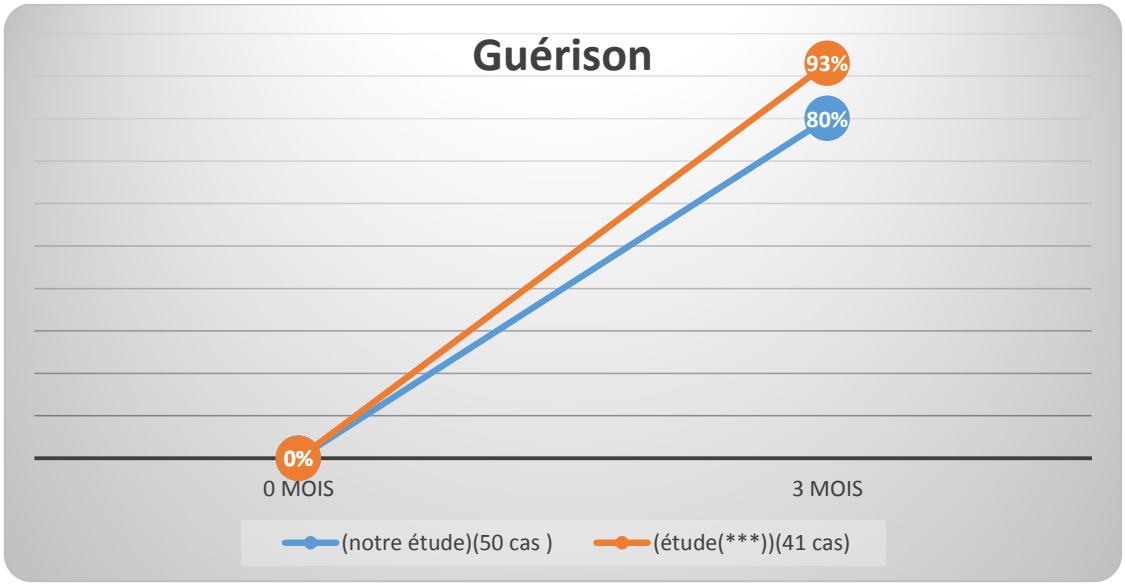


Figure 52 : Comparaison de la Guérison de notre étude (50 cas) avec une autre étude (***) (41 cas) de premier consultation et après 3 mois

- En premier consultation le pourcentage de guérison est 0% dans les deux études
- Après 12 semaines on a constaté que le taux de guérison augmenté jusqu'à 80% dans notre étude
- D'autre part, l'étude (***) ont enregistré 93% en taux de guérison.

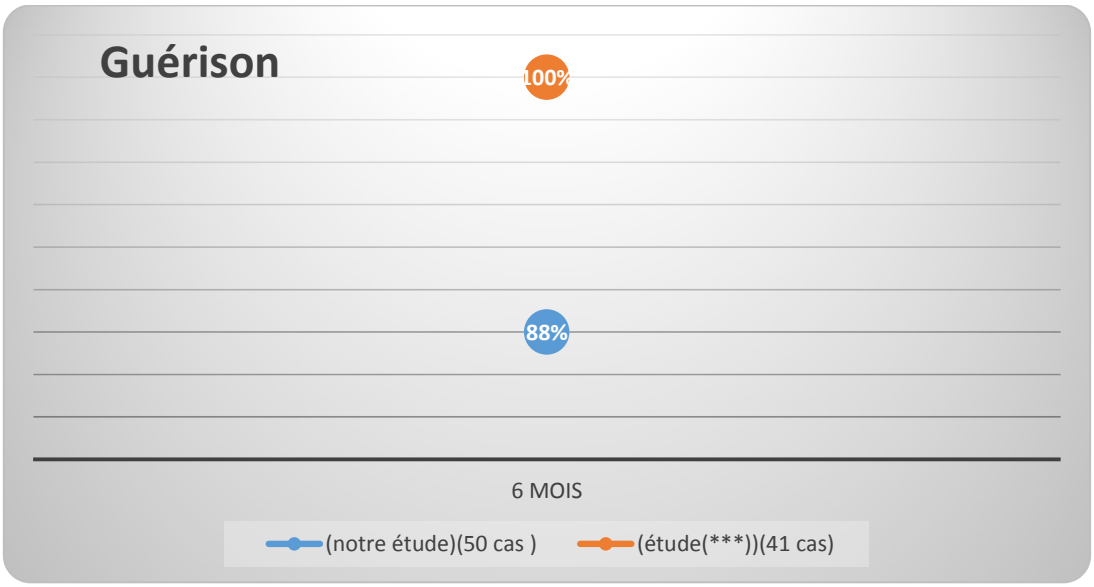


Figure 53 : Comparaison de la Guérison de notre étude (50 cas) avec une autre étude (***) (41 cas) après 6mois de traitement

- Après 24 semaines on a constaté que le taux de guérison augmenté jusqu'à 88% dans notre étude
- D'autre part, l'étude (***) ont enregistré 100% en taux de guérison.

4. Conclusion :

L'hépatite C est un problème majeur de santé publique, l'évolution de l' HCV vers la chronicité provoque le décès suite à un cancer du foie .Le dépistage n'y est pas systématique et la découverte de la maladie par les personnes infectées ne se fait que façon fortuite.

Aucun vaccin n'existe contre le virus de l'hépatite C. Le traitement préventif reste le moyen le plus efficace pour lutter contre la propagation du virus de l'hépatite C, La réponse à ces traitements et leurs durées dépendent de génotype du HCV en cause dans l'infection

Dans notre étude nous avons remarqué que les toxicomanes sont les plus exposés par rapport les résultats épidémiologiques réalisé en 2012 (JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGIE 2016 ; 88 :1394-1403) qui ont trouvés que les hémodialysés qui sont les plus exposés, ce qui fait nécessite revoir les études épidémiologiques sur la population à risque en algérie et le mode de contamination afin de prévenir la propagation de l'hépatite C.

Dans notre étude on a remarqué que le taux de guérison après l'administration de l'association Sofosbuvir /daclatasvir en 12 semaines chez les malades atteints de l'hépatite C est 80% alors que le taux de guérison de l'étude (***) est 93%, donc le taux de guérison de l'étude effectué à l'étranger (étude ***) est plus important, car le phénotypage de virus HCV est envisagé systématiquement avant le choix de traitement adéquat alors que à l'EPH Médéa ne font pas le génotypage.

On se trouve devant une situation de résistance pour certains cas évalués dans notre étude, alors que le génotype de l'HCV non fait avant la prescription de traitement antiviral.

Le traitement utilisé en Algérie repose sur les études épidémiologique réalisé en 2016 rapporte que le génotype 1 est prédominant en Algérie, alors que il existe d'autres génotypes qui résistent au traitement actuellement préconisé (sofosbuvir/daclatasvir) pour traiter l'hépatite C en Algérie sachant que ce traitement efficace selon le profil des patients (naïf ou prétraité ou cirrhotique) avec un protocole thérapeutique recommandé par EASL en 2016. (Annexe 2)

Les 20% des patients traités par la même association sofosbuvir /daclatasvir ont rencontré un échec thérapeutique remarquable ce qui profite d'une prolongation de la durée de traitement jusqu'à 24 semaines selon le profil des patients (cirrhotiques), ce qui fait on a constaté que le taux de guérison augmente à 88% alors que le taux d'échec thérapeutique est 12% comparant le taux de guérison de l'étude (***) à 100%.

En conclusion, selon les résultats obtenues de notre étude, nous avons constaté que l'échec thérapeutique de traitement standard (sofosbuvir /daclatasvir) sur notre échantillon étudié à L'EPH de Médéa, est estimé à 12%, parce que ce traitement est prescrit aux malades atteints de l'hépatite C sans demander le phénotype de virus en cas de résistance (Annexe 3) car l'association sofosbuvir/daclatasvir est significativement efficace seulement sur les génotype 1et 4 selon les recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C.

BIBIOGRAPHIE :

(1) : Haute autorité de santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France. 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/ docs/application/pdf/2017-03/dir2/reevaluation_de_la_strategie_depistage_ vih_-_synthese_conclusions_reco.pdf. Accessed 1 Dec 2018 .

(2) : docnum.univlorraine.fr/.../BUPHA_T_2012_GUIRLET_FRANCOIS-XAVIER.pdf

(3): World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1. Accessed 1 Dec 2018.

(4) : BENOUDA A, BOUJDIYA Z, AHID S, ABOUQAL R, ADNAOUI M. Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie. Pathologie Biologie 2008;doi:10.1016/j.patbio.2008.07.006

(5) : ROUDOT-THORAVAL F .Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B138-B143.

(6) : Soussan P et al. Virus de l'hépatite C. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie clinique 2010 ; 90-55.

(7) : ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS) WHO Weekly epidemiological record 2002;77:41–8.

(8) :DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, PILLONEL J, DE VALK H, PERRA A, LAPERCHE S, DESENCLOS JC. Les modes de transmission du virus de l'hépatite C : approches méthodologiques Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54:1S5-1S14 .

(9): EMMANUELLI J, JAUFFRET-ROUSTIDE M, BARIN F Epidémiologie du VHC chez les usagers de drogues, France, 1993-2002 BEH 2003, n°16-17:97-9 .

(10) : Oudghiri B. La séroprévalence de l'hépatite C au sein du CHU Hassan II de Fès. Thèse. Rabat : université de Rabat 2004 (91)

(11) : Forns X., Fernandez-Liama P., Pons M. et cool. Phylogebnic analysis of hepatitis C virus isolates from Hemodialysis unit.

(12) : Diouf M. L., Diouf B., Seck A. et cool. Génotype du virus de l'hépatite C chez les malades hémodialysés chroniques à dakar. Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : 1261-1262.

(13) : Noiri E., Nakao A., Oya A. et cool. Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis. Am J Kinedey Dis 2001 ; 37: 38-42.

(14) : Bernard O. Transmission du virus de l'hépatite C de mère à son enfant. Journées parisiennes de pédiatrie 2001. Flammarion Médecine Sciences Paris pp: 49-59.

(15) : Ranger-Roger S., Alain S., Denis F. Virus des hépatites : transmission mère-enfant. Pathologie biologie 2002 ; 50: 568-575.

(16) : Roberts EA., Young L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology 2002 ; 36, S: 106-13.

(17) : Goudeau A., Le Pogam S., Christen R. et coll. Transmission intra-familiale de l'hépatite C. Virologie 1999 ; 3 (1): 356-7.

(18) : Piazza M., Borgia G., Picciato L. et cool. Detection of hepatitis C virus RNA by polymerase chain reaction in dental surgeries. J Med Virol 1995 ; 45: 40-2.

(19) : VOISSET C, DUBUISSON J. Functional hepatitis C virus envelope glycoproteins. Biology of the Cell 2004;96:413–20.

(20): Beames, B., D. Chavez, B. Guerra, L. Notvall, K. M. Brasky, and R. E. Lanford. 2000. Development of a primary tamarin hepatocyte culture system for GB virus-B: a surrogate model for hepatitis C virus. J Virol 74: 11764-11772.

(21) : Kapoor, A., P. Simmonds, T. K. Scheel, B. Hjelle, J. M. Cullen, P. D. Burbelo, L. V. Chauhan, R. Duraisamy, M. Sanchez Leon, K. Jain, K. J. Vandegrift, C. H. Calisher, C. M. Rice, and W. I. Lipkin. 2013. Identification of rodent homologs of hepatitis C virus and pegiviruses. MBio 4: e00216-00213

(22) : Simmonds, P. 2013. The origin of hepatitis C virus. Curr Top Microbiol Immunol 369: 1-15.

(23): HELLE F,COCQUEREL L. L'entrée du virus de l'hépatite C dans ses cellules cibles. Virologie 2008;12(2):105-16 .

(24): PAVIO N, TAYLOR DR, LAI MM. Detection of a novel unglycosylated form of hepatitis C virus E2 envelope protein that is located in the cytosol and interacts with PKR. Journal of virology 2002;76(3):1265–72.

(25): PAWLOTSKY JM. Le virus de l'hépatite C. Médecine/Sciences 2002;18:303-14 .

(26): MAJEAU N, GAGNE V, BOLDUC M, LECLERC D. Signal peptide peptidase promotes the formation of hepatitis C virus non-enveloped particles and is captured on the viral membrane during assembly. Journal of General Virology 2005;86:3055–64 .

(27) : KIM KH, HONG SP, KIM K, PARK MJ, KIM KJ, CHEONG J. HCV core protein induces hepatic lipid accumulation by activating SREBP1 and PPARc. Biochemical and Biophysical Research Communications 2007;355:883–8 .

(28) : FISCHER R, BAUMERT T, BLUM HE Hepatitis C virus infection and apoptosis World J Gastroenterol 2007;13(36):4865-72

(29) : SATO Y, KATO J, TAKIMOTO R, TAKADA K, KAWANO Y, MIYANISHI K et al. Hepatitis C virus core protein promotes proliferation of human hepatoma cells through enhancement of transforming growth factor a expression via activation of nuclear factor-kB Hepatitis 2006;55:1801–8.

(30) : Choo, Q.-L., K. Richman, J. H. Han, K. Berger, C. Lee, C. Dong, C. Gallegos, D. Coit, A. MedinaSelby, P. Barr, A. J. Weiner, D. W. Bradley, G. Kuo, and M. Houghton. 1991. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci USA 88: 2451-2455.

(31) : De Francesco, R. 1999. Molecular virology of the hepatitis C virus. J Hepatol 31 Suppl 1: 47- 53.

(32): Penin, F., J. Dubuisson, F. A. Rey, D. Moradpour, and J. M. Pawlotsky. 2004. Structural biology of hepatitis C virus. Hepatology 39: 5-19.

(33): Moradpour, D., and F. Penin. 2013. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. Curr Top Microbiol Immunol 369: 113-142.

(34): Moradpour, D., F. Penin, and C. M. Rice. 2007. Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol 5: 453-463.

(35) : DUBUISSON J, PENIN F, MORADPOUR D Interaction of hepatitis C virus proteins with host cell membranes and lipids Trends in Cell Biology 2002;12(11):517-23

(36): JONES CT, MURRAY CL, EASTMAN DK, TASSELLO J, RICE CM Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus Journal of virology 2007;81(16):8374–83

(37): Yao, N., P. Reichert, S. S. Taremi, W. W. Prosise, and P. C. Weber. 1999. Molecular views of viral polyprotein processing revealed by the crystal structure of the hepatitis C virus bifunctional protease-helicase. Structure 7: 1353-1363.

(38) : Failla, C., L. Tomei, and R. De Francesco. 1994. Both NS3 and NS4A are required for proteolytic processing of hepatitis C virus nonstructural proteins. J Virol 68: 3753-3760.

(39) : Lindenbach, B. D., and C. M. Rice. 2005. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. Nature 436: 933-938.

(40): Evans, J. D., and C. Seeger. 2006. Cardif: a protein central to innate immunity is inactivated by the HCV NS3 serine protease. Hepatology 43: 615-617.

(41): Meylan, E., J. Curran, K. Hofmann, D. Moradpour, M. Binder, R. Bartenschlager, and J. Tschopp. 2005. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. Nature 437: 1167-1172.

(42): Borowski, P., J. Schulze zur Wiesch, K. Resch, H. Feucht, R. Laufs, and H. Schmitz. 1999. Protein kinase C recognizes the protein kinase A-binding motif of nonstructural protein 3 of hepatitis C virus. J Biol Chem 274: 30722-30728.

(43): Tellinghuisen, T. L., and C. M. Rice. 2002. Interaction between hepatitis C virus proteins and host cell factors. Curr Opin Microbiol 5: 419-427.

(44) : Deng, L., M. Nagano-Fujii, M. Tanaka, Y. Nomura-Takigawa, M. Ikeda, N. Kato, K. Sada, and H. Hotta. 2006. NS3 protein of Hepatitis C virus associates with the tumour suppressor p53 and inhibits its function in an NS3 sequence-dependent manner. J Gen Virol 87: 1703-1713.

(45): Sakamuro, D., T. Furukawa, and T. Takegami. 1995. Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. J Virol 69: 3893-3896.

(46): Koch, J. O., and R. Bartenschlager. 1999. Modulation of hepatitis C virus NS5A hyperphosphorylation by nonstructural proteins NS3, NS4A, and NS4B. J Virol 73: 7138-7146.

(47): Lindenbach, B. D., B. M. Pragai, R. Montserret, R. K. Beran, A. M. Pyle, F. Penin, and C. M. Rice. 2007. The C terminus of hepatitis C virus NS4A encodes an electrostatic switch that regulates NS5A hyperphosphorylation and viral replication. J Virol 81: 8905-8918.

(48): Kohlway, A., N. Pirakitikulr, F. N. Barrera, O. Potapova, D. M. Engelman, A. M. Pyle, and B. D. Lindenbach. 2014. Hepatitis C virus RNA replication and virus particle assembly require specific dimerization of the NS4A protein transmembrane domain. J Virol 88: 628-642.

(49): Phan, T., A. Kohlway, P. Dimberu, A. M. Pyle, and B. D. Lindenbach. 2011. The acidic domain of hepatitis C virus NS4A contributes to RNA replication and virus particle assembly. J Virol 85: 1193-1204.

(50) : Gretton, S. N., A. I. Taylor, and J. McLauchlan. 2005. Mobility of the hepatitis C virus NS4B protein on the endoplasmic reticulum membrane and membrane-associated foci. J Gen Virol 86: 1415-1421.

(51): Lundin, M., M. Monne, A. Widell, G. Von Heijne, and M. A. Persson. 2003. Topology of the membrane-associated hepatitis C virus protein NS4B. J Virol 77: 5428-5438.

(52): Egger, D., B. Wölk, R. Gosert, L. Bianchi, H. E. Blum, D. Moradpour, and K. Bienz. 2002. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. J Virol 76: 5974-5984.

(53): Romero-Brey, I., A. Merz, A. Chiramel, J. Y. Lee, P. Chlanda, U. Haselman, R. SantarellaMellwig, A. Habermann, S. Hoppe, S. Kallis, P. Walther, C. Antony, J. Krijnse-Locker, and R. Bartenschlager. 2012. Three-dimensional architecture and biogenesis of membrane structures associated with hepatitis C virus replication. PLoS Pathog 8: e1003056.

(54): Koch, J. O., and R. Bartenschlager. 1999. Modulation of hepatitis C virus NS5A hyperphosphorylation by nonstructural proteins NS3, NS4A, and NS4B. J Virol 73: 7138-7146.

(55): Jones, D. M., A. H. Patel, P. Targett-Adams, and J. McLauchlan. 2009. The hepatitis C virus NS4B protein can trans-complement viral RNA replication and modulates production of infectious virus. J Virol 83: 2163-2177.

(56): DUBUISSON J, PENIN F, MORADPOUR D Interaction of hepatitis C virus proteins with host cell membranes and lipids Trends in Cell Biology 2002;12(11):517-23

(57) : FISCHER R, BAUMERT T, BLUM HE Hepatitis C virus infection and apoptosis World J Gastroenterol 2007;13(36):4865-72

(58): MARCELLIN P, TASSELLAH << hépatite C virale >>.France 2008.

(59): AFEF recommandation sur la prise en charge des hépatites virales chroniques 2016.

(60) : El-Serag, H.B., et al., Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 2008. 134(6): p. 1752-63

(61) : BUFFET C Hépatite chronique virale C Revue Française des Laboratoires 2003;358:25-30

(62) : TEUBER G, SCHAFER A, RIMPEL J, PAUL K, KEICHER C, SCHEURLEN M, ZEUZEM S, KRAUS MR Deterioration of healthrelated quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis Journal of Hepatology 2008;49:923-9

(63) : POL S, MALLET V, DHALLUIN V, FONTAINE H .Hépatites virales.EMC maladies infectieuses 2007:8-065-F-10

(64) : Haute autorité de santé .2011

(65) : CHEVALIEZ S. Nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques. Revue Francophone des Laboratoires. Elsevier Masson SAS 2011. Supplément au n° 429

(66) : Asselah T., Martinot M., Boyer N., Marcellin P. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C : implications cliniques. Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 24: 175-184.

(67) : ZARSKI JP, BEDOSSA P, BRONOWICKI JP, DOFFOEL M, POYNARD T Utilisation des marqueurs non invasifs de fibrose dans la prise en charge de l'hépatite C Gastroenterol Clin Biol 2007;31:4S34-4S39.

(68) :FONTANGES T, BAILLY F, TREPO E, CHEVALLIER M, MAYNARD-MUET M, NALET B et al.Discordance between biochemical markers of liver activity and fibrosis (Actitest®—Fibrotest®) and liver biopsy in patients with chronic hepatitis C Gastroentérologue Clin et Biol 2008;32:858-65

(69) : MALLAT A., DHUMEAUX D. Les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique. In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Editio E.D.K., Paris, 2004: 179-190.

(70) : GUECHOT J .Évaluation non invasive de la fibrose hépatique au cours de hépatites chroniques virales C Presse Med. 2006;35:1317-26 .

(71): Pawlotsky J-M, Dhumeaux D. Hépatite C. Paris, France : EDK ; 2004. 479 p.

(72) : Laurain A, Pol S. Situation actuelle et perspectives du dépistage et du traitement curatif des hépatites B et C en France. Bull Académie Natl Médecine. janv 2016;200(1):47-58.

(73) : FOURNIER C, SOUVIGNET C, MERLE P, MIAILHES P, LACK P, TREPO C. Traitement de l'hépatite C. EMC hépatologie 2008 [7-015-B-50]

(74) :MACQUIN-MAVIER I, HEZODE C, DHUMEAUX D Les interférons pégylés : bases pharmacologiques Gastroenterol Clin Biol 2002;26:742-7

(75): ARNAUD R Les différents interférons : pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires Revue de medecine interne 2002;23(4):449s-458s

(76) :CACOUB P, BENHAMOU Y Place des interférons dans le traitement des infections par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C Revue de médecine interne 2002;23(4):459s-474s

(77) : MARCELLIN P, BOYER N Traitement des malades atteints d'hépatite chronique C n'ayant jamais été traités Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B194-B201

(78): POL S, FONTAINE H, VALLET-PICHARD A Traitements des infections par le virus de l'hépatite C Gastroenterol Clin Biol 2001;25:289-301

(79) : GOURNAY J, RICHOU C Traitement de l'hépatite chronique C : effets secondaires, tolérance et qualité de vie Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B60-B75

(80) :ASSELHAL T, BOYER N, MARCELLIN P Traitement de l'hépatite C EMC Hépatologie 2003;7-015-B-51

(81): FELD JJ, HOOFNAGLE JH Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C Nature 2005;436(18):967-72

(82) :MANNS MP, MCHUTCHISON JG, GORDON SC, RUSTGI VK, SHIFFMAN M, REINDOLLAR R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial Lancet 2001;358:958–65

(83) :VIDAL - SOVALDI 400 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/sovaldi_400_mg_cp_pellic-138395.htm

(84) : Haute Autotité de Santé. Avis commission de la transparence EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), association fixe d'antiviraux à action directe. 2017 mars [cité 18 mars 2019].

(85) : Villanueva J. Place du sovaldi® dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. 2015.

(86): Ledipasvir. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ledipasvir&oldid=901463177

(87) : Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence VIEKIRAX - EXVIERA. 2017 juin [cité 18 mars 2019].

(88) : Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence DAKLINZA (daclatasvir), antiviral à action directe. 2015 mars [cité 14 mars 2019] .

(89) : Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir), antiviral à action directe. 2018 juill [cité 18 mars 2019].

(90) : Mennecier D. Hepatite C Le traitement [Internet]. 2018 [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: http://hepatoweb.com/hepatite-C-traitement.php

(91) : Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence VICTRELIS (bocéprévir), inhibiteur de protéase. 2014 oct [cité 14 mars 2019].

(92): European Medidicines agency (EMA). Résumé des caractéristiques du produit VICTRELIS 200 mg, gélule. [cité 14 mars 2019].

(93): Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir), association fixe d'antiviraux à action directe. 2017 mars [cité 21 mars 2019].

(94) : VIDAL - ZEPATIER 50 mg/100 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/zepatier-172680.htm

(95) : European Medidicines agency (EMA). Résumé des caractéristiques du Produit ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé. [cité 21 mars 2019].

(96): Association Francaise pour l'Etude du Foie (AFEF). Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C Février 2016 .

(97) : Association Francaise pour l'Etude du Foie (AFEF). Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C Mars 2017.

(98): Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, Bregigeon S, et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir. Chest 2016;149:e69-73.

(99) : Savale L, Chaumais MC, Montani D, Jais X, Hezode C, Antonini TM, Coilly A, et al. Direct-Acting Antiviral Medications for Hepatitis C Virus Infection and Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2016;150:256-258.

(100) : Cardoso H, Vale A, Rodrigues S, Gonçalves R, Albuquerque A, Pereira P, Lopes S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. Hepatology 2016;64(Suppl1):663A.

(101): Ravi S, Kodali S, Simpson H, Alkurdi B, McGuire B, Singal A. Unusually High HCC Rates Among Patients With HCV Cirrhosis After Treatment With Direct Acting Antivirals. Hepatology 2016;64(Suppl1):663A.

(102) : Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, et al. Hepatocellular carcinoma development in hepatitis C virus patients who achieved sustained viral response by interferon therapy and direct anti-viral agents therapy. Hepatology 2016;64(Suppl1):424A.

(103) : Chokkalingam A, Singer A, Osinusi A, Brainard D, Telep L. Risk of incident liver cancer following HCV treatment with sofosbuvir-containing regimens. Hepatology 2016;64(Suppl1):365A.

(104) : Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, Goncalves R, Albuquerque A, Pereira P, Lopes S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. J Hepatol 2016;65:1070-1071.

(105): Yang JD, Aqel BA, Pungpapong S, Gores GJ, Roberts LR, Leise MD. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2016;65:859-860.

(106): Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with directacting antivirals. J Hepatol 2016;65:727-733.

(107): Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Diaz A, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. J Hepatol 2016;65:719-726.

(108): Carrat F, Nahon P, Duclos-Vallee JC, Pageaux GP, Fontaine H, Pol S, carcinoma Acsgoh. Reply to "A strong message is needed to address the issue of HCC recurrence after DAA therapy". J Hepatol 2016;65:1269- 1270.

(109) : Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. J Med Virol 2017;89:476-483.

(110) : Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J Hepatol 2016;65:741-747.

(111) : Romano A, Capra F, Piovesan S, Chemello L, Cavalletto L, Anastassopoulos G, Vincenzi V, et al. Incidence and pattern of “de novo” hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with oral DAAs.Hepatology 2016;64(Suppl1):10A.

(112): Afdhal N, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm S, Guest L, Kowdley K, et al. No effect of proton pump inhibitors (PPI) use on SVR with ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF):

real world data from 2034 genotype 1 patients in the trio network. J Hepatol 2016;64(Suppl2):S222.

(113): Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrailles-Blanc V, Niang B, Pageaux GP, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:781-785.

(114) : d'après Gower et al., J Hepatol. 2014

(115) : HELLE F,COCQUEREL L. L'entrée du virus de l'hépatite C dans ses cellules cibles. Virologie 2008;12(2):105-16

(116) : Slideplayer.fr

(117) : Deny P, Roulot D, éditeurs. Virus de l'hépatite C. Paris, France : Elsevier ; 2003. 190 p.

(118) : Microbiologie-clinique.com

(119) : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Résumé des caractéristiques du produit, RIbavirine 400 mg, comprimé péliculé. [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0298064.htm

(120) : Ribavirine. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ribavirine&oldid=157358913

(121) : Anderson S. Le daclatasvir (Daklinza) [Internet]. 2015 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: https://www.catie.ca/fr/feuillets-info/hepatite/daclatasvir-daklinza

(122): Daclatasvir. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Daclatasvir&oldid=916168920

(123): Ledipasvir. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ledipasvir&oldid=901463177

(124) : Bocéprévir. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Boc%C3%A9pr%C3%A9vir&oldid=148550104

(125) : European Medidicines agency (EMA). MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. 2017 [cité 21 mars 2019].

Fiche de renseignements

« Hépatite C »

N° : …… **Médecin traitant :**……

Profession : …… Marié(e) : [ ] Célibataire [ ]

Date de naissance : ……. **Adresse/N° tél :** ……

Hôpital/service :……. **Date du prélèvement:** ……

- **Antécédents personnel de contamination :**

Toxicomanie [ ] Transfusion sanguine [ ]

Chirurgicaux [ ] Dentiste [ ]

Hémodialyse [ ] Autres : …….

Tatouage [ ]

- **Histoire de la maladie :**

Découverte fortuite [ ] Insuffisance hépatique aigue [ ] Hépatopathie chronique [ ]

Cirrhose [ ] manifestation auto-immunes [ ]

- **Motif de consultation :**

1- **Signes généraux :**

Asthénie [ ] amaigrissement [ ] Anorexie [ ] Fièvre [ ]

2- **Complications :**

Hémorragie [ ] Encéphalopathie [ ] Angiocholite [ ] Ascite [ ]

3- **Examen général :**

Ictère [ ] hyperpigmentation [ ] œdèmes [ ] CVC [ ]

Hépatomégalie [ ] Splénomégalie [ ] Ascite [ ]

4- Manifestations extra hépatiques :

DID [ ] Hypothyroïdie [ ] autres : …….

Vascularite [ ] Arthralgie [ ] Arthrite [ ] Diarrhée [ ]

Autres manifestations :……

❖ **Echographie abdominale :**

Foie : ……. Voies biliaires : ……..

Ascite : …… Signes d'HTP : ……..

Autres : …….

CPRE/ bili-IRM :

…….

❖ **Biopsie hépatique :** date : ……

Nécrose parcellaire [ ] Lésions ductulaires [ ] Inflammation portale [ ]

Infiltration lympho-plasmocytaire [ ] Ductopénie [ ] Granulome [ ]

Hépatocytes en rosette [ ] Fibrose septale [ ] Nécrose tubulaire en pont [ ]

Hépatocytes multinuclées [ ] CDL [ ] Cirrhose [ ]

❖ **Score de METAVIR**

F0 = sans fibrose [ ] A0 = sans activité [ ]

F1 = fibrose portale sans septa [ ] A1 = activité minime [ ]

F2 = fibrose portale et quelques septas [ ] A2 = activité modérée [ ]

F3 = fibrose septale sans cirrhose [ ] A3 = activité sévère [ ]

F4 = cirrhose [ ]

❖ **Sérologie virale :** date de diagnostic : ……..

Ag Hbs [ ] Ag Hbe [ ] Ac anti Hbs [ ] Ac anti Hbe [ ] Ac anti Hbc [ ]

Ac/Ag anti-HCV [ ]Génotype : ……. Charge virale : ……

- **Bilan biologique :**

Paramètres	Date : ……..	Date : …….	Date : …….
Glyc			
Créat			
ASAT / ALAT			
Gamma GT /PAL			
Bil T/ Bil I/ Bil D			
TP / Fact V			
HB /VGM			
GB/Lym			
Plaquette			
Albumine			

- **Traitement :**

Médicament	
Posologie	
Durée de traitement	
Interféron (oui ou non)	
Date début de TRT	
Date fin de TRT	

❖ **Suivi thérapeutique :**

Après traitement	Charge virale (PCR)
Date : ……	…….
Date : ……	…….
Date : ……	…….
Date : ……	…….

❖ **Effets indésirables de traitement :**

Nausées [ ] Vertiges [ ] Anorexie [ ]

Angoisse [ ] Prurits [ ] Vomissement [ ]

Arythmie cardiaque [ ] HTA [ ]

Manifestations neurologique [ ]

Manifestation psychotique [ ]

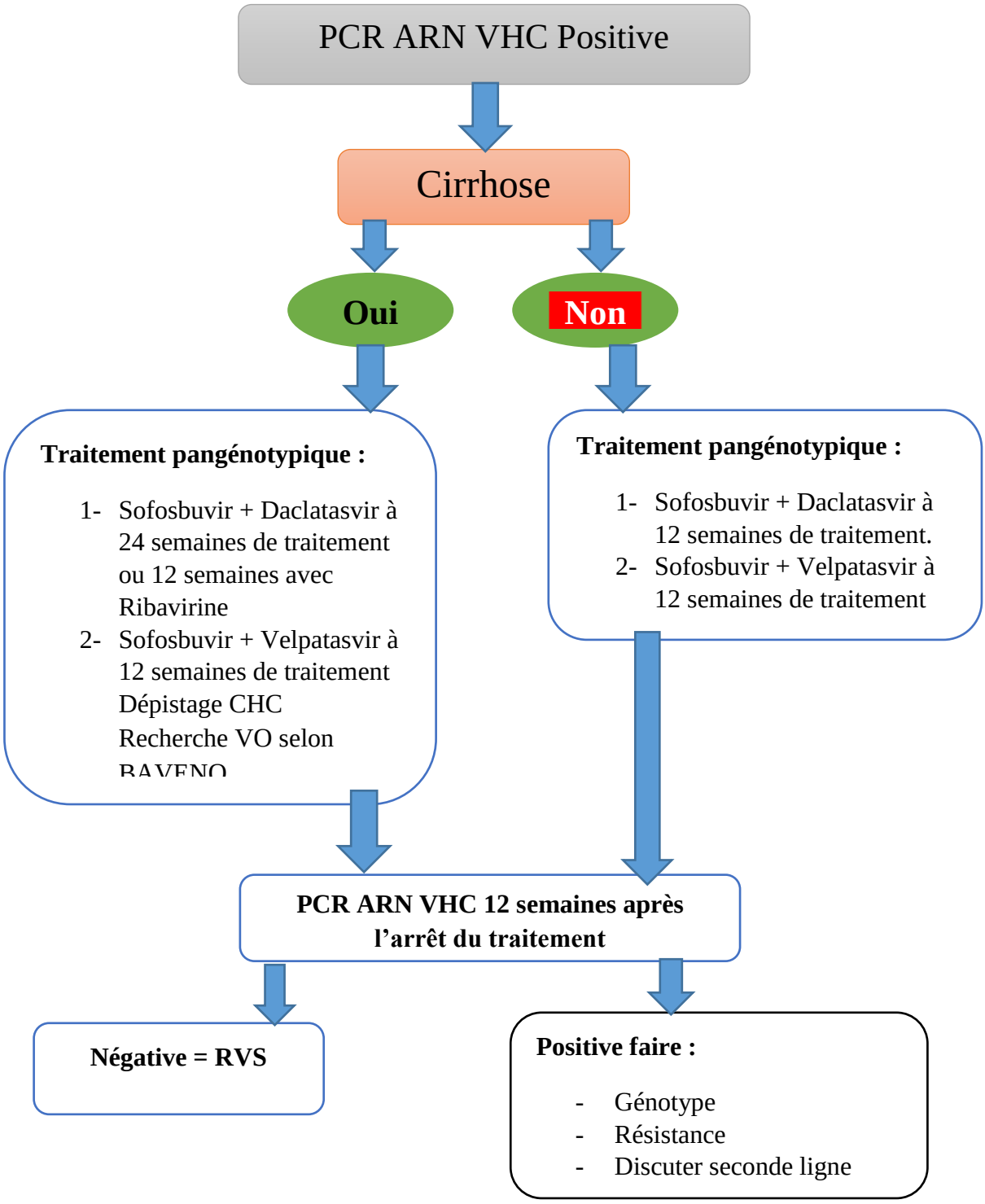
Autres : ……..

Annexe 1 : fiche de renseignements des patients atteints de l'hépatite C

EASL 2016 Recommandations internationales Sofosbuvir/Daclatasvir (*) : Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV). (**) : EASL recommandations 2016, pour les patients avec ou sans cirrhose	
Profil patients *	**Protocole thérapeutique**
Génotype 1a**	
Naïf	12 semaines
Prétraité	12 semaines avec Ribavirine Ou 24 semaines sans Ribavirine
Génotype 1b**	
Naïf	12 semaines
Prétraité	
Génotype 2**	
Naïf	12 semaines
Prétraité	
Génotype 3	
Naïf	12 semaines
Cirrhotique	24 semaines avec Ribavirine
Prétraité	12 semaines avec Ribavirine Ou 24 semaines sans Ribavirine
cirrhotique	24 semaines avec Ribavirine
Génotype 4**	
Naïf	12 semaines
Prétraité	12 semaines avec Ribavirine Ou 24 semaines sans Ribavirine
Génotype 5 et 6**	
Naïf	12 semaines
Prétraité	12 semaines avec Ribavirine

	Ou 24 semaines sans Ribavirine

Annexe 2 : schéma thérapeutique antivirale de l'hépatite C selon EASL



RVS : réponse virologique soutenue, CHC : Carcinome hépatocellulaire, VO : Varice œsophagiennes

BAVENO : Critère d'évaluation des VO

Annexe 3 : Protocole national de la prise en charge d'un patient atteint d'infection virale C chronique (Guide national 2021 – Ministère de la santé algérienne).

RÉSUMÉ :

Le virus de l'hépatite C est un agent pathogène majeur découvert en 1989 appartienne à la famille de FLAVIRIDAE composé d'un génome à ARN monocaténaire.

L'infection par l'hépatite C étant caractérisée par l'évolution vers la chronicité (cancer du foie).

Les modes de contamination les plus prédominants sont : les toxicomanies puis les hémodialyses.

Le dépistage fait par le test ELISA pour la détection des anticorps anti- VHC ou par la biologie moléculaire (PCR) .

En Algérie le traitement de l'hépatite C repose sur l'association de deux molécules (sofosbuvir de 400 mg /daclatasvir de 60mg) .

La durée de traitement est : 12 semaines pour les patients non cirrhotiques et 24 semaines pour les patients cirrhotiques .

ABSTRACT :

Hepatitis C virus is a major pathogen discovered in 1989 belongs to the familly of FLAVIRIDAE composed of an RNA genom single- stranded .

Hepatitis C infection is characterized by the evolution to wards chronicity (liver cancer) .

The most predominant modes of contamination are drug addiction then hemodialysis .

Screening done by the ELISA test for the detection of anti –HCV antibody or by molecular biology (PCR).

In Alegria , the traitment of the hepatitis C is based on the combination of two molecules (sofosbuvir 400mg /daclatasvir 60mg).

The duration of traitment is : 12 weeks for non cirrhotic patients and 24 weeks for cirrhotic patients .