

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 21 Mars 2022
Par Mlle GOBE Anaëlle**

**La prise en charge de l'Hépatite C et le rôle
du pharmacien d'officine**

Membres du jury :

Directeur et conseiller de thèse : Monsieur DINE Thierry, Professeur des
Universités en Pharmacie Clinique – Université de Lille
Praticien Hospitalier, CH Loos-Haubourdin

Président de thèse : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur des Universités en
Pharmacie Clinique – Université de Lille
Praticien Hospitalier, CH Armentières

Membre extérieur : Madame TINEZ Claire, Pharmacien biologiste, CH Valenciennes

 UFR3S faculté de pharmacie	 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 1/100

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/100

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87

 UFR35 faculté de pharmacie	 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 5/100

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/100

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/100

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/100

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/100

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 10/100

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 11/100

M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements,

À Monsieur Thierry Dine, merci d'avoir accepté d'être mon conseiller de thèse lors de mon stage hospitalier en 5^{ème} année, je n'aurais pas pu rêver mieux. Mais avant tout, merci pour vos enseignements enrichissants, votre bienveillance et votre gentillesse. Mon cursus ne pouvait pas mieux finir.

À Monsieur Bernard Gressier, je vous remercie d'avoir accepté si spontanément de présider ma thèse, c'est un réel honneur de vous avoir parmi mon jury.

À Claire, merci d'avoir accepté de compléter mon jury et je te remercie pour ta confiance. En espérant que mon travail te satisfera.

À ma famille, merci pour tout votre amour, votre soutien et d'avoir toujours cru en moi. Après toutes ces relances, ce grand jour est enfin arrivé !

À Yassine, toi qui partages ma vie, je ne saurais assez te remercier pour tout ce que tu fais pour moi et ce que tu me donnes au quotidien. Merci pour ton amour, ta bienveillance, tes conseils, ton savoir, ta justesse, ta générosité, ton partage, et pour tout ce qui nous reste à vivre.

À mes amis des bancs de la faculté, Ryane, Lydia, Manon, Mathilde C, Aline, Arthur, avec mention spéciale à Anaïs et Mathilde A, merci pour tous ces moments partagés ensemble, tous ces rires mais aussi les angoisses. Ces 6 années ont été parfaites à vos côtés.

Merci aussi à Clara, Marie et Anaïs pour cette dernière année officine en votre compagnie.

À mes collègues d'hier et d'aujourd'hui devenues des amies, merci de m'avoir accueillie et encadrée à mes débuts avec bienveillance.

À mes amies de toujours, Mathilde, Marie, Manon, Anaïs, Adélaïde, et Lisa, merci de faire partie de ma vie.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	21
.1 HÉPATITE C	23
.1.1 Virologie	23
.1.1.1 Classification et structure du VHC	23
.1.1.2 Le génome.....	24
.1.1.3 Cycle de vie.....	24
.1.2 Évolution et symptômes	26
.1.2.1 Hépatite aiguë.....	26
.1.2.2 Hépatite chronique.....	27
.1.2.3 Cirrhose.....	27
.1.2.4 Carcinome hépatocellulaire	28
.1.3 Manifestations extra-hépatiques	29
.1.3.1 Cryoglobulinémie.....	29
.1.3.1.a Manifestations cutanées	30
.1.3.1.b Manifestations articulaires	30
.1.3.1.c Manifestations neurologiques.....	31
.1.3.1.d Manifestations rénales.....	31
.1.3.1.e Autres manifestations rares.....	31
.1.3.2 Fatigue et troubles de l'humeur	31
.1.4 Modes de transmission.....	32
.1.4.1 Transmission liée à l'utilisation de drogues injectables	32
.1.4.2 Transmission liée à l'utilisation de drogues inhalées	32
.1.4.3 Transmission liée à l'utilisation de drogues aspirées.....	33
.1.4.4 Transmission liée à la transfusion de sang ou de produits dérivés de sang.....	33
.1.4.5 Transmissions nosocomiale et iatrogène.....	34
.1.4.6 Transmission liée à une exposition professionnelle.....	34
.1.4.7 Transmission lors de tatouage ou de piercing	34
.1.4.8 Transmission sexuelle.....	35
.1.4.9 Transmission materno-fœtale	35
.1.4.10 Transmission familiale	35
.1.5 Diagnostic du virus de l'hépatite C	36
.1.5.1 Patients à risque d'infection devant être dépistés	36
.1.5.2 Le diagnostic virologique	37

.1.5.2.a Diagnostic sérologique.....	37
.1.5.2.b Diagnostic moléculaire.....	39
.1.6 Bilan pré-thérapeutique	41
.1.6.1 Bilan sanguin initial	41
.1.6.2 Génotypage.....	42
.1.6.3 Évaluation des comorbidités	43
.1.6.4 Évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique	44
.1.6.4.a Biopsie hépatique.....	45
.1.6.4.b Fibrotest® / Actitest®.....	47
.1.6.4.c Fibromètre®	48
.1.6.4.d Fibroscan®.....	48
.2 TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C : L'ÉVOLUTION	49
.2.1 Les anciens traitements.....	49
.2.1.1 Interféron alpha en monothérapie	50
.2.1.2 Interféron alpha en bithérapie avec la ribavirine	50
.2.1.3 Interféron pégylé en monothérapie	50
.2.1.4 Interféron pégylé en bithérapie avec la ribavirine	51
.2.1.5 Effets secondaires de ces anciens traitements	51
.2.1.5.a Effets secondaires des interférons standards et interférons pégylés .	51
.2.1.5.b Effets secondaires de la ribavirine	52
.2.2 Les nouveaux traitements : les antiviraux à action directe	52
.2.2.1 Le sofosbuvir (Sovaldi®) + ribavirine.....	53
.2.2.2 Le sofosbuvir + lédiripasvir (Harvoni®)	54
.2.2.3 Le grazoprevir + elbasvir (Zepatier®).....	54
.2.2.4 Le sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®).....	55
.2.2.5 Le glécaprévir + pibrentasvir (Maviret®)	55
.2.2.6 Le sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir (Vosevi®)	56
.2.3 Cadre réglementaire de la prise en charge des AAD de 2014 à 2017.	57
.2.4 Conditions et évolution de l'accès des AAD depuis 2017	58
.2.5 Plans nationaux de lutte contre l'hépatite C	59
.2.6 Parcours de soin.....	60
.2.6.1 Parcours simplifié	60
.2.6.2 Parcours spécialisés	61
.2.6.3 Suivi du traitement.....	62
.3 PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	65
.3.1 Dépistage.....	65
.3.1.1 Dépistage en pharmacie.....	67
.3.1.1.a PharmaTROD	68

.3.1.1.b <i>Depist'C Pharma</i>	68
.3.2 Prévention	69
.3.2.1 Chez les usagers de drogues	69
.3.2.2 Dans la population de façon générale.....	70
.3.3 Conseils en officine	71
.3.3.1 Gestion du traitement et de son observance	72
.3.3.2 Gestion des effets indésirables	73
.3.3.3 Gestion des interactions médicamenteuses	75
.3.4 Gestion des comportements à risque	78
.3.4.1 Consommation de tabac et de cannabis.....	79
.3.4.2 Consommation d'alcool	79
.3.4.3 Consommation de drogues par voie intraveineuse	80
CONCLUSION	81
BIBLIOGRAPHIE	87

INTRODUCTION

L'hépatite est une inflammation des cellules du foie, de façon aiguë et / ou chronique. Elle peut être d'origine alcoolique, médicamenteuse, auto-immune, mais aussi virale. Les hépatites induites par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C sont des causes majeures de morbidité grave et représentent un réel problème de santé publique.

Nous nous intéresserons plus particulièrement au virus de l'hépatite C où de multiples recherches se sont faites depuis sa découverte en 1989 que ce soit au niveau de sa structure, de son cycle de vie, mais aussi au niveau de la prise en charge et des traitements.

Une enquête épidémiologique a été menée en 2016 et estime que 146 000 personnes étaient infectées par le virus de l'hépatite C en France, dont 26 000 qui seraient porteuses du virus sans en avoir connaissance, rappelant que cette maladie évolue le plus souvent silencieusement et que le dépistage de celle-ci se fait tardivement.

Ces données de prévalence montrent que des efforts demeurent nécessaires pour atteindre les objectifs annoncés par l'OMS, Organisation Mondiale de la Santé, en 2014, qui ambitionne d'éliminer l'hépatite virale, c'est-à-dire visant à réduire le nombre de nouveau cas d'hépatite virale de 90% et le nombre de décès de 65%, d'ici 2030.

Ce sujet de thèse m'est venu en mai 2017, suite à la sortie de la réserve hospitalière des nouveaux traitements de l'hépatite C qui ont connu une vraie révolution thérapeutique suite à plusieurs vagues depuis 2011. Ces nouveaux traitements, les antiviraux à action directe, sont devenus le traitement de référence de l'hépatite C permettant un taux de guérison de plus de 90%.

La disponibilité de ces traitements fait partie de ces actions mises en place en vue d'une éradication du virus de l'hépatite C.

Nous montrerons dans une première partie toute la problématique des infections au virus de l'hépatite C, les complications qu'elles engendrent, comment elles se transmettent et se diagnostiquent.

Puis nous aborderons dans une deuxième partie les traitements et toute l'évolution de ceux-ci, en s'attardant sur les nouveaux traitements que l'on retrouve actuellement sur le marché, ainsi que la progression de la législation les concernant.

Enfin, nous nous focaliserons sur le rôle du pharmacien d'officine pendant la prise en charge de l'hépatite C, au moment de la délivrance du traitement, mais aussi dans son rôle en tant qu'acteur de santé publique dans la prévention. Et peut-être dans un avenir proche son rôle dans le dépistage de la maladie, avec nous le verrons la réalisation d'expérimentations ayant pour but le dépistage précoce de la population afin de contribuer à l'éradication de l'hépatite C.

.1 HÉPATITE C

Cette partie sera très descriptive mais est nécessaire afin de comprendre l'aspect structurel du virus, les complications en cas d'infection, les modes de transmission, ainsi que les différentes étapes à tenir une fois le diagnostic établi d'infection virale au VHC.

.1.1 Virologie

Le virus de l'hépatite C est le premier virus à avoir été d'abord découvert par rapport à son génome, par clonage de son génome, avant d'avoir été vu en microscopie électronique et avant d'avoir pu être cultivé. Encore aujourd'hui, nous ne sommes pas capable de l'isoler à partir du sérum d'un patient (le diagnostic ne repose jamais sur l'isolement viral).

.1.1.1 Classification et structure du VHC ⁽⁴⁵⁾

Il a été identifié en 1989 grâce à des techniques de biologie moléculaire et de séquençage faisant de lui le premier virus à avoir été identifié sans qu'aucune particule virale n'ait été identifiée.

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre. Il fait partie du groupe IV de la classification de Baltimore. Il appartient à la famille des Flaviviridae et au genre Hepacivirus.

Il est composé :

- D'un génome viral composé d'un ARN simple brin de polarité positive et composé d'environ 9600 paires de bases
- D'une capsidie protéique icosaédrique
- D'une enveloppe lipidique composée d'hétérodimères E1 et E2

.1.1.2 Le génome ⁽³⁷⁾

Le génome du VHC est le matériel génétique du virus. Il peut prendre des formes très variables ayant une grande capacité à muter. Cette variabilité génétique se traduit par plusieurs types de virus C. À savoir que fin 2010, déjà onze génotypes avaient été recensés et une centaine de sous-types. Mais à l'heure actuelle, on distingue six génotypes principaux numérotés chacun de 1 à 6 comportant chacun plusieurs sous-types (désignés par des lettres a, b, c, etc.).

Ces génotypes n'entraînent pas de différence dans l'évolution de l'hépatite virale, en revanche, ils interviennent dans les réponses aux traitements. Les génotypes 2 et 3 répondent mieux par rapport aux génotypes 1 et 4, on parle respectivement de « bons » et « mauvais » répondeurs. Le génotype va dépendre du mode de contamination, de l'âge, etc.

En France, c'est le génotype 1 qui est majoritaire (environ 60%), suivi par le génotype 3. Ces génotypes diffèrent en fonction du mode de contamination.

Comme les virus de cette famille, il s'agit d'un virus à ARN simple brin et de polarité positive. Le génome est scindé en 3 régions distinctes :

- Une région 5' non codante très conservée
- Une phase ouverte de lecture, qui code une grande polyprotéine d'environ 3000 acides aminés. C'est de cette polyprotéine que seront libérées des protéines virales matures structurales (capside, enveloppe, protéine associée aux membranes) et non structurales ayant un rôle dans le cycle viral.
- Une courte région 3' non codante très conservée, également impliquée dans l'initiation de la réplication virale.

.1.1.3 Cycle de vie ⁽¹⁷⁾⁽²⁾

Les virus sont des parasites intracellulaires stricts. Cela signifie qu'ils ne peuvent se répliquer qu'au sein d'une cellule où ils vont effectuer un cycle de vie.

Le virus de l'hépatite C atteint le foie par la circulation sanguine.

Les glycoprotéines de l'enveloppe virale sont localisées à la surface de la particule. L'enveloppe entoure la nucléocapside qui est formée de protéines « core » qui interagissent avec l'ARN génomique du virus.

La particule virale, lorsqu'elle atteint la surface de l'hépatocyte, va tout d'abord interagir avec les glycoaminoglycanes et les syndécanes, puis va se lier à des récepteurs plus spécifiques. Cela va lui permettre d'atteindre les jonctions serrées où le virus pourra s'associer avec la claudine-1 et l'occludine. La particule virale entre ensuite dans la cellule par un phénomène d'endocytose, toujours associée à ses récepteurs et va venir se tapisser à la vésicule des clathrines (protéines structurales appelées « sculpteurs de membrane »).

Après sa libération dans le cytosol, la vésicule va interagir avec la dynéine, qui va la transporter le long des microtubules pour arriver au réticulum endoplasmique. Il va se produire une acidification de l'endosome qui va induire des changements de conformation des glycoprotéines de l'enveloppe. Leur interaction avec la membrane de l'endosome va conduire à la fusion des membranes virale et endosomique.

Cette fusion membranaire est suivie par la dislocation de la capsidie et donc la libération de l'ARN viral dans le cytosol.

Les sous-unités du ribosome vont s'associer avec l'ARN, entraînant le début de la traduction de la polyprotéine du virus. La traduction conduit à la synthèse de la polyprotéine virale qui est ensuite clivée en dix protéines matures. On y retrouve :

- Les protéines structurales
 - la protéine C (ou protéine « core ») : protéine de capsidie, qui va avoir une interaction avec l'ARN viral
 - la glycoprotéine de l'enveloppe E1, qui va avoir un rôle majeur dans le processus d'entrée du virus avec :
 - la glycoprotéine de l'enveloppe E2
- Les protéines non structurales
 - la protéine p7 qui joue un rôle dans l'entrée et l'assemblage des nouvelles particules virales
 - la protéine NS2 qui assure la production des particules virales
 - la protéine NS3, protéase et hélicase
 - la protéine NS4B, cofacteur de NS3, nécessaire à l'activité protéasique de NS3
 - la protéine NS5A faisant partie du complexe de réplication
 - la protéine NS5B, permettant l'élongation des ARN viraux

Les protéines du complexe de réplication du virus, avec les facteurs de l'hôte, vont induire des réarrangements de la membrane du réticulum endoplasmique. Cela va

conduire à la formation de vésicules à double membrane, qui vont se réunir pour former un réseau membranaire qui va représenter le site de réplication de l'ARN du virus.

La synthèse de l'ARN viral est catalysée par l'activité de la protéine NS5B (ARN-polymérase ARN-dépendante) et va agir en même temps que les autres protéines non structurales du virus ainsi que d'autres protéines cellulaires.

Après la synthèse d'un brin négatif d'ARN intermédiaire, plusieurs brins d'ARN positifs sont générés. Ceux-ci seront soit utilisés pour la traduction et la réplication, soit mis dans des capsides (ce processus semble être initié à la surface des gouttelettes lipidiques cellulaires où les protéines core se trouvent localisées).

Les nouvelles capsides se forment au niveau de membranes dérivées du réticulum endoplasmique, où les glycoprotéines E1 et E2 y sont accumulées (avec des facteurs de l'hôte, notamment l'apolipoprotéine E).

Les glycoprotéines de l'enveloppe s'assemblent par bourgeonnement au niveau de la membrane. Les particules virales nouvellement synthétisées sont transportées à la surface de la cellule dans des vésicules d'exportation et sont libérées par phénomène d'exocytose pour finalement atteindre la circulation sanguine.

.1.2 Évolution et symptômes ⁽²⁾

Le virus de l'hépatite C est le plus difficile à neutraliser et peut entraîner des hépatites aiguës ou des hépatites chroniques. Il se propage dans l'organisme via le sang, pour gagner le foie, l'organe chargé de filtrer notre sang. La gravité de l'hépatite C est variable, pouvant aller de la forme bénigne qui se guérit en quelques semaines, à une maladie grave qui s'installe à vie, causant majoritairement le cancer du foie.

.1.2.1 Hépatite aiguë

La phase aiguë de l'hépatite C survient deux à trois mois après l'infection. Dans le corps, le virus gagne le foie, pour se loger dans les lobules, les unités permettant à l'organe de fonctionner. Comme tout virus, le VHC a besoin de s'introduire au sein d'une cellule pour survivre et se reproduire. Alerté par cette intrusion, l'organisme envoie sa première ligne de défense, les cellules immunitaires. Mais pour éliminer le virus, elles détruisent en même temps les cellules qui l'hébergent. Dans 90% des cas,

l'hépatite est asymptomatique. Les 10% restants vont ressentir de la fatigue, de la fièvre, des nausées ou des vomissements, un syndrome pseudo-grippal, des ictères, des fèces décolorées et des urines foncées. Mais ces symptômes ne vont pas permettre un diagnostic spécifique de l'hépatite C et sont communs à d'autres pathologies. L'hépatite aiguë peut se compliquer d'une hépatite fulminante qui est l'atteinte du foie, totale et massive pouvant être mortelle. Elle survient de façon très exceptionnelle pour l'hépatite C.

Dans 20 à 40 % des cas des formes aiguës dépistées, les défenses immunitaires de l'organisme se débarrassent spontanément des intrus en moins de six mois sans recevoir aucun traitement. Cette phase est le plus souvent asymptomatique.

.1.2.2 Hépatite chronique

Mais dans la plupart du temps (de 60 à 80 % des cas), les cellules immunitaires ne parviennent pas à éliminer le virus, car la maladie n'est pas décelée à temps, et au bout de six mois, l'infection rentre dans la phase chronique, qui reste le plus souvent asymptomatique et bénigne. Et environ 25 % des cas d'infections chroniques se rétablissent spontanément.

Les manifestations de la maladie chronique sont les suivantes : fièvre, fatigue, baisse de l'appétit, nausées, vomissements, coloration au jaune de la peau et du blanc des yeux, coloration foncée des urines.

À l'intérieur du corps, le virus continue de se reproduire et infecte de nouveaux lobules, détruits à leur tour par les cellules immunitaires. Ces lobules détruits sont remplacés par un tissu cicatriciel, qui augmente et qui va altérer le bon fonctionnement du foie. Ce processus de cicatrisation est la fibrose ⁽⁶⁾.

.1.2.3 Cirrhose ⁽¹²⁾⁽¹³⁾

Le foie se rétrécit et se durcit, ses vaisseaux sanguins s'aplatissent, forçant le sang à contourner l'organe malade. C'est la cirrhose.

La cirrhose, qui est l'étape tardive de la fibrose hépatique ayant entraîné une distorsion diffuse de l'architecture du foie, peut surgir dans 20 à 30 % des cas, et peut mettre des décennies à apparaître. Elle se caractérise par des nodules de régénération entourés

par un tissu fibreux dense. Comme les lobules sont endommagés, il y a une baisse des fonctions du foie : on observe une insuffisance hépatique.

Il en résulte une baisse de la synthèse des facteurs de la coagulation (facteurs II / prothrombine et V) et de l'albumine et une baisse de l'élimination de la bilirubine, de l'ammoniac et des médicaments à élimination biliaire. L'albumine retient normalement l'eau dans les vaisseaux, si celle-ci est diminuée, on se retrouve en hypo-albuminémie entraînant une ascite, qui s'installera rapidement ou progressivement et s'accompagne d'oedèmes. S'il y a moins d'élimination de la bilirubine, elle va s'accumuler dans la peau donnant un ictère. La diminution de l'élimination de l'ammoniac pourra entraîner une encéphalopathie hépatique (accumulation dans le cerveau).

L'inflammation chronique implique des cytokines inflammatoires qui vont atteindre le système nerveux et empêcher la neurotransmission normale, ce qui se manifeste par une fatigue chronique, qui est le symptôme le plus fréquent.

Quant aux nodules de régénération, amas de cellules hépatiques qui se régénèrent dans ce tissu cicatriciel, ils compriment les veinules hépatiques, ce qui entraîne une augmentation de la pression veineuse portale, forçant le sang à se redistribuer ailleurs. On observera une circulation veineuse collatérale, des varices oesophagiennes, pouvant éclater et entraîner une hémorragie digestive grave, et une splénomégalie, entraînant une anémie, leucopénie et thrombopénie (en plus de la diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation, on aura donc des hémorragies) et favorisant les risques infectieux. Au niveau de la peau, on peut voir des angiomes stellaires et de l'hippocratisme digital.

Tous ces symptômes doivent mener au diagnostic d'une atteinte du foie.

.1.2.4 Carcinome hépatocellulaire ⁽¹⁴⁾

Le risque de cancer du foie ou carcinome hépatocellulaire est la complication la plus appréhendée chez les patients lorsque le VHC a induit une cirrhose (4 à 5 % des cas). Le carcinome hépatocellulaire résulte à 90 % d'un foie cirrhotique (virus de l'hépatite C, de l'hépatite B ou de l'alcool) et il peut entraîner le décès de la personne infectée par le virus.

.1.3 Manifestations extra-hépatiques ⁽²³⁾⁽²¹⁾⁽²⁰⁾⁽¹⁸⁾

Le virus de l'hépatite C peut aussi être responsable de manifestations extra-hépatiques. En effet, le VHC touche principalement le foie, mais ayant la particularité de persister longtemps dans l'organisme hôte, il induit une stimulation antigénique prolongée du système immunitaire, notamment la lignée lymphocytaire B.

Ces manifestations extra-hépatiques sont souvent sous-estimées, mais elles sont parfois la seule expression de la découverte de la maladie.

Des liens de causalité ont été démontrés entre les patients infectés chroniquement par le VHC et ces manifestations extra-hépatiques, notamment la production de cryoglobulines.

.1.3.1 Cryoglobulinémie ⁽²²⁾

La formation de cryoglobuline représente la plus fréquente des manifestations extra-hépatiques, environ 25 à 35 % des patients.

Une cryoglobulinémie est définie par la présence anormale dans le sang de protéines, des immunoglobulines (Ig), qui ont la propriété de précipiter en dessous de 37°C et de se solubiliser lors du réchauffement.

Il existe trois types de cryoglobuline :

- Type I : cryoglobuline composée d'Ig monoclonales
- Type II : cryoglobuline composée d'une ou plusieurs Ig monoclonales associées à des Ig polyclonales
- Type III : cryoglobuline composée d'Ig polyclonales

Les cryoglobulines de type II et de type III sont aussi appelées cryoglobulines « mixtes ». La production d'une cryoglobuline mixte représente la plus fréquente des manifestations extra-hépatiques associées au VHC, même si elle est souvent asymptomatique.

Le virus de l'hépatite C attaque le foie, mais infecte et stimule également les lymphocytes B. En stimulant de façon chronique (pendant des décennies) le lymphocyte B, il va entraîner la production d'Ig polyclonales, dont certaines vont acquérir une propriété cryoprécipitante. On a alors la création de cryoglobulines de type III. Puis, si on n'a pas éliminé le virus, la stimulation prolongée du lymphocyte B

va entraîner la production d'un clone cellulaire B, d'où va dériver une immunoglobuline monoclonale. Quand celle-ci prend une propriété cryoprécipitante, on tombe sur la cryoglobuline de type II.

Ce complexe immun (composé d'Ig liées à des constituants du virus) est circulant dans le sérum du patient, et va finir par stopper sa circulation au niveau des cellules endothéliales des petits vaisseaux principalement. La présence du complexe immun sur les cellules endothéliales va entraîner un flux de lymphocytes T provoquant une vascularite, qui est une réaction inflammatoire du système vasculaire. Cet amas de lymphocytes va venir étouffer les vaisseaux et donner différents symptômes en fonction des vaisseaux touchés.

La triade clinique classique de la cryoglobulinémie associe un purpura vasculaire, une asthénie, et des arthralgies. Mais d'autres atteintes sont fréquentes comme l'atteinte du système nerveux périphérique, voire même le système nerveux central, l'atteinte rénale. ⁽¹⁹⁾

.1.3.1.a Manifestations cutanées

Les lésions cutanées, manifestations cliniques les plus fréquentes, sont souvent révélatrices de cryoglobulinémie.

- Purpura vasculaire : il débute aux membres inférieurs et peut s'étendre à l'abdomen. Ce sont de petites taches rouges sur la peau. Il est majoré par le froid, la station debout et les efforts.
- Syndrome de Raynaud : il s'agit de la contraction des petits vaisseaux sanguins. Il est souvent bilatéral, touchant les quatre extrémités des membres inférieurs et supérieurs, et nettement influencé par le froid. Il peut se compliquer d'un ulcère supramalléolaire.

.1.3.1.b Manifestations articulaires

Ces amas peuvent aussi s'accumuler autour des articulations des mains ou des genoux, occasionnant une inflammation douloureuse.

La présentation clinique la plus habituelle est une polyarthrite symétrique non déformante.

Elles sont fréquentes, affectant 30 à 90 % des patients ayant des cryoglobulines. De façon plus grave, les cryoglobulines peuvent entraîner une cristallisation du liquide synovial et provoquer des destructions articulaires.

.1.3.1.c Manifestations neurologiques

Ces atteintes liées à la cryoglobulinémie mixte sont fréquentes. Un ou plusieurs nerfs peuvent être touchés avec une sévérité variable, allant de simples paresthésies (sensations anormales de fourmillements, picotements ou un manque de sensibilité au contraire) aux polyneuropathies sévères avec troubles moteurs et altération de l'état général associée à de la fièvre.

Les atteintes neurologiques centrales sont rares mais très graves (encéphalopathies à VHC).

.1.3.1.d Manifestations rénales

L'atteinte rénale caractéristique qui est engendrée par les cryoglobulines d'un patient infecté par le VHC est la néphropathie glomérulaire. Cela peut entraîner des fuites urinaires de protéines et de globules rouges. Une hypertension artérielle est fréquente dès l'apparition d'une néphropathie.

.1.3.1.e Autres manifestations rares

- L'atteinte cardiaque est rare. Elle peut se manifester par une péricardite aiguë, mais est souvent sans complication. L'infarctus du myocarde est également possible, ce sont alors les troncs coronaires qui sont atteints. Lorsque les artérioles coronaires sont altérées, c'est alors une insuffisance cardiaque qui peut se manifester.
- L'atteinte des voies respiratoires est souvent asymptomatique mais se traduit par une toux sèche, une dyspnée d'effort modérée. Les bronchioles et les alvéoles finissent obstruées par les amas de cryoglobulines.

.1.3.2 **Fatigue et troubles de l'humeur ⁽⁹⁾⁽³⁹⁾**

L'hépatite C chronique peut entraîner un réel mal-être, qu'il soit physique mais surtout psychologique et va avoir un retentissement sur les activités sociales et professionnelles. Il ne s'agit pas d'un symptôme extra-hépatique rare puisqu'il est présent dans 40 à 70 % des personnes atteintes du virus. Il peut se manifester sous différents aspects : une anxiété, de la fatigue (qui aura un retentissement sur le moral, sur le physique et sur la vie sociale), perte de la mémoire, difficulté de concentration, troubles du sommeil, irritabilité, agressivité, voire même une dépression chronique.

Ces affections, bien qu'elles puissent être modérées, peuvent aussi être gênantes et même invalidantes. Mais peu de malades savent que ces manifestations sont directement liées à leur infection, et les sous-estiment donc.

De plus, la maladie est souvent vécue dans la solitude, entraînant souvent un bouleversement et de l'incompréhension de la part de l'entourage, et ayant un réel impact sur la vie quotidienne.

C'est pour cela qu'il est important d'en parler à son médecin généraliste afin d'être orienté vers un spécialiste, psychologue ou psychiatre.

.1.4 Modes de transmission ⁽¹⁾⁽⁵³⁾

Le virus de l'hépatite C est très infectieux et une minime quantité de sang suffit à transmettre le virus. La propagation peut se faire lors de transfusions sanguines ou lors d'injections accompagnant les actes médicaux. Le virus survit jusque une semaine à l'air libre. On observe donc également une transmission lors de contacts sanguins indirects, pendant des échanges d'aiguilles et de seringues des consommateurs de drogues. De façon beaucoup moins fréquentes, les transmissions par voies sexuelles, intra-familiale et materno-foetale sont possibles.

.1.4.1 Transmission liée à l'utilisation de drogues injectables

Aujourd'hui, ce mode de transmission est prédominant. On estime que 70 % des usagers de drogues par voie injectable sont contaminés par le VHC. La drogue liquide ou mélangée à un liquide est injectée par voie intra-veineuse ou intramusculaire à l'aide de seringues, d'aiguilles, etc. En effet, les utilisateurs peuvent se partager les instruments et se risquent donc à être exposés au virus de l'hépatite C.

.1.4.2 Transmission liée à l'utilisation de drogues inhalées ⁽⁴⁾

Nous citerons principalement l'inhalation de la cocaïne : le crack et le free-base sont les produits les plus consommés chez les usagers en France (d'après l'enquête Coquelicot de 2011 organisée par l'Institut de Veille Sanitaire). Leurs différences se situent principalement au niveau de l'agent de base utilisé, l'image du produit et la

population d'usagers. Une base est donc rajoutée à la cocaïne (de l'ammoniaque pour le free-base et du bicarbonate de soude pour le crack) afin de la rendre fumable et permettre l'inhalation des vapeurs. Ce sont des pipes en verre qui sont utilisées pour permettre l'inhalation de la fumée. Celles-ci chauffent et causent des brûlures superficielles au niveau des lèvres notamment. Ces pipes en verre ne sont pas à usage unique, les usagers ne doivent donc pas partager leur instrument sous risque de contamination de l'hépatite C. De plus, la préparation du crack et du free-base peut causer des blessures aux mains, augmentant le risque de contamination.

.1.4.3 Transmission liée à l'utilisation de drogues aspirées

La drogue est sous forme de poudre et elle est aspirée à l'aide d'une paille. On appelle cela le « sniff ». L'aspiration peut provoquer des microcoupures causées par de petits cailloux de produits ou à la paille rigide, des irritations, des ulcérations au niveau de la muqueuse nasale entraînant ainsi des saignements, voire parfois des nécroses des parois nasales. Les pailles peuvent donc être contaminées et augmentent le risque de transmission de l'hépatite C.

.1.4.4 Transmission liée à la transfusion de sang ou de produits dérivés de sang ⁽⁵⁾

Les produits contaminés étaient aussi bien les produits labiles, c'est-à-dire provenant souvent d'un seul donneur, que les produits stables, soit les médicaments dérivés du sang provenant de multiples donneurs. Avant 1990, l'épidémie s'est principalement répandue à cause de la transfusion sanguine. En 1990, une méthode ELISA a été réalisée sur les dons de sang afin de dépister le virus. Cependant, certaines personnes ont été infectées après avoir reçu une transfusion sanguine. On s'est aperçu entre 1990 et 1992 que cette première méthode ELISA n'avait pas été assez efficace pour détecter toutes les unités de sang infectées. C'est à partir de 1992 que cette voie a largement été freinée. En effet, on évalue une deuxième méthode ELISA de test de dépistage des anticorps du VHC. Les dons de sang contaminés ont nettement été réduits grâce à ces dépistages sérologiques systématiques, puis grâce aux tests de dépistage du génome viral par RT-PCR en 2001 et à l'utilisation de matériel à usage unique. De plus, une sélection des donneurs de sang et des donneurs d'organes a été

faite. Depuis, la transfusion sanguine ne joue plus un rôle majeur dans la transmission. Malgré les tests réalisés sur chaque don, il existe ce qu'on appelle une « fenêtre immunologiquement silencieuse » qui correspond au temps de latence entre la contamination et la détection des marqueurs de l'infection par les tests. Ce risque résiduel de transmission est estimé à environ 1 / 14 000 000 dons (entre 2011 et 2013).

.1.4.5 Transmissions nosocomiale et iatrogène ⁽¹¹⁾

Une infection nosocomiale se contracte dans un établissement de santé lors de soins ou d'une hospitalisation d'un patient à cause d'un soignant infecté ou par l'intermédiaire de matériels contaminés (de malade à malade) comme cela a été démontré dans les années 1990 lors de transplantations d'organe, en hémodialyse et en service d'endoscopie digestive, suite à des pratiques de soin mal contrôlées. Cela est dû à une négligence notamment des règles de désinfection et au non respect des bonnes pratiques professionnelles. Sa fréquence a longtemps été sous-estimée mais va de 15 à 32% d'infection d'hépatite C aiguë. Des mesures de prévention sont réalisées depuis les années 2000, comme l'utilisation de matériels à usage unique, la stérilisation des dispositifs médicaux non jetables et une amélioration des conditions d'hygiène de base, port de gants et de tenue de protection. Ces recommandations ont permis de conduire à une nette diminution de ces infections.

.1.4.6 Transmission liée à une exposition professionnelle

Elle est liée à une blessure accidentelle faite avec un objet souillé tel qu'une aiguille. Il peut également y avoir une projection de sang sur une peau lésée ou sur une muqueuse. Dans ces conditions, le taux de transmission est estimée à dix fois plus faible.

.1.4.7 Transmission lors de tatouage ou de piercing ⁽¹⁰⁾

Le tatouage et le perçage peuvent causer des risques de transmission si le matériel et l'environnement ne sont pas aseptisés. Depuis 1998, les salons de tatouage et de piercing sont réglementés. Ils ont en effet l'obligation d'utiliser des aiguilles et de l'encre à usage unique. De plus, des gants en latex ou en vinyle neufs se portent pour

chaque tatouage ou perçage, la zone opérée doit être bien nettoyée avec des tampons d'alcool, une surface de travail doit être propre, etc..

Des procédures de contrôle sont en théorie faites tous les ans, et un certificat d'inspection du bureau de santé publique local y est remis. Mais malheureusement certains salons échappent à cette vérification.

.1.4.8 Transmission sexuelle ⁽³⁾

Le risque de transmission sexuelle est rare. En effet, la charge virale VHC est très faible dans le sperme et dans les sécrétions vaginales, mais le virus peut être contaminant s'il y a un contact sanguin. Il faut donc être vigilant aux irritations, brûlures, abrasions, coupures au niveau de la muqueuse vaginale, de l'anus ou du gland, mais également aux menstruations, aux infections sexuellement transmissibles (pouvant entraîner des lésions, ou pouvant augmenter la charge virale de l'hépatite C notamment dans le cas d'une co-infection au VIH).

.1.4.9 Transmission materno-fœtale

La transmission du VHC de la mère à l'enfant présente un risque d'environ 5 % quand seul le VHC est en cause. Ce risque est doublé voire triplé si la mère est co-infectée par le VIH ou si la charge virale VHC est très élevée. La contamination serait d'autant plus importante lors des accouchements longs et difficiles ou pendant une rupture prolongée des membranes. Cependant, l'allaitement n'est pas contre-indiqué. La majorité des études a montré que l'ARN du VHC est indétectable dans le lait maternel.

.1.4.10 Transmission familiale

Cette transmission est très rare, mais elle peut éventuellement se produire par l'intermédiaire de partage d'objets coupants (ciseaux, rasoirs, coupe-ongles).

.1.5 Diagnostic du virus de l'hépatite C

Comme il a été dit précédemment, l'infection par le virus de l'hépatite C est souvent silencieuse. Sa découverte se fait donc fréquemment de façon fortuite, suite à un bilan sanguin, à un don du sang, à une grossesse, etc.

Déceler et donc permettre de traiter l'hépatite C a pour but de guérir la maladie avant toute manifestation de la cirrhose et de ses complications.

Il est cependant recommandé de faire des tests de dépistage chez des personnes à risque d'infection ou lorsqu'il y aurait un possible contact avec le virus. Et même, nous le verrons dans la troisième partie, il est plus que recommandé de faire un dépistage du VHC (mais aussi combiné au VHB et au VIH) au moins une fois dans sa vie pour qui que ce soit.

.1.5.1 Patients à risque d'infection devant être dépistés ⁽²⁹⁾⁽²⁵⁾

Le dépistage du VHC sera recommandé par le médecin pour des personnes présentant certains antécédents, notamment :

- Les personnes ayant eu avant 1992 :
 - une transfusion sanguine
 - administration de dérivé de sang
 - une greffe (d'organe / de tissu)
 - un séjour en réanimation
 - un accouchement difficile
 - hémorragie digestive
- Les patients hémodialysés
- Les nouveaux-nés de mère séropositive pour le VHC
- L'entourage familial d'une personne atteinte par le VHC
- Les usagers de drogues ayant partagé leur matériel (injection, sniff)
- Les professionnels de santé en cas d'accident d'exposition au sang
- Les personnes présentant des anomalies sur l'état des cellules du foie sans cause connue sur une analyse de sang
- Les partenaires sexuels d'une personne atteinte par le virus du VHB ou du VHC
- Un des membres de la famille proche est porteur du virus de l'hépatite B ou C

- Les personnes ayant séjourné plusieurs années ou ayant reçu des soins médicaux dans des pays à forte prévalence du VHC
- Les patients séropositifs pour le VIH ou porteurs du VHB
- Les personnes incarcérées ou l'ayant été (partage d'objets tranchants)
- Les personnes ayant des tatouages, piercings, ou faisant de l'acupuncture, de la mésothérapie (sans l'utilisation de matériel à usage unique)
- Les personnes ayant eu un ictère non expliqué
- Les personnes ayant eu des soins dans des pays ayant une forte prévalence pour le VHC (Moyen Orient, Amérique du Sud, Afrique, Asie du Sud-Est)

.1.5.2 Le diagnostic virologique ⁽²⁸⁾⁽²⁷⁾⁽²⁶⁾

Le dépistage de la maladie va se faire en deux temps :

- Un diagnostic sérique, qui va mettre en évidence des anticorps dirigés spécifiquement contre le virus
- Un diagnostic moléculaire afin de mettre en évidence le génome viral

.1.5.2.a Diagnostic sérologique

Le dépistage du virus de l'hépatite C commence généralement par la réalisation d'un test qui va permettre de détecter la présence d'un « mélange » d'anticorps dirigés contre les protéines constitutives du virus de l'hépatite C dans le sang. Cela peut se faire par deux méthodes différentes :

- L'utilisation de tests ELISA (ou EIA) de troisième génération qui sont des tests immuno-enzymatiques sur un prélèvement sanguin veineux. Ils consistent à incuber la solution d'anticorps dans des puits où se trouvent les antigènes spécifiques (protéines recombinantes ou peptides synthétiques de la capsid, de NS3, NS4, NS5) des anticorps recherchés. Si les anticorps sont présents dans le sang du patient, il y aura une fixation de ces anticorps sur les antigènes. Puis seront incubés des anticorps appelés de « détection » qui sont dirigés contre les anticorps à doser, couplés à une enzyme permettant une révélation colorimétrique.
- L'utilisation de TROD (test rapide d'orientation diagnostic) où le sang est prélevé par une piqûre au bout du doigt, mais également la salive. Il permet d'avoir un résultat rapide (trente minutes maximum) sans se trouver dans un laboratoire

d'analyse. Il a cependant une moins bonne sensibilité et un TROD positif nécessite une confirmation par test ELISA. Il s'agit d'une méthode d'immunochromatographie sur une bandelette qui permettra la mise en évidence des anticorps spécifiques. Une bande de contrôle permet de valider le test. Si des anticorps sont récoltés, le contact à des antigènes du VHC (peptides synthétiques de capsid, de NS3 et NS4) générera un deuxième trait de couleur qui permettra de détecter à l'oeil nu la présence d'anticorps ⁽²⁹⁾.

Les anticorps peuvent être détectables dans le sang un mois après la contamination. Effectivement, le corps met un certain nombre de semaines pour fabriquer les anticorps en quantité suffisante et pour qu'ils soient détectables par le test. Ce temps peut être d'autant plus long chez les personnes ayant le VIH également. Cette période de temps à fabriquer les anticorps s'appelle la « période fenêtre ».

C'est pour cela qu'on estimera qu'il y aura une fiabilité de ce diagnostic sérologique totale trois mois après l'infection.

Dans le cas où le résultat est négatif (c'est-à-dire que le patient ne présente aucun anticorps anti-VHC dans son sang) :

- Le patient n'a eu aucun contact avec le virus et n'a donc pas d'anticorps anti-VHC
- Le patient a eu une infection récemment et les anticorps ne sont pas encore détectables dans le sang. Le test a été réalisé dans la période fenêtre et il sera important de refaire un test (TROD ou test biologique par prise de sang) trois mois après la suspicion d'infection. À ce moment de la détection, le patient présente une hépatite aiguë
- Le patient est immunodéprimé (greffé par exemple). Il n'a pas d'anticorps détectables par le test mais peut être porteur du virus. Il sera conseillé de faire une recherche de l'ARN du VHC

Dans le cas où le résultat est positif (des anticorps anti-VHC ont été détectés dans le sang du patient) :

- Le patient a été en contact avec le virus. Tout dépistage positif, qu'il soit fait par une prise de sang (test ELISA immuno-enzymatique) ou par TROD, la HAS recommande de faire un deuxième test immuno-enzymatique avec un réactif différent que le premier utilisé sur un autre prélèvement sanguin afin d'éliminer

une erreur accidentelle. Cela servira de contrôle et permettra de confirmer la présence des anticorps. Ce test met juste en évidence le fait que le patient a été exposé avec le virus à un moment de sa vie. Mais comme il l'a été mentionné précédemment, des patients parviennent à guérir spontanément du virus sans traitement. Et même avec la disparition du virus, les anticorps restent présents dans le corps pour le reste de leur vie. Pour savoir si le virus a été éliminé ou non de l'organisme une recherche de l'ARN du VHC est nécessaire afin de distinguer une hépatite C guérie ou non.

Il est également possible de détecter et de quantifier l'antigène de capsid du virus ⁽³⁰⁾. La quantification se fait par une méthode ELISA qui comporte une étape de dissociation entre l'antigène et l'anticorps. C'est un test qui est simple, rapide, automatisable et surtout peu coûteux contrairement à une PCR (méthode utilisée dans le cadre d'un diagnostic moléculaire) qui permet de détecter l'ARN viral. D'ailleurs, la quantification de l'antigène de capsid est très bien corrélée avec la charge virale du VHC. Cette méthode est par contre moins sensible que les tests moléculaires que nous verrons par la suite pour mettre en évidence la réplication virale. Ainsi, en cas de positivité, il confirme une infection puisqu'il est un marqueur indirect de la réplication virale. Mais en cas de négativité, il sera nécessaire de réaliser une recherche qualitative de l'ARN viral qui sera plus sensible.

La détection et la quantification de cet antigène pourraient être une alternative moins coûteuse que les techniques de détection et de quantification de l'ARN viral, et trouver un intérêt dans :

- La mise en évidence d'une hépatite C aiguë (il y a une virémie mais peut-être pas encore d'anticorps). La détection des antigènes de capsid permettrait de diagnostiquer de façon directe l'infection virale
- Le cas où la sérologie d'un patient est positive, si la détection de l'antigène s'avère être positive, on affirme l'infection active de façon plus rapide que la mise en évidence de l'ARN viral

.1.5.2.b Diagnostic moléculaire

La recherche du génome viral est indispensable pour distinguer une hépatite C guérie d'une hépatite C active. Donc dans la situation où un test sérologique est positif, il est recommandé de faire une recherche de l'ARN du VHC, c'est-à-dire de voir si la charge virale du VHC est présente dans l'organisme. Ce diagnostic moléculaire va être le test

de confirmation. Lorsque celui-ci va s'avérer être positif, on saura que le patient est porteur du virus.

Seulement, l'ARN est présent en quantité trop faible pour qu'il soit détectable avec les méthodes d'hybridation classiques. Cela se fait donc par une technique de biologie moléculaire complexe qui va mettre en évidence dans le sang l'ARN du virus.

La technique la plus utilisée actuellement est la RT-PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel (intervalle de valeurs plus étendu et meilleure sensibilité que les techniques de PCR classiques) ⁽³³⁾.

Il s'agit d'une technique d'amplification qui permet de faire une PCR à partir d'un échantillon d'ARN. Celui-ci sera dans un premier temps rétro-transcrit par une enzyme (transcriptase inverse) pour permettre de synthétiser un ADN complémentaire. C'est celui-ci qui sera utilisé pour la PCR où un fragment permettra d'obtenir un grand nombre de copies identiques de celui-ci. On observera donc l'apparition de ces amplicons grâce à un marqueur fluorescent où son intensité d'émission est proportionnelle à la quantité de produits formés ⁽³¹⁾.

Cette méthode est à la fois :

- qualitative, car on met en évidence si le virus est présent
- et quantitative, on obtient la charge virale du virus du VHC, soit sa quantité dans le sang, afin de connaître l'intensité de sa réplication au moment du prélèvement

Les résultats obtenus d'une PCR en temps réel se font via une courbe d'amplification où on mesure la quantité d'ADN en fonction du nombre de cycles ⁽³²⁾.

La mesure de la charge virale est essentielle pour le choix des modalités de traitement et dans le suivi des malades traités.

Dans les cas d'hépatites aiguës ou de patients immunodéprimés, seule la détection de l'ARN viral par RT-PCR (ou la détection de l'antigène de capsid du VHC) va permettre un diagnostic précoce de la maladie (à environ 30 jours de la contamination) avec une séroconversion tout de même observée plus tardivement. S'il y a guérison de l'hépatite, la PCR se négativera tandis que les tests sérologiques changeront peu et continueront de persister dans le corps.

.1.6 Bilan pré-thérapeutique

Après avoir diagnostiqué une hépatite C, il est important de réaliser des examens complémentaires. Le médecin va faire réaliser au patient des analyses de sang pour évaluer l'état de son foie, rechercher et évaluer s'il y a des co-morbidités, ainsi que des examens physiques pour estimer la sévérité de l'inflammation et de la fibrose au niveau du foie.

À savoir que la recherche du génotype du virus était un paramètre essentiel avec la charge virale lorsque les antiviraux à action directe n'existaient pas encore. En effet, le génotype était déterminant pour le choix d'un traitement ainsi que sa durée car certains génotypes répondaient plus ou moins bien. Désormais, il n'est donc plus nécessaire de le rechercher car il existe des antiviraux pangénotypiques, c'est-à-dire qu'ils sont efficaces sur « tous » les génotypes, dans le cadre d'une prise en charge dite « simplifiée » (patients ne présentant pas de comorbidité, pas de co-infection avec VHB/VIH, pas d'insuffisance rénale sévère, prise d'un traitement antiviral antérieur, etc...).

.1.6.1 Bilan sanguin initial ⁽²⁴⁾⁽⁵³⁾

Au diagnostic de l'hépatite C s'en suit un bilan sanguin initial :

- Si la recherche complète n'a pas été faite lors du dépistage, on recherchera les anticorps anti-VHC, la détection qualitative de l'ARN du VHC, les anticorps anti-VHB, les antigènes de l'hépatite B, une sérologie VIH.
- Une numération formule sanguine, c'est-à-dire un examen hématologique complet (de façon qualitative et quantitative) des éléments du sang.
- Une glycémie à jeun
- Le débit de filtration glomérulaire
- Les transaminases ASAT (Aspartate-Amino Transférase) et ALAT (Alanine-Amino Transférase) qui sont présentes en grosse quantité dans le foie. Si les cellules du foie sont détruites, les transaminases sont libérées dans le sang. Cependant, dans 10 à 50 % des cas, des patients infectés par l'hépatite C présentent des transaminases normales.
- Les gamma-GT (gamma-Glutamyltranspeptidase), où leur augmentation dans le sang peut traduire une destruction des cellules hépatiques.

- Le taux de prothrombine, qui joue un rôle essentiel dans la coagulation et qui est synthétisé par le foie, peut être mesuré pour diagnostiquer un trouble hépatique.
- La bilirubine, dont son catabolisme est assuré par le foie. Son accumulation dans le sang peut témoigner d'une atteinte hépatique.
- Les phosphatases alcalines, qui sont présentes en grande quantité dans le foie.
- L'alpha-fœtoprotéine, c'est une protéine retrouvée dans le sang en cas de cancer du foie (mais aussi en cas de cancer du testicule, pendant la grossesse...). Elle pourra être recherchée d'emblée en cas de suspicion de cirrhose, de façon à gagner du temps dans l'éventuelle découverte d'une tumeur.

Nous verrons par la suite qu'il y a également la mesure d'autres substances qui permettent d'évaluer le degré de la fibrose du foie. Le retentissement hépatique qu'aura causé le virus ne pourra être évalué qu'avec une étude du foie.

.1.6.2 Génotypage

Le traitement de l'hépatite C repose actuellement sur l'emploi des antiviraux à action directe. Effectivement ces dernières années, de considérables progrès ont permis cette évolution dans la prise en charge et le traitement de la maladie notamment grâce à une meilleure connaissance du cycle répliatif du virus. Ces traitements ciblent les protéines virales du VHC, mais la détermination du génotype reste nécessaire pour certaines décisions thérapeutiques comme il a été dit précédemment.

Le génome du VHC présente une grande variabilité génomique. Il existe six génotypes majeurs, en sachant qu'une variabilité d'au moins 30 % définit un nouveau génotype. Chaque génotype présente lui-même des divergences, d'où l'apparition des sous-types ⁽³⁵⁾.

Ainsi, les zones choisies pour déterminer un génotype doivent être suffisamment conservées tout en étant variables pour pouvoir distinguer des divergences et différencier les génotypes et sous-types. La région 5' non codante est la région la plus stable du génome, et bien qu'avant elle était utilisée pour le typage, les nouvelles recommandations déconseillent l'utilisation exclusive de cette région car des erreurs de sous-typages étaient retrouvées dans plus de 20 % des cas. C'est pour cela que les régions du génome également utilisées peuvent être la capsid, les régions E1, NS3 et NS5B.

Il existe plusieurs techniques de génotypage ⁽³⁴⁾⁽³⁶⁾ :

- Le génotypage par technique de sérologie est de moins en moins utilisé du fait de son manque de sensibilité. Cette méthode ne nécessite pas d'amplification génomique. Elle consistait à la mise en évidence des anticorps spécifiques des six génotypes différents. On appelle cela le sérotypage, qui recourt à des techniques simples notamment ELISA (méthode immuno-enzymatique).
- L'amplification par PCR puis le séquençage direct. Il s'agit de la méthode de référence pour le génotypage du VHC. Le séquençage se fait de façon intégrale, et est effectué dans différentes régions du génome, souvent les régions NS5B, E1 et la capsid. Les séquences identifiées sont ensuite comparées avec des séquences prototypes enregistrées dans une base de données afin d'en trouver la plus proche.
- La méthode RFLB (restriction fragment length polymorphism). Elle est basée sur l'étude du polymorphisme de longueur des fragments de restriction. Elle est peu utilisée car elle se limite aux génotypes les plus fréquents.
- L'hybridation inverse. Il s'agit souvent d'une amplification des régions 5' non codante et de la capsid. Le produit de cette amplification est hybridé sur des bandelettes de nitrocellulose imprégnée de sondes de génotypes spécifiques immobilisés en lignes parallèles. Le type viral de l'échantillon testé est déterminé en fonction du profil de bandes qui se sont hybridées. Il existe d'autres techniques d'hybridation où les sondes sont fixées sur des billes ou sur des puces (coût élevé qui explique peut-être que la technique ne soit pas beaucoup développée).

.1.6.3 Évaluation des comorbidités

Lors du diagnostic, le médecin recherchera également s'il existe des comorbidités :

- La consommation d'alcool. Pour la mise en place d'un traitement, il sera fortement recommandé d'arrêter sa consommation d'alcool (l'obligation d'abstinence n'est plus obligatoire, mais un parcours de soin plus spécialisé sera réalisé). De plus, l'alcool augmente l'évolution de la maladie (fibrose voire cirrhose).
- Le surpoids, l'obésité ou les troubles métaboliques. Ils pourraient accélérer la progression de la fibrose.

- Le diabète. Cette comorbidité serait liée à une progression de la maladie hépatique et à l'augmentation du risque de carcinome hépatocellulaire.
- Le tabac, qui aurait un rôle aggravant dans la progression de la fibrose.
- L'insuffisance rénale sévère avec l'estimation de la filtration glomérulaire et la créatinine, qui conditionnerait le choix thérapeutique.
- Co-infection avec l'hépatite B et/ou le VIH par une sérologie où on recherchera les anticorps anti-Hbs, les antigènes Hbs, et le VIH. Une co-infection avec le VIH est un facteur majeur de morbidité et de mortalité. La charge virale du VHC qui est nettement augmentée comparée aux patients mono-infectés augmenterait le taux de progression vers la maladie hépatique terminale. L'apparition d'une cirrhose se ferait également dans un délai plus court. Lors d'un dépistage d'une co-infection avec le VHB, souvent, l'hépatite C va prendre le dessus sur l'hépatite B puisque sa réplication est plus forte. La co-infection va se traiter comme on traite une hépatite chronique C, mais il est nécessaire d'être d'autant plus vigilant et de bien surveiller l'évolution de l'hépatite B car en éliminant le virus de l'hépatite C, il est possible de réactiver celui du VHB.
- Troubles psychiatriques. Ils constituent une réticence à l'instauration d'un traitement en raison du risque d'apparition ou d'aggravation d'une manifestation psychiatrique grave.
- Prise d'un traitement anti-VHC antérieur
- Difficultés sociales

.1.6.4 Évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique ⁽⁴²⁾⁽⁶⁾⁽⁴⁷⁾

L'évaluation du stade de la fibrose va permettre de définir l'intérêt de la mise en place d'un traitement et elle est capitale puisque celle-ci repose principalement sur la sévérité des lésions histologiques et sur le risque d'évolution vers une cirrhose.

Il existe différentes techniques pour réaliser la mesure du stade de la fibrose : des méthodes non invasives (prise de sang, ondes sonores), et une méthode invasive (qui se fait en seconde intention).

.1.6.4.a Biopsie hépatique⁽⁴¹⁾

La biopsie hépatique (ou « ponction biopsie hépatique ») est l'examen de référence pour connaître précisément les lésions du foie et évaluer la sévérité de l'hépatite. Elle permet d'évaluer deux aspects :

- L'activité de l'hépatite, c'est-à-dire le degré de nécrose des cellules du foie et l'activité anti-inflammatoire (on parle d'activité nécrotico-inflammatoire). Il est alors défini le grade histologique.
- Le degré de la fibrose, grâce à l'observation des dépôts de tissus fibreux. Nous mettons en évidence ici le stade histologique.

De plus, la biopsie permet de repérer les lésions associées comme les stéatoses par exemple.

Elle apporte les éléments diagnostiques et pronostiques essentiels et cela va permettre de conditionner à la bonne décision thérapeutique.

La technique consiste à utiliser une aiguille afin d'aspirer un fragment minime du foie. Cette méthode reste invasive et va donc se réaliser en seconde intention au profit des méthodes non invasives (tests sanguins par exemple). La biopsie va se faire s'il n'y a pas de concordance entre la clinique et le résultat de la technique non invasive réalisée en première intention. Et elle reste utile pour apprécier la présence de comorbidités (maladie alcoolique du foie, stéatohépatite).

Le résultat de la ponction hépatique est principalement exprimé avec le score METAVIR où la lettre A représentera l'activité de l'hépatite et la lettre F le degré de fibrose. L'activité est échelonnée de 0 à 3 (absente à sévère), et le degré de fibrose de 0 à 4 (absence de fibrose à présence de cirrhose).

Score METAVIR

Score A (activité)	
Absente	A0
Minime	A1
Modérée	A2
Sévère	A3
Score F (fibrose)	
Aucune lésion ou cicatrisation	F0
Début de lésions mais cicatrisation minime	F1
Lésions modérées et cicatrisation présente dans la plupart du foie	F2
Lésions importantes, et de nombreuses zones cicatrisées commencent à se réunir. Le fonctionnement du foie est possiblement affecté.	F3
Graves lésions, et les cicatrices sont grandes et nombreuses : la cirrhose	F4

Seulement, la biopsie hépatique reste un geste diagnostique invasif non exempt de complications (notamment hémorragiques), associé à une morbidité (environ 0,5%) et une mortalité, certes faibles, mais pas nulles. De plus, la biopsie hépatique est le prélèvement d'un morceau de 15 millimètre, soit 1/50000^{ème} du foie. Du fait de la distribution hétérogène des lésions, la biopsie comporte un risque d'erreur. Les résultats faux négatifs pour diagnostiquer une cirrhose avoisinent les 20 % (en fonction de la taille de la biopsie) car effectivement, la biopsie à l'aiguille n'est pas toujours appropriée pour reconnaître une cirrhose macronodulaire, sans compter un coût allant de 500 à 1000€.

Il a été indiqué que le geste de la biopsie hépatique restait un frein pour la prise en charge des patients, depuis il existe des méthodes non invasives qui permettent d'évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique sans faire de biopsie. Il existe deux types de méthodes non invasives :

- Les méthodes à partir d'une prise de sang

- Les méthodes qui vont mesurer l'élasticité et la dureté du foie, dites « physiques »

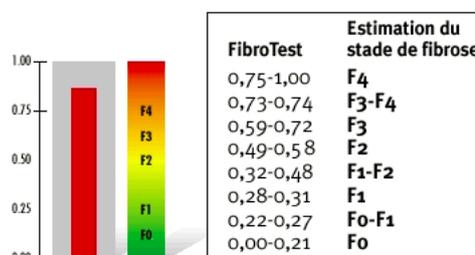
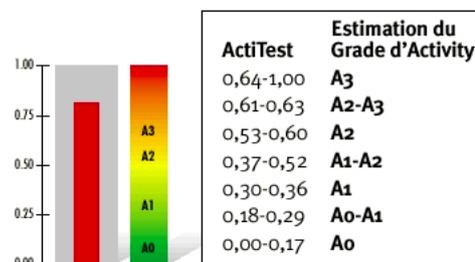
.1.6.4.b Fibrotest® / Actitest®

Le Fibrotest® est un modèle mathématique de prédiction de fibrose hépatique qui est calculé à partir de cinq paramètres dosables dans le sang et qui est ajusté en fonction de l'âge et du sexe. Ces cinq marqueurs indirects de la fibrose sont :

- alpha 2-macroglobuline (elle augmente en cas d'inflammation)
- haptoglobine (diminue en cas d'inflammation)
- apolipoprotéine A1 (diminue en cas de fibrose)
- bilirubine totale (augmente en cas de fibrose)
- gamma-glutamyl transpeptidase (diminue en cas de fibrose)

Ce Fibrotest® est associé à l'Actitest® qui lui permet de mesurer l'activité nécrotico-inflammatoire en utilisant le taux d'ALAT afin d'avoir un score complet qui comporte des valeurs allant de 0 à 1. Plus le score est haut et plus il s'oriente vers une fibrose et une activité hépatique importantes.

Le diagnostic de maladie hépatique sévère est écarté lorsque la valeur est inférieure à 0,58.



.1.6.4.c Fibromètre®

Il s'agit d'un test sanguin, auquel il faudra faire un ajustement sur l'âge et le sexe, qui se base sur l'analyse de plusieurs substances présentes dans le sang :

- l'alpha2-macroglobuline
- l'acide hyaluronique
- la numération plaquettaire
- le taux de prothrombine
- l'aspartate amino-transférase
- l'alanine amino-tranférase
- l'urée
- la bilirubine totale
- la gamma-glutamyl-transpeptidase

Ce test permet également de mesurer le pourcentage de fibrose, cela s'appelle l'aire de fibrose.

Le diagnostic de maladie sévère hépatique est écarté quand la valeur est inférieure à 0,786.

.1.6.4.d Fibroscan®

Cette technique permet d'évaluer l'élasticité du tissu hépatique. La souplesse et la solidité du foie donnent une bonne idée du degré de fibrose. Il va y avoir une propagation d'ondes ultrasonores grâce à une sonde placée sur la peau au niveau de la cage thoracique. La rapidité de transmission de ces ondes à travers le foie indique l'élasticité du tissu hépatique. La progression des ondes ultrasonores est d'autant plus rapide que le tissu hépatique est dur (c'est-à-dire que la fibrose est importante). Cet examen ne dure que quelques minutes (environ 5 minutes) et est totalement indolore. Le résultat s'exprime en kilopascals et est une médiane de 10 mesures répétées.

Le diagnostic de maladie sévère hépatique est écarté quand la valeur est inférieure à 10 kPa.

Cette technique ne peut pas être utilisée chez les personnes en état d'obésité ou ayant une ascite (liquide dans la cavité abdominale).

.2 TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C : L'ÉVOLUTION

Nous parlerons dans cette partie des traitements de l'hépatite C chronique puisque nous le rappelons, le diagnostic de l'hépatite C aiguë reste généralement difficile en raison d'une symptomatologie faible.

En plus de trente ans depuis la découverte du virus de l'hépatite C, le traitement s'est prodigieusement amélioré. Cela a commencé par l'utilisation de l'interféron alpha en monothérapie, puis en l'associant à la ribavirine, un antiviral. Par la suite, l'interféron standard a été remplacé par l'interféron pégylé (pégylation qui permet notamment d'augmenter la demi-vie dans l'organisme de l'interféron). Les génotypes et la charge virale influençaient à la fois la durée d'administration du traitement, pouvant parfois aller jusqu'à un an de traitement (principalement pour le génotype 1), et son efficacité. C'était sans compter la mauvaise tolérance clinico-biologique, les rechutes virologiques, les non-réponses virologiques, avec des effets indésirables fréquents voire handicapants.

Depuis, une nouvelle génération de traitements a été développée, les antiviraux à action directe, associant une grande efficacité, une bonne tolérance et une faible durée de traitement. À l'heure actuelle, l'hépatite C est la seule maladie virale à pouvoir être totalement guérie.

.2.1 Les anciens traitements ⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾

Le principal objectif du traitement est l'arrêt de la réplication virale. Le terme souvent employé est une réponse virologique prolongée (ou durable), c'est-à-dire une charge virale négative 24 semaines après la fin de la prise du traitement. La rechute semble très faible et cela traduit donc une éradication du virus.

Ces traitements permettent donc de faire régresser les répercussions de l'infection :

- d'obtenir une amélioration histologique (diminution des lésions hépatiques, stabiliser voire régresser la fibrose, ralentir l'évolution vers la cirrhose ou de la cirrhose si celle-ci est déjà installée).
- diminuer les manifestations extra-hépatiques
- limiter le risque de contagiosité

.2.1.1 Interféron alpha en monothérapie

Depuis la découverte du virus (1989) et jusqu'en 1998, le traitement de l'hépatite C reposait sur l'interféron alpha en monothérapie. Les interférons sont des protéines, plus précisément des cytokines qui sont produites par les cellules du système immunitaire afin de défendre l'organisme d'agents étrangers tels que des bactéries, des parasites, des virus. Dans l'hépatite C, l'interféron permettrait principalement de diminuer la réplication virale, d'inhiber la fibrogenèse hépatique et ainsi de diminuer l'inflammation intra-hépatique, d'augmenter la lyse des cellules infectées.

Ce médicament était injecté en sous-cutané tous les deux jours pendant au minimum six mois, mais cela pouvait aller jusqu'à 18 mois de traitement. Mais même après 12 mois de traitement, le taux de réponse virologique prolongée ne dépassait pas les 20%.

.2.1.2 Interféron alpha en bithérapie avec la ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine qui possède une action antivirale, donc réduit la réplication virale (bien que minime) mais surtout a une action immunomodulatrice. Pour autant, d'après des études, en monothérapie pour le VHC, il n'y avait pas de diminution significative de la charge virale. Cela montre donc qu'elle agirait davantage par des mécanismes immunomodulateurs que par des effets directs antiviraux.

C'est à partir de 1998 que des essais cliniques ont démontré une synergie d'action avec l'administration simultanée des deux molécules et donc une meilleure efficacité de cette association (sans que les mécanismes de cette amélioration ne soient connus), avec un taux de réponse virologique prolongée atteignant presque les 45%.

.2.1.3 Interféron pégylé en monothérapie

Il s'agit d'un interféron alpha standard conjugué à du polyéthylène glycol. Cette conjugaison permet de diminuer la clairance de l'interféron, donc d'augmenter sa demi-vie, et d'avoir une concentration plasmatique plus stable et plus longue de l'interféron. En plus d'observer une efficacité deux fois plus importante en comparaison avec

l'interféron standard, cela a permis de réduire les doses d'interféron à une par semaine, et donc d'améliorer l'observance médicamenteuse des patients.

.2.1.4 Interféron pégylé en bithérapie avec la ribavirine

Des études ont montré un avantage de l'association avec l'interféron pégylé et la ribavirine plutôt que celle avec l'interféron et la ribavirine. C'est en 2001 que cette association se fait. En moyenne et tout génotype confondu, la réponse virologique prolongée est d'environ 55% (soit plus de 10% en plus que l'association avec l'interféron standard) avec une durée de traitement allant de 24 semaines à 48 semaines en fonction des génotypes.

.2.1.5 Effets secondaires de ces anciens traitements

Malgré ces améliorations thérapeutiques sur plus de 10 ans, les patients en échec thérapeutique sont encore bien trop nombreux. Cela pouvant être lié à une mauvaise observance, des comorbidités défavorables à l'acceptation du traitement, mais surtout à une mauvaise connaissance des effets indésirables du traitement, induisant donc une réduction des doses optimales ou de la durée préconisée du traitement.

.2.1.5.a Effets secondaires des interférons standards et interférons pégylés

Le principal effet indésirable à connaître est le syndrome pseudogrippal (fièvre, arthralgie, céphalées), qui est bien maîtrisé par le paracétamol.

On peut aussi retrouver : une asthénie, une perte de cheveux, un amaigrissement, nausées, troubles du sommeil, trouble de l'humeur (irritabilité, manifestation anxio-dépressive), des manifestations digestives.

Ces effets indésirables sont fréquents mais ils restent peu alarmants et réversibles à l'arrêt du traitement.

Il y en a des beaucoup plus rares mais qui peuvent être sévères, notamment les troubles psychiatriques qui s'ils ne sont pas détectés peuvent entraîner des conséquences graves (tentative de suicide), ainsi que des dysthyroïdies (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie).

Que ce soit avec l'interféron standard ou pégylé, les effets indésirables sont similaires. On retrouvera juste plus fréquemment des signes cutanés au site d'injection et une neutropénie avec l'interféron pégylé.

.2.1.5.b Effets secondaires de la ribavirine

Le principal effet indésirable est l'anémie. Liés à cela peuvent survenir des risques cardiaques, d'où l'importance d'une consultation de cardiologie avant une initiation à ce traitement. Elle compte aussi de nombreux effets tératogènes et embryotoxiques (la grossesse est donc contre-indiquée), mais aussi le prurit, les éruptions cutanées, la toux, etc.

L'association entre l'interféron et la ribavirine ne faisaient pas apparaître de nouveaux effets indésirables autres que ceux vus précédemment.

Au vu de tous ces effets indésirables qui ont un retentissement sur la qualité de vie du patient, il est important d'assurer une bonne formation sur ceux-ci et d'expliquer comment ils peuvent être gérés. C'est l'importance de l'éducation thérapeutique et de l'accompagnement du patient de la part de tous les professionnels de santé qui l'entourent (médecin traitant, infectiologue, pharmacien, infirmier, kinésithérapeute, etc).

La ribavirine peut encore être utilisée avec les nouveaux traitements lorsque le foie est particulièrement endommagé.

C'est au milieu des années 2000 qu'une révolution thérapeutique se met en marche.

.2.2 Les nouveaux traitements : les antiviraux à action directe ⁽⁴⁶⁾

Grâce à une meilleure connaissance du cycle de réplication virale de l'hépatite C, en 2011 commence à apparaître les premiers antiviraux spécifiques du VHC : deux inhibiteurs de protéase, le télaprévir et le bocéprévir. Ils ne sont aujourd'hui plus commercialisés (retiré du marché en 2015) à cause principalement des effets indésirables qui se cumulaient avec ceux de la ribavirine et de l'interféron pégylé (anémie et troubles cutanés sévères), mais aussi du coût et de la contrainte du nombre de prises de gélules.

Puis une deuxième vague d'antiviraux est développée et arrive en France fin 2013 : inhibiteurs de polymérase NS5B nucléosidiques / nucléotidiques, inhibiteurs du complexe de réplication NS5A, inhibiteurs de protéases de deuxième génération. Ils étaient eux aussi pris dans un premier temps avec la ribavirine et l'interférons pégylé et permettaient d'atteindre une guérison allant de 75 à 95%, une réduction de la durée du traitement (6, 12 à 24 semaines) et du nombre de gélules.

Le véritable progrès est la combinaison des antiviraux entre eux, qui ont l'avantage d'être beaucoup mieux tolérés avec plus de 95% de guérison virologique, que ce soit sur des patients jamais traités mais aussi sur des patients qui ont été en échec thérapeutique.

Il est possible aujourd'hui d'affirmer à la vue des études cliniques réalisées et en cours que ces combinaisons orales par rapport aux anciens traitements permettront de guérir tous les patients car les nouvelles spécialités ont une activité pangénotypique et il n'y a aucune résistance génotypique croisée entre les différentes classes d'antiviraux à action directe.

.2.2.1 Le sofosbuvir (Sovaldi®) + ribavirine

Nous sommes fin 2013 et c'est l'arrivée du premier AAD de deuxième génération

Le sofosbuvir agit directement sur le virus de l'hépatite C, il est inhibiteur nucléotidique de la polymérase du VHC, il bloque une étape de son cycle de réplication.

Il se prend une fois par jour toujours au même moment de la journée avec de la nourriture (avec la règle des 18h en cas d'oubli de la prise et de 2h en cas de vomissement).

Le sofosbuvir est utilisé en association avec la ribavirine qui se prend au minimum à 800 mg par jour et au maximum à 1200 mg en deux prises (matin et soir) à la même heure et avec de la nourriture.

Il convient de ne pas croquer ni casser les comprimés.

L'utilisation du sofosbuvir se fait chez les patients de génotype 1, 2, 3 et 4 (car les données cliniques sur les génotypes 5 et 6 sont limitées).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la fatigue, les maux de tête, les nausées, les troubles de l'attention, la sensation d'hyperactivité, l'insomnie,

les douleurs abdominales, l'anémie, exacerbation des problèmes cardiaques déjà existants.

Il sera conseillé de le prendre le Sovaldi® le midi ou le soir en fonction de ce qui convient le mieux au patient, sachant que le médicament sera pris chaque jour à la même heure pendant toute la durée du traitement.

.2.2.2 Le sofosbuvir + lédipasvir (Harvoni®)

Harvoni® est un comprimé pelliculé qui contient 90 mg de lédipasvir et 400 mg de sofosbuvir. Il agit donc à deux niveaux :

- Le lédipasvir qui est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, celle-ci est essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC
- Le sofosbuvir qui bloque une étape du cycle de réplication du VHC.

Il obtient son autorisation de mise sur le marché (AMM) en novembre 2014.

Il peut se prendre ou non avec la ribavirine.

Sa posologie est d'un comprimé par jour toujours à la même heure avec ou sans nourriture (avec la règle des 18h en cas d'oubli de la prise et de 5h en cas de vomissement).

Il convient de ne pas croquer ni casser les comprimés.

L'utilisation d'Harvoni® a été étudiée pour les génotypes de 1, 3 et 4 (l'efficacité contre le VHC de génotypes 2, 5 et 6 n'a pas été étudiée).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, nausées, l'irritabilité, les maux de tête, la toux, le prurit, douleurs musculaires et articulaires, mal de dos, les insomnies et la sensation d'hyper-activité.

.2.2.3 Le grazoprevir + elbasvir (Zepatier®)

Le grazoprevir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A et l'elbasvir est un inhibiteur du complexe de réplication NS5A. Il a obtenu son AMM en juillet 2016.

Les indications actuelles sont :

- Pendant 12 semaines chez les adultes jamais traités de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotypes 1 et 4.

Le grazoprevir (100 mg) est associé à l'elbasvir (50 mg) sous forme d'un comprimé par jour. Il peut être pris avec ou sans ribavirine. Le traitement peut être pris avec ou sans nourriture le matin ou le soir mais toujours à la même heure (avec la règle des 16h en cas d'oubli de la prise et de 4h en cas de vomissement).

Il convient de ne pas croquer ni casser les comprimés.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, les nausées, les maux de tête, les insomnies et les diarrhées. Il est également possible d'avoir une élévation transitoire des transaminases ALAT et ASAT.

.2.2.4 Le sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®)

Le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase NS5B et le velpatasvir est un inhibiteur du complexe de réplication NS5A. Il obtient son AMM en avril 2017.

Les indications actuelles sont :

- Pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

Le velpatasvir (100 mg) est associé au sofosbuvir (400 mg) sous forme d'un comprimé par jour pris avec ou sans nourriture (avec la règle des 18h en cas d'oubli de la prise et de 3h en cas de vomissement) et peut être associé ou non à la ribavirine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, les maux de tête, les nausées, les vertiges, les diarrhées, les troubles du sommeil, les troubles gastro-intestinaux, les troubles de l'appétit et les troubles musculosquelettiques.

.2.2.5 Le glécaprévir + pibrentasvir (Maviret®)

Le glécaprévir est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A et le pibrentasvir est un inhibiteur pangénotypique du complexe de réplication NS5A. Il a obtenu son AMM en juillet 2017 après avoir eu une autorisation temporaire d'utilisation en 2016. C'est le premier AAD à devenir disponible en officine de ville en mars 2018.

Maviret® est le traitement recommandé chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC, ou qui ont été en échec thérapeutique d'un traitement par IFN pégylé et la ribavirine (plus ou moins sofosbuvir) pour tous les génotypes du VHC (excepté pour le génotype 3 dans le cas de l'échec thérapeutique où, avec ou sans cirrhose, la durée du traitement sera de 16 semaines), la durée du traitement va être différente en cas de cirrhose :

- Sans cirrhose : 8 semaines
- Avec cirrhose : 12 semaines

Le glécaprevir (100 mg) est associé au pibrentasvir (40 mg) et la posologie recommandée est de 3 comprimés par jour en une seule prise toujours à la même heure avec de la nourriture, soit glécaprevir 300 mg/j et pibrentasvir 120 mg/j (avec la règle des 18h en cas d'oubli de la prise et de 3h en cas de vomissement).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, les maux de tête, les diarrhées, le prurit, le manque d'énergie.

.2.2.6 Le sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprèvir (Vosevi®) ⁽⁶⁴⁾

Le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase NS5B, le velpatasvir est un inhibiteur du complexe de réplication NS5A et le voxilaprèvir est un inhibiteur non structurel de la protéase NS3/4A. Il obtient son AMM en juillet 2017 et c'est le premier qui dispose d'une AMM chez les patients en échec thérapeutique. C'est le deuxième à devenir disponible en officine de ville.

Sa dose est d'un comprimé une fois par jour toujours à la même heure avec de la nourriture (avec la règle des 18h en cas d'oubli de la prise et de 4h en cas de vomissement).

Les indications actuelles sont :

- Pendant 8 semaines pour les patients naïfs de traitement par AAD sans cirrhose
- Pendant 8 semaines pour les patients naïfs de traitement par AAD avec une cirrhose compensée
- 8 semaines peuvent être envisagées chez les patients infectés par le génotype

- Pendant 12 semaines pour les patients préalablement traités par AAD sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, les maux de tête, les nausées, les diarrhées, la perte d'appétit, les troubles de sommeil, les insomnies, le manque d'énergie, des myalgies.

.2.3 Cadre réglementaire de la prise en charge des AAD de 2014 à 2017 ⁽⁶³⁾⁽⁶⁶⁾

Avec l'arrivée de ces traitements innovants qui garantissaient un taux de guérison supérieur à 90%, une meilleure tolérance, des complications coûteuses évitées et une durée de traitement réduite par rapport aux anciens traitements, les laboratoires qui exploitaient ces médicaments ont exigé des prix très élevés pour leur inscription au remboursement. Au vu du nombre de personnes à traiter et de la somme des traitements qui coûterait très cher à la sécurité sociale (environ 40000 euros par an et par patient), le remboursement a été restreint, ainsi que des conditions des prescriptions et de délivrance ont été mises en place :

- Prescription limitée aux médecins spécialistes hépato-gastro-entérologues, médecine interne et infectiologie exerçant en établissement de santé
- La mise en place d'un traitement par AAD doit être préalablement validé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) incluant plusieurs professionnels de santé de différentes spécialités
- Les patients pouvant être traités doivent être atteints de fibrose hépatique avancée (> F2) ou quel que soit le stade de fibrose être co-infectés par le VIH , de lymphome B, de cryoglobulinémie mixte (II ou III) systémique ou symptomatique
- Disponibilité des traitements qu'en pharmacies à usage intérieur, avec possibilité de rétrocession pour les patients non hospitalisés. Il est bien sûr évoqué que la délivrance doit être élargie aux officines de ville et non plus être limitée

Puis, l'arrivée progressive de la concurrence Harvoni®, Viekirax®, et Exviera® en 2015 ainsi que d'Epclusa®, de Maviret®, de Zepatier®, et de Vosevi® en 2016 et 2017 a permis de revoir à la baisse les coûts des premières stratégies Solvadi®, Daklinza® ou Olysio®, une baisse allant de 25 à 35%.

Ajouté à cela et après la mobilisation de plusieurs acteurs de santé auprès des autorités de santé qui luttent pour un accès universel aux traitements, un élargissement des indications aux AAD est fait en juin 2016 ouvrant le droit à une prise en charge à 100%, toujours par rétrocession :

- Malades présentant un stade de fibrose hépatique F2
- Malades ayant eu une transplantation d'organe ou dans l'attente d'une transplantation
- Malades hémodyalysés
- Malades ayant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C
- Malades ayant une co-infection à un autre virus hépatique ou ayant le génotype 3 du VHC
- Malades à risque élevé d'infection (usagers de drogues avec échange de matériel, malades en détention)

.2.4 Conditions et évolution de l'accès des AAD depuis 2017 ⁽⁶³⁾⁽⁶⁶⁾

La première lueur d'espoir se fait lors du remboursement à 100% pour tous les patients atteints du VHC quelque soit leur génotype ou leur stade de fibrose en janvier 2017 avec le Zépatier® ⁽⁵¹⁾.

Aussi, la diminution des prix des traitements a également pu permettre d'élargir l'accès des traitements à tous les patients.

Cette baisse des prix est effective depuis le 1 avril 2017 après de longues négociations entre le laboratoire Gilead (ayant quatre traitements contre l'hépatite C : Harvoni®, Harvoni®, Epclusa®, Vosevi®) et le Comité économique des produits de santé.

On observe une corrélation depuis l'extension du périmètre de prise en charge et la progression du nombre de patients ayant initié un traitement AAD : 11 500 en 2014, 13 904 en 2015, 14 291 en 2016 et 19 248 en 2017. ⁽⁷³⁾⁽⁵⁷⁾

De plus, depuis mars 2018, l'autorisation est donnée à Maviret® d'être délivré en officine de ville. Le taux de prise en charge est de 100%. La cure de 8 semaines sera facturée 28 000 euros mais restera sur prescription hospitalière (mais jusqu'en mai 2019, prescription autorisée par les médecins généralistes). S'en suit ensuite la disponibilité d'Epclusa® et de Sovaldi® en officine de ville. La rétrocession est tout de même maintenue en pharmacie hospitalière. Ce passage des AAD en ville permet de faciliter l'accès aux patients des traitements contre l'hépatite C.

Puis la distribution en ville s'élargit à 5 spécialités avec Harvoni®, Vosevi® et Zépatier® en plus ⁽⁵¹⁾.

.2.5 Plans nationaux de lutte contre l'hépatite C

Cette évolution semble être boostée par ce que l'OMS prévoit d'ici 2025 en France et 2030 dans le monde : l'éradication de l'hépatite C ⁽⁶¹⁾. On parle d'élimination mais en réalité, il s'agit d'une réduction de 90% de l'incidence et de 65% de la mortalité en lien avec l'hépatite C par rapport à 2015. ⁽⁷⁶⁾

Fin mars 2018, la ministre de la santé Agnès BUZYN et le premier ministre Édouard PHILIPPE présentaient le plan *Priorité Prévention* où sont annoncées des mesures de prévention concrètes pour améliorer la santé des français et renforcer la performance du système de santé. Il faut renforcer les acquis et améliorer la prise en charge de la maladie afin de respecter l'objectif très ambitieux fixé qui est une élimination d'ici 2025.

Le renfort de ces trois actions est primordiale ⁽⁷⁴⁾ :

- L'accessibilité aux traitements de l'hépatite C, que ce soit au niveau de la prescription ainsi qu'au niveau de la délivrance, qui a depuis été facilitée où deux parcours se distinguent : le parcours simplifié et les parcours spécialisés
- Le dépistage de proximité avec l'utilisation de TROD, test rapide d'orientation diagnostique, ou la sérologie virale par prélèvement sanguin standard

- La prévention (matériel d'injection stérile pour les usagers de drogues, précaution d'asepsie et de désinfection pour la transmission des soins, piercing, tatouage par exemple)

Toutes ces évolutions que ce soit au niveau de l'accès et de la prise en charge des AAD, du dépistage et de la prévention font suite aux recommandations faites par les experts de l'AFEF : l'association française pour l'étude du foie, avec le soutien d'autres associations.

.2.6 Parcours de soin ⁽⁷²⁾

La prise en charge est proposée à tous les patients ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C même s'ils ne présentent aucun symptôme ou de fibrose.

En fonction du profil de patient, nous verrons qu'il existe deux parcours de soin différents. Quel qu'ils soient, les objectifs restent les mêmes :

- La disparition du virus, obtenir une guérison virologique
- Protéger le foie qui, en ayant supprimé le virus ainsi que son activité néfaste, a la possibilité de se régénérer et donc dans le cas où le foie avait une fibrose, voir celle-ci régresser

Peu importe le parcours de soin défini, des traitements complémentaires sont parfois suggérés au patient. Ils permettent :

- De lutter contre les effets secondaires du traitement
- De traiter les complications de l'hépatite C
- De traiter les maladies associées

.2.6.1 Parcours simplifié ⁽⁵⁰⁾⁽⁵⁸⁾⁽⁷²⁾

Une mesure capitale du plan priorité prévention 2018 – 2022 voit le jour en 2019. En effet, la HAS étudie une prise en charge simplifiée de l'hépatite C chez l'adulte.

Cette prise en charge concerne les patients atteints de formes non compliquées et sans facteurs de comorbidités, c'est-à-dire ne présentant pas :

- de co-infection par le VHB et/ou le VIH

- d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30ml/min/1,73m²)
- de comorbidités mal contrôlées (la consommation d'alcool à risque, le diabète, le surpoids ou l'obésité)
- de maladie hépatique sévère, il devra prescrire un test d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique (FibroTest®, FibroMètre® ou FibroScan®), afin de voir la sévérité de la maladie hépatique
- de prise antérieure de traitement antiviral pour l'hépatite C.

Et pour ces cas « simples », la prescription est autorisée à l'ensemble des médecins, qu'ils soient spécialistes ou généralistes depuis le 20 mai 2019 (avant, la prescription était limitée aux spécialisés hépato-gastro-entérologues, de médecine interne et d'infectiologie exerçant en établissement de santé). Cette mesure permet de renforcer l'accessibilité au traitement de l'hépatite C et rend possible la simplification du parcours de soin (prise en charge plus rapide).

Deux options thérapeutiques pour le médecin généraliste sont possibles :

- Eplusa® (sofosbuvir / velpatasvir), une prise par jour pendant 12 semaines
- Maviret® (glécaprévir / pibrentasvir), une prise par jour pendant 8 semaines

Ces deux traitements sont actifs sur tous les génotypes du VHC : ils sont pangénotypiques. Dans le cadre d'une prise en charge simplifiée, la recherche du génotype n'est donc pas nécessaire ⁽²⁴⁾.

.2.6.2 Parcours spécialisés ⁽⁵⁸⁾⁽⁷²⁾

Pour les cas complexes (patients déjà traités, co-infections, cirrhose, transplantation, insuffisance rénale, carcinome hépatocellulaire) c'est auprès d'un hépato-gastro-entérologue que le patient devra se tourner. La démarche est plus longue, avec la mise en place de mesures d'accompagnement ou d'un programme d'éducation thérapeutique en plus de la prise en charge médicale.

Le traitement est initié par un regroupement de spécialistes (hépato-gastroentérologues, infectiologues, virologues, pharmaciens, professionnels en charge de l'éducation thérapeutique, des éducateurs, addictologues, médecins généralistes, infirmiers, etc). Ils forment une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) où le dossier du patient, étant un malade « compliqué », est analysé afin de

garantir une prise en charge optimale pour le patient (éducation thérapeutique, observance, gestion des comportements à risque, information des effets indésirables, soutien moral, etc).

Le traitement et la durée choisis seront dépendant du génotypage et des comorbidités du patient.

.2.6.3 Suivi du traitement ⁽⁷²⁾

Ce suivi va dépendre du patient, du parcours de soin qu'il aura, mais aussi des soignants. Il peut se faire aussi lors de consultations médicales ou de séances d'éducation thérapeutique. Mais il convient dans un premier temps que le pharmacien ait un rôle primordial (nous le verrons dans la partie suivante) sur le suivi du traitement du patient, déjà au moment de la délivrance du traitement qui doit se passer toutes les 4 semaines (observance, effets indésirables, interactions médicamenteuses, soutien psychologique, etc).

Pour les bilans biologiques, ils sont variables. Mais il est fortement recommandé d'en faire au moins toutes les 4 semaines pour les patients ayant une cirrhose, étant dialysés, insuffisants rénaux, ceux prenant de la ribavirine (parcours spécialisés) où la fonction rénale et l'hémogramme devront aussi être régulièrement surveillés.

Une évaluation de la charge virale sera au minimum nécessaire 12 semaines après l'arrêt du traitement pour apprécier une réponse virologique soutenue (signifiant l'indélectabilité d'ARN du virus de l'hépatite C). Un contrôle peut être fait 48 semaines plus tard : l'ARN est indétectable, l'éradication est considérée comme définitive, sans avoir la nécessité de refaire d'autres contrôles.

Une recherche quantitative de l'ARN sera faite régulièrement chez les personnes continuant à avoir des comportements à risque (usagers de drogues).

Les patients ayant des comorbidités (consommation d'alcool) ou en cas de maladie hépatique sévère, il sera important de les voir en consultation au moins tous les 6 mois.

Pour les patients cirrhotiques ou ayant une fibrose sévère, le dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie doit être réalisé tous les 3 mois quelle que soit la réponse au traitement.

Pour tous les patients ayant guéri de l'hépatite C, les tests de dépistage TROD (détection des anticorps) seront toujours positifs. Il y a donc une vigilance à avoir en cas de continuité des comportements à risque car la réinfection au virus existe.

.3 PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Le pharmacien d'officine fait partie des professionnels de santé les plus fréquentés et le plus accessible par toute la population. Il a un rôle majeur sur la bonne prise en charge du malade. Il est disponible, cela sans rendez-vous, et à une proximité avec le patient, notamment au moment de la délivrance des traitements depuis qu'ils sont disponibles en officine de ville avec ses bons conseils associés au traitement, la gestion des effets indésirables, mais également depuis peu dès la découverte de la maladie au moment du dépistage qui nous le verrons se réalise peu à peu en officine de ville.

.3.1 Dépistage

Nous l'avons vu, cette maladie évolue silencieusement et peut déboucher sur un cancer du foie. Il est pourtant possible d'empêcher cette évolution alarmante grâce à ces traitements vus précédemment qui ont une très bonne tolérance. Mais encore faut-il être diagnostiqué et d'empêcher les 3 500 malades qui en décèdent chaque année. C'est pourquoi le dépistage doit évidemment être proposé aux personnes les plus exposées mais également chez tous les adultes au moins une fois dans de leur vie afin de pouvoir détecter des malades qui ne sont pas conscients de leur infection et de les soigner à un stade précoce de l'infection asymptomatique, tout en évitant les transmissions et la progression de la maladie. L'intérêt est individuel mais aussi collectif. Et pour les personnes présentant un risque particulier, il faut se dépister sans attendre !

On a en France plusieurs outils de dépistage virologique et sérologique de l'hépatite C : ⁽⁶⁷⁾

- Le prélèvement sanguin : il est possible de rechercher les anticorps anti-VHC, mais également de quantifier l'ARN de l'hépatite C, ce qui permet de vérifier si l'infection est active ou non.
- TROD (test rapide d'orientation diagnostique) ⁽²⁹⁾, une méthode de dépistage rapide, simple, non invasive et peu coûteuse. Il peut se faire par un prélèvement sanguin capillaire au bout du doigt ou par la salive. Son résultat est quasiment immédiat (20 à 30 minutes). Ce test ne permet de détecter qu'une sérologie positive et doit impérativement être confirmée par un prélèvement sanguin afin

de rechercher si il y a une charge virale détectable ou non. Il est destiné pour les personnes les plus exposées au risque de transmission de l'hépatite C mais aussi aux personnes les plus éloignées au système de soins. Il permet aussi de se faire dépister régulièrement pour les personnes ayant des conduites à risque.

- Le test buvard : une goutte de sang va être aussi prélevée au bout du doigt et mise sur un buvard. On en fera une analyse sérologique et également virologique. Même si les résultats prennent du temps (3 à 5 jours), c'est un bon outil pour les populations fortement exposées et éloignées du système de soin. De plus, il permet de préserver le capital veineux souvent détérioré des usagers de drogues.

Il faut faire en sorte qu'il y ait un couplage entre le test sérologique et le test virologique pour éviter une perte de temps et à partir d'une virémie positive, il faudra proposer un traitement.

L'AFEF recommande aussi de faire un dépistage du VHB et du VIH en plus du VHC.

Actuellement, il est possible de se faire dépister dans de nombreux endroits :

- des CeGIDD (centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic), la prise en charge est à 100% qu'on soit assuré ou non et le test est anonyme
- des structures associatives
- des associations mobiles qui vont directement auprès des populations à risques (squats, sans abris)
- des CSAPA (centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie)
- des CAARUD (centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues)
- dans n'importe quel laboratoire d'analyse médicale avec une prescription médicale et la prise en charge est assurée à 100% pour les personnes ayant un numéro de sécurité social
- dans beaucoup de structures de prise en charge des populations migrantes
- dans les prisons

.3.1.1 Dépistage en pharmacie

En plus de tous ces lieux où il est possible de se faire dépister, il serait logique de retrouver les pharmacies d'officine. Cela faciliterait encore plus l'accès au dépistage comme le préconise l'AFEF et légitimerait le pharmacien d'officine qui occupe une place importante en tant qu'acteur de santé publique.

L'ordre National des Pharmaciens est de plus favorable à la mise en place de dépistages de l'hépatite C au sein des pharmacies de ville, comme le montre ce rapport publié en octobre 2018 « *Développer la prévention en France, 15 propositions pour renforcer le rôle du pharmacien* » avec des actions telles que des expérimentations afin de montrer la pertinence du dépistage précoce en pharmacie, la mise en place de formation pour les pharmaciens sur la réalisation des TROD, etc. ⁽⁵⁵⁾ Enfin, les pharmacies sont très souvent sollicitées quand il est question de dépistage :

- Diagnostic de l'angine par TROD depuis 2020
- Présence de multiple auto-tests en vente, en particulier celui du VIH où a été observée une augmentation des taux de réalisation du dépistage par rapport à un test classique
- Depuis ce 11 juillet 2021 pendant cette pandémie mondiale où les pharmaciens d'officine sont autorisés et rémunérés à réaliser des TROD Covid-19

Trois ans après l'énumération des actions que propose le rapport de l'Ordre National des Pharmaciens, la mise en place des TROD n'est toujours pas d'actualité.

Pourtant, deux expérimentations ont vu le jour sur le territoire français et dans deux régions différentes, toutes deux dans les régions les plus touchées par l'hépatite C (avec l'Île-de-France) :

- Provence-Alpe-Côte-d'Azur
- Occitanie

Il y a un lien fort entre l'hépatite C et la précarité.

Le dépistage lors de ces expérimentations va se faire par le moyen de TROD (test rapide d'orientation diagnostique) : c'est grâce à une petite goutte de sang prélevée sur le bout du doigt du patient qu'il va y avoir la recherche d'anticorps anti VHC et le résultat est visible en 30 minutes.

- Si un test est positif, cela signifie que le sujet a été en contact avec le virus de l'hépatite C mais ne permet pas de savoir si celui-ci a été éliminé ou non. Un test positif doit donc être confirmé par un test sanguin en laboratoire.
- Si le test est négatif, cela exclue une infection par le VHC, sauf si il y a eu une prise de risque qui a conduit à une infection récente. Il sera recommandé de refaire un test (TROD ou une sérologie) 3 mois plus tard.

.3.1.1.a PharmaTROD⁽⁶⁵⁾

Le projet PharmaTROD a été imaginé pour permettre à des pharmaciens volontaires de participer à une expérimentation d'une campagne de dépistage en officine de ville. Cela avait débuté le 28 novembre 2018 pendant 6 mois et comptait une quarantaine de pharmacies participantes. Cette campagne était organisée par les services de rétrocession, d'hépatogastroentérologie et d'inféctiologie VIH des hôpitaux universitaires de Marseille, en partenariat avec le Syndicat Général des Pharmaciens des Bouches du Rhône, l'Union des syndicats des pharmaciens d'officine, l'URPS (union régionale des professionnels de santé) Pharmaciens PACA, le Réseau Santé Vieux-Port et l'association SOS hépatites PACA.

.3.1.1.b Depist'C Pharma⁽⁵⁶⁾

Une autre expérimentation permettant de dépister et de guérir les porteurs silencieux de l'hépatite C voit le jour le 24 septembre 2019 grâce à l'équipe d'hépatogastroentérologie de l'hôpital de Perpignan. Une quinzaine de pharmacies vont pouvoir proposer des diagnostics de l'hépatite C dans l'Aude et les Pyrénées-Orientales. L'objectif est de proposer un dépistage de proximité en identifiant des personnes grâce à un petit questionnaire pouvant révéler un ou plusieurs facteurs de risque. On est sur un dépistage ciblé (ne permet pas de dépister tous les patients qui s'ignorent).

Dans le cas d'un résultat positif au sein d'une des pharmacies expérimentales, le patient sera pris en charge à l'hôpital de Perpignan afin de réaliser le dépistage de confirmation (recherche de la charge virale), d'établir le bilan et d'initier directement le patient au traitement.

.3.2 Prévention ⁽⁶⁹⁾

En plus de son rôle dans la prise en charge pharmaceutique, le pharmacien a également un rôle bien défini en tant qu'acteur de santé dans la prévention afin d'éviter la transmission du virus puisqu'à l'heure actuelle il n'existe toujours pas de vaccin contre l'hépatite C.

.3.2.1 Chez les usagers de drogues

Cette population est à haut risque de contamination notamment dû au partage du matériel d'injection, et donc au sein de cette population, l'épidémie a du mal à diminuer, et d'autant plus que la maladie soit silencieuse. De multiples actions de préventions sont mises en place pour aider la population à limiter la transmission de la maladie :

- Les usagers ne doivent jamais partager leur matériel d'injection ou d'inhalation (seringue, aiguille, paille...). Il y a la mise en vente de produits stériles destinés à l'auto-injection, les Stéribox®, qui sensibilisent sur les bonnes pratiques d'auto-injection.
- Les structures telles que les CAARUD (centre d'accueil et d'aide à la réduction des risques chez les usagers de drogues), et les CSAPA (centre de soin d'accompagnement et de prévention en addictologie). Orienter un usager de drogue vers l'un de ces centres de la part d'un pharmacien fait partie d'une action préventive où le patient pourra se faire diagnostiquer, et avoir accès au soin / traitement. L'accès au traitement fait partie d'une des stratégies primordiales de la prévention de la transmission de l'hépatite C. ⁽⁶⁸⁾
- Les traitements substitutifs aux opiacés, même si cette prévention est assez limitée puisque par mésusage peuvent être eux-mêmes injectés. De nouvelles stratégies s'appuieraient sur des traitements substitutifs des opiacés par voie injectable. C'est au pharmacien de s'assurer du bon usage et de garantir de la qualité thérapeutique, de la sécurité du patient et de lutter contre le mésusage et le trafic
- Le programme d'échange de seringues est un service qui permet de réduire les risques et qui met à disposition du matériel, que ce soit seringue, cupule, antiseptique, filtre, paille, préservatif, puis de récupérer ce matériel usagé. Ce programme peut se trouver dans des centres comme les CAARUD, dans des

associations mobiles qui vont vers ces populations, mais aussi dans des distributeurs automatiques, et même par voie postale

- La sécurisation des injections, par de l'accompagnement et de l'information des risques liés à l'injection faits par des personnels qualifiés. La mise en place de salles de consommation à moindre risque, appelées aussi « salle de shoot » ont été ouvertes sur Paris et Strasbourg et ont eu des effets positifs en termes de santé publique.

.3.2.2 Dans la population de façon générale

Des recommandations plus générales sont tout de même à suivre pour qui que ce soit :

- Le respect des règles d'hygiène, de désinfection, d'asepsie, que ce soit pour un acte médical ou non (tatouage, piercing, acupuncture, coiffeur...): locaux propres, matériel à usage unique, stérile, ou nettoyé quand c'est possible (chez le coiffeur par exemple), port de gants (surtout pour le personnel soignant, mais aussi pour les tatoueurs par exemple)
- Placer les objets souillés par le sang dans des conteneurs spéciaux (DASTRI)
- Utilisation de préservatifs dans les situations où il peut y avoir contact avec du sang (règles chez les femmes, lésions sur organes génitaux, pratiques traumatiques, rapport à risque)
- Éviter le partage des objets personnels tels que les rasoirs, objets de manucure, ciseaux, brosse à dent, matériel d'épilation, etc...
- Dépistage systématique lors des dons du sang / dons d'organe (et pour d'autres virus aussi)
- Incitation au dépistage de toute la population, qu'il y ait des pratiques à risque ou non
- Connaître les bons gestes en cas de coupure ou d'accident d'exposition au sang : nettoyer à l'eau et au savon puis désinfecter

La prévention qu'on appelle secondaire est aussi primordiale. Elle est définie comme permettant de diminuer la prévalence d'une maladie dans une population. Il s'agit

principalement d'actions qui se passent au tout début de l'apparition de la pathologie afin de s'opposer à son évolution. Dans celle de l'hépatite C, on retrouvera :

- La vaccination : il est très important de protéger son foie des autres virus qui existent et qui menacent le foie, surtout quand des vaccins existent contre eux et donc de prévenir d'un co-infection. Il sera donc primordial de se vacciner contre au moins l'hépatite B, et pour les grands voyageurs de l'hépatite A
- La consommation d'alcool, car nous le verrons dans la dernière partie, mais la prévalence de l'hépatite C semble plus importante chez les buveurs excessifs quand dans la population générale. Dans un premier temps, même sans traitement, l'élimination spontanée du virus se fait moitié moins vite chez une personne qui consomme souvent de l'alcool que chez un sujet qui n'en consomme pas ou très peu. Cela est sûrement dû au fait que l'alcool inhibe en partie la réponse immunitaire où les lymphocytes ne sont pas correctement stimulés. De même que le risque de développement d'une cirrhose est augmenté en cas de consommation d'alcool.
- Se soumettre à un suivi régulier de dépistage
- Prise en charge médicale à un stade précoce et de manière appropriée

.3.3 Conseils en officine

Depuis la sortie des AAD de la réserve hospitalière, le pharmacien de ville voit son rôle augmenté quant aux conseils qu'il devra fournir lors de la délivrance du traitement au patient. Il devra accompagner le patient et en assurer son bon suivi pendant toute la durée du traitement. En tant que professionnel de santé et du médicament, il saura prévenir des interactions médicamenteuses, faire savoir les principales contre-indications, les effets indésirables et proposer des stratégies pour les atténuer, informer sur l'attitude à avoir en cas d'oubli ou de vomissement et assurer de la bonne observance du traitement. Il pourra également en faisant connaissance avec le patient évaluer ses facteurs de risque, ses comportements en lien avec son mode de vie et proposer des mesures thérapeutiques d'accompagnement.

.3.3.1 Gestion du traitement et de son observance

Le rôle fondamental du pharmacien sera aussi de conseiller le patient sur la bonne observance du traitement. Car il s'agit peut être d'un patient n'ayant jamais pris un tel traitement, aussi longtemps et avec la nécessité d'avoir une bonne rigueur. Des conseils simples et compréhensibles sont donc primordiaux :

- La prise de médicament peut se faire en même temps qu'une activité quotidienne, qu'une émission.. afin d'être sûr de ne pas oublier sa prise
- L'utilisation d'un pilulier ou d'une application sur le téléphone pour s'aider, créer une alarme pour se rappeler de l'heure de prise
- Le prévenir de la bonne conduite à tenir en cas d'oubli de dose / de vomissement
- Sensibiliser sur la prudence à avoir avec l'automédication comme la phytothérapie par exemple, mais aussi le paracétamol qui est très toxique pour le foie, lui qui est en phase de guérison avec le traitement donné
- Être bien entouré, soutenu, que ce soit par sa famille, ses amis mais aussi une bonne relation avec le personnel soignant, infirmières, pharmaciens, médecins, psychologues et ne pas hésiter à communiquer en cas de baisse de morale ou si vous avez des inquiétudes. La famille et l'entourage favorisent leur implication dans l'observance du traitement
- Toujours avoir une ordonnance avec soi, format papier et même format numérique clair. En cas de perte, d'oubli, de voyage, il pourra toujours avoir la possibilité de se procurer son traitement.
- Le patient est conscient de sa maladie. Il est nécessaire de lui apporter les informations sur son traitement, lui expliquer simplement l'action de son médicament, et les effets indésirables qu'il peut avoir, et qu'il intègre sa prise médicamenteuse. Les énumérer avec lui permet de mieux les appréhender et réussir à gérer cette maladie. Et évidemment vérifier que les informations données sont comprises
- S'assurer de la venue du patients tous les mois à la pharmacie grâce à l'historique, par exemple tous les 25 jours. Le prévenir de se prendre quelques jours à l'avance afin de pouvoir gérer l'approvisionnement de traitement, et éviter qu'il soit dans la précipitation pour venir le chercher à la pharmacie.

.3.3.2 Gestion des effets indésirables

Même si les AAD ont un profil de tolérance plutôt bon et permettent une meilleure gestion des effets indésirables, il est important de souligner qu'ils existent et qu'en cas de non tolérance de la part du patient, aucune adaptation de posologie n'est faite. Ainsi, le fait de les faire savoir de la part du pharmacien permettra une meilleure appréhension quant à la prise du traitement.

Nous aborderons ici les conseils face aux effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

- Asthénie : c'est l'effet indésirable le plus retrouvé suite à la prise d'AAD, des conseils hygiéno-diététiques sont à donner comme par exemple :
 - Avoir un temps de sommeil d'environ 7 à 8 heures par nuit, en évitant les écrans avant de se coucher et essayer de respecter des horaires fixes de sommeil
 - Avoir une alimentation équilibrée (fruits, légumes, sucres lents, vitamines, minéraux) et avoir une bonne hydratation, manger à des heures plutôt fixes
 - Avoir une activité physique telle que la marche quotidienne sans en faire trop tard le soir
 - Arrêter la caféine dès le milieu de l'après-midi
 - Des complexes vitaminiques peuvent être conseillés en plus de ces règles hygiéno-diététiques en cure de 1 mois avec possibilité de renouveler (Berocca®, Bion 3®, etc)
- Maux de tête : effet indésirable très fréquent aussi lors de la prise d'AAD
 - Massage des tempes avec par exemple un macaron au menthol où un effet rafraîchissant va apaiser les maux
 - Inhalation de menthe poivrée ou de lavande si le patient peut utiliser des huiles essentielles
 - Le café, qui va avoir une action vasoconstrictrice et lutter contre les maux de tête. À voir le moment des douleurs mais si c'est en début de journée, c'est idéal
 - Le paracétamol, à raison d'un gramme toutes les 6 heures, et peut être combiné à la prise de caféine, son absorption sera alors augmentée ainsi que son efficacité
 - Boire de l'eau, car la déshydratation accentue les maux de tête

- Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en dernier recours chez les personnes n'ayant de soucis gastrique
- Insomnie
 - Favoriser les activités de relaxation le soir comme la lecture
 - Dormir dans un endroit aéré où la température est comprise entre 18 et 20 degrés
 - Éviter les repas trop copieux le soir
- Troubles de la digestion : ils peuvent comprendre les diarrhées, les nausées, la perte de l'appétit, se trouvant principalement dans les effets indésirables des AAD :
 - Éviter les boissons très sucrées, gazeuses, aux fruits qui peuvent augmenter les diarrhées
 - Éviter le tabac et l'alcool (qui nous le verrons par la suite devront dans tous les cas être largement diminués), et la consommation de café qui favorisent l'apparition des diarrhées
 - Attention aux produits laitiers, épicés et riches en fibres
 - La consommation de lipides peut augmenter la vitesse du transit
 - Boire 1 à 2 litres d'eau pour éviter la déshydratation que causent les diarrhées
 - L'utilisation de probiotiques afin de repeupler le microbiote intestinal de bonnes bactéries
 - Manger de petites proportions d'aliment à répartir tout au long de la journée afin de limiter les nausées
 - Savoir se relaxer et respirer calmement
 - Éviter les odeurs désagréables
 - Ne pas s'allonger directement après avoir mangé, cela aggrave l'apparition des nausées
 - La menthe poivrée que ce soit en gélule, en thé ou en huile essentielle, efficace contre les nausées
 - Le gingembre, quelle que soit sa forme (frais, confit, en poudre, huile essentielle) a une action immédiate contre les nausées
 - L'homéopathie, comme la Cocculine® ou Nux Vomica
 - En dernier recours, le Vogalib® qui est un antiémétique à laisser fondre sous la langue (action rapide) au maximum 4 fois par jour

En tant que patient prenant un traitement contre l'hépatite C (et autres traitements aussi), il est très important de signaler les effets indésirables que l'on ressent aux professionnels de santé afin de déceler s'il s'agit d'effets indésirables du traitement ou s'il s'agit d'un effet causé par l'hépatite elle-même.

.3.3.3 Gestion des interactions médicamenteuses

Il est important pour le pharmacien de connaître son patient et de le sensibiliser sur les interactions médicamenteuses afin d'assurer l'efficacité et la tolérance du traitement de l'hépatite C. Le pharmacien devrait connaître tous les traitements pris par le patient sous AAD, que ce soit ses médicaments pris sur ordonnance mais également ceux achetés en vente libre ainsi que les compléments alimentaires qu'il est susceptible de prendre afin de vérifier les potentielles interactions qui peuvent modifier l'efficacité du traitement voire même entraîner une toxicité.

De nombreux outils sont utilisés notamment *Hep Drugstore Interactions*, créé par l'université de Liverpool ⁽⁷¹⁾, mais encore le *Guide Thérapeutique VIH / VHC* ⁽⁶⁹⁾, outil venant du Canada. Ils sont utilisés aussi bien par les professionnels de santé que par les patients.

On trouve également une application réalisée par une association de patients *Actions Traitements*. Cette application voit le jour en avril 2018 et se nomme « AT MedInfo » ⁽⁷⁰⁾. C'est une action innovante en terme d'outil numérique accessible sur smartphone qui permettra de vérifier les interactions médicamenteuses des AAD (mais aussi des anti-rétro-viraux utilisés pour le VIH) avec les médicaments souvent prescrits et même les produits de phytothérapie qui peuvent avoir des interactions avec les AAD, à savoir qu'ils ont un métabolisme hépatique intense par les isoenzymes du cytochrome P450 et en particulier par l'isoforme 3A4.

Voici quelques exemples d'interactions médicamenteuses :

- Le Viekirax® contient le ritonavir qui est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4. Un grand nombre d'interactions médicamenteuses existe avec ce traitement et doit donc faire preuve d'une vigilance. Par exemple :
 - o Ivabradine : augmentation du risque de bradycardie symptomatique grave

- Dompéridone : augmentation de risques cardiovasculaires graves, augmentation du risque d'allongement de l'intervalle QT
 - Fentanyl : augmentation des effets indésirables dont la dépression respiratoire pouvant être mortelle. Il sera important d'ajuster la dose selon la tolérance et débiter à très faible dose
 - Rifampicine : c'est un puissant inducteur enzymatique et diminuerait donc l'efficacité de Viekirax®
 - Rivaroxaban (Xarelto®) : le Viekirax® diminuerait le métabolisme du Xarelto® et augmenterait donc les effets indésirables de ce dernier
 - Ticagrélor (Brilique®) : le Viekirax® diminuerait le métabolisme du Brilique® et augmenterait donc les effets indésirables de ce dernier
 - Carbamazépine, oxcarbamazépine, phénytoïne et phénobarbital : ce sont des inducteurs enzymatiques et diminueraient donc l'efficacité de Viekirax®
 - Salmétérol (Sévévent®) : augmentation du risque de cardiotoxicité (torsade de pointe..)
 - Ethinylestradiol, désogestrel : augmentation des enzymes hépatiques
 - Rosuvastatine, simvastatine : augmentation du risque de toxicité associé aux hypolipidémiantes
 - Fluticasone : augmentation possible des effets indésirables liés aux corticostéroïdes dont l'insuffisance surrénalienne et l'hypercorticisme
 - Millepertuis : inducteur enzymatique pouvant faire diminuer l'efficacité du traitement
- Vosevi® : ⁽⁶⁴⁾
- Amiodarone : l'association n'est pas recommandée car il existe une augmentation du risque de bradycardie symptomatique grave. Si elle doit avoir lieu, la surveillance cardiaque quotidienne sur les deux premières semaines du traitement sont plus que recommandées
 - Rifampicine : c'est un puissant inducteur enzymatique et diminuerait donc l'efficacité de Vosevi®
 - Dabigatran (Pradaxa®) : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque de saignement

- Carbamazépine, oxcarbamazépine, phénytoïne et phénobarbital : ce sont des inducteurs enzymatiques et diminueraient donc l'efficacité de Vosevi®
 - Millepertuis : inducteur enzymatique pouvant faire diminuer l'efficacité du traitement
- Epclusa® :
- Amiodarone : l'association n'est pas recommandée car il existe une augmentation du risque de bradycardie symptomatique grave. Si elle doit avoir lieu, la surveillance cardiaque quotidienne sur les deux premières semaines du traitement sont plus que recommandées
 - Rifampicine : c'est un puissant inducteur enzymatique et diminuerait donc l'efficacité d'Epclusa®
 - Carbamazépine, oxcarbamazépine, phénytoïne et phénobarbital : ce sont des inducteurs enzymatiques et diminueraient donc l'efficacité d'Epclusa®
 - Millepertuis : inducteur enzymatique pouvant faire diminuer l'efficacité du traitement
- Harvoni® :
- Rifampicine : c'est un puissant inducteur enzymatique et diminuerait donc l'efficacité de Harvoni®
 - Carbamazépine, oxcarbamazépine, phénytoïne et phénobarbital : ce sont des inducteurs enzymatiques et diminueraient donc l'efficacité de Harvoni®
 - Millepertuis : inducteur enzymatique pouvant faire diminuer l'efficacité du traitement
 - Amiodarone : l'association n'est pas recommandée car il existe une augmentation du risque de bradycardie symptomatique grave.
- Marviret® :
- Rifampicine : c'est un puissant inducteur enzymatique et diminuerait donc l'efficacité de Marviret®
 - Dabigatran (Pradaxa®) : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque de saignement

- Carbamazépine, oxcarbamazépine, phénytoïne et phénobarbital : ce sont des inducteurs enzymatiques et diminueraient donc l'efficacité de Maviret®
 - Ethinylestradiol, lévonorgestrel : risques d'élévation du taux des ALAT
 - Simvastatine, atorvastatine : risques de myopathie et rhabdomyolyse
 - Millepertuis : inducteur enzymatique pouvant faire diminuer l'efficacité du traitement
- Zepatier® :
- Rifampicine : c'est un puissant inducteur enzymatique et diminuerait donc l'efficacité de Zepatier®
 - Carbamazépine, oxcarbamazépine, phénytoïne et phénobarbital : ce sont des inducteurs enzymatiques et diminueraient donc l'efficacité de Zepatier®
 - Ciclosporine : risque d'augmentation de la concentration plasmatique du grazoprévir, entraînant une possible augmentation du taux d'ALAT
 - Millepertuis : inducteur enzymatique pouvant faire diminuer l'efficacité du traitement

Cette liste ne représente qu'une petite partie des précautions à prendre lorsqu'on prend un traitement comme les AAD. Le pharmacien est présent pour les signaler aux patients ainsi que ces outils, surtout l'application mobile, qui de façon très simple et intuitive via des couleurs (vert : pas d'interactions répertoriées, orange : interactions possibles, rouge : fortes interactions), vont permettre aux patients de favoriser le bon usage des AAD.

.3.4 Gestion des comportements à risque

Dans le cas d'une visite mensuelle de la part du patient à la pharmacie, un certain lien va s'instaurer avec le pharmacien. En effet, le pharmacien a une connaissance globale du patient, et cela permet d'instaurer une relation de confiance entre les deux personnes. Certains comportements, que le pharmacien peut juger ou non à risque, peuvent être décelés. Tout cela se faisant avec empathie de la part du pharmacien, c'est-à-dire comprendre le point de vue du patient sans juger ni ses émotions ni son

point de vue, de l'écoute, afin peut-être de l'assister pour choisir une conduite plus appropriée, et bien sûr de la confiance qu'il faudra conserver.

.3.4.1 Consommation de tabac et de cannabis ⁽⁵⁹⁾

Le rôle toxique de l'alcool sur le foie est connu mais on connaît beaucoup moins la toxicité du tabac et du cannabis qu'ils peuvent engendrer sur le foie. Effectivement, la diminution de la consommation de tabac et de cannabis n'est pas considérée comme étant une priorité dans les recommandations de prise en charge. Ils ont pourtant été tous les deux identifiés comme des facteurs indépendants de progression vers la fibrose hépatique sévère et la cirrhose. La consommation excessive de tabac et de cannabis favoriserait donc le risque de fibrose.

Le tabac contient aussi des substances cancérigènes pour le foie (l'arsenic, le N-nitrosodiéthylamine, le N-nitrosopyrrolidine). ⁽⁷⁷⁾

Il convient donc que ces addictions, en plus de l'alcool, ayant ces effets profibrosants doivent être largement diminuées. Des aides telles que les médicaments pour le sevrage tabagique existent. Des substituts à la nicotine sont recommandés dans un premier temps. Il en existe de plusieurs sortes : patch, gomme à mâcher, pastille à sucer, comprimé sublingual, dispositif pour inhalation. Une thérapie comportement peut également être faite. En cas d'échec, des traitements médicamenteux peuvent être proposés.

Et même après le traitement, les bienfaits pour la santé d'un arrêt de consommation sont importants à mettre en avant.

.3.4.2 Consommation d'alcool ⁽³⁹⁾

Nous l'avons brièvement abordé précédemment, mais l'alcool et l'hépatite C ne font pas bon ménage. Déjà, jusqu'en 2002, tous les protocoles de soin bannissaient les consommateurs d'alcool, le sevrage devait être complet avant de débiter le traitement. Depuis, l'abstinence n'est plus obligatoire mais reste fortement conseillée et cela pour de bonnes raisons.

L'alcool est un facteur d'aggravation car il peut augmenter le risque de cirrhose et aggraver la progression de la fibrose hépatique.

De plus, des troubles de l'observance peuvent exister, en lien avec la prise d'alcool pouvant altérer la conscience et favoriser les oublis.

En cas de forte dépendance à l'alcool, des aides médicales (acamprosate, naltrexone) et psychologiques peuvent être mises en place pour garantir au patient le meilleur des soutiens.

.3.4.3 Consommation de drogues par voie intraveineuse

Grâce à l'accès universel aux traitements de l'hépatite C et aux avancées de dépistage chez les usagers de drogues injectables, il peut être possible de traiter sous AAD un patient s'injectant encore des drogues par voie intraveineuse.

Car il est effectivement possible de continuer à consommer des drogues tout en se traitant contre l'hépatite C. Les drogues, que ce soit l'héroïne ou autres, n'ont pas tant d'effet néfaste sur le foie (bien qu'elles aient énormément d'effets néfastes sur la santé). Cependant, c'est leurs modes de consommation qui peuvent être problématiques dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique puisqu'il est possible de contracter à nouveau le virus après une guérison, ou qu'il y ait une interférence entre le traitement et la prise de drogue (le traitement peut altérer l'effet de la drogue et engendrer des surdosages). Le pharmacien peut apporter des conseils quant à la réduction des méfaits. Mais aborder ces sujets peuvent paraître tout de même délicats, le patient peut mal prendre ces conseils, estimer que cela ne nous regarde pas et même que cela entraîne l'effet inverse. Mais dans le cas où il est possible de créer une alliance thérapeutique, il sera bon de :

- Conseiller de se rendre dans un centre médico-social (CSAPA ou CAARUD) où de nombreux professionnels de santé travaillent ensemble dans le but de réduire les risques associés à l'injection (conseils personnalisés pour les usagers de drogues, disposition de matériel stérile, incitation aux dépistages réguliers, soutien psychologique)
- Faire savoir l'existence de matériel stérile à la pharmacie (Stéribox®) et le sensibiliser sur les bonnes pratiques d'auto-injections
- S'ils le décident, les accompagner en plus de leur traitement contre l'hépatite C, sur leur traitement de substitution aux opiacés. C'est une préparation au sevrage qui nécessitera des essais de posologie, il faudra favoriser son bon usage, le sensibiliser sur le respect de la voie d'administration
- Se faire dépister fréquemment

CONCLUSION

D'un point de vue mondial et pour tenir l'objectif de l'OMS, il faudrait une régression de l'épidémie de 7% tous les ans jusque 2030, or actuellement, nous ne sommes qu'à 0,5% environ. Parmi les 70 millions de personnes infectées de façon chronique, seulement 10% connaissent leur statut. Et malgré ces nouveaux traitements qui guérissent beaucoup de malades, deux millions de personnes s'infectent tous les ans. À l'échelle nationale, la prévalence de l'hépatite C en 2016 est estimée par une étude à 0,3%, soit 133 000 personnes. Beaucoup d'efforts ont été faits. Comme nous l'avons vu, deux mesures primordiales concernant le traitement ont été prises :

- Accès au traitement pour toutes les personnes ayant une infection au virus de l'hépatite C
- La prescription de deux traitements AAD pour tous les praticiens

Cela s'est d'ailleurs vu en 2017 avec une forte augmentation du nombre de nouveau bénéficiaire de l'ALD (affection longue durée) reflétant le nombre de patients traités par AAD ces années-là.

Une légère diminution a été constatée en 2018 et ne cesse pas de décroître montrant peut-être la difficulté à dépister. L'AFEF persiste dans le fait d'être dépisté au moins une fois dans sa vie même sans facteurs de risque, et régulièrement si il y en a. C'est pourquoi l'AFEF estime essentielle de réévaluer rapidement la stratégie nationale de dépistage et de l'élargir à la population générale afin d'identifier des patients qui s'ignorent atteints de l'hépatite C, avec pourquoi pas le dépistage en pharmacie comme nous l'avons vu précédemment. Mais aussi il est important de multiplier les campagnes comme celle réalisée en octobre 2018 #DUBRUITCONTRELHEPATITEC, signée par l'AFEF et soutenue par l'association de patients SOS Hépatites et les entreprises pharmaceutiques Abbvie et Gilead pour inciter les français à se faire dépister. Cette campagne se compose d'affiches et d'un film se diffusant sur les réseaux sociaux, à la presse, à la télévision et véhiculant trois messages principaux :

- 75 000 personnes ignorent qu'elles ont l'hépatite C
- L'hépatite C, ça concerne tout le monde
- Aujourd'hui, on guérit l'hépatite C

La campagne a également fait (littéralement) le Tour de France, profitant de la visibilité de cet évènement sportif. Des actions de prévention et de dépistage ont été réalisées

tout le long du Tour de France. Une exposition plus que bénéfique pour l'exposition de ces messages de prévention et de sensibilisation ⁽⁵⁶⁾⁽⁷⁹⁾.



Campagne de dépistage contre l'hépatite C, octobre 2018

Et qu'en est-il du vaccin contre le VHC ⁽⁶⁰⁾ ? Puisque les traitements n'empêchent pas la recontamination, surtout chez les usagers de drogues où les facteurs de risque persistent. Il semblerait que seul un vaccin protégerait du virus. Seulement son élaboration n'est pas facile.

Deux types de vaccins ont été expérimentés :

- L'un fait avec les protéines non structurales donnant une immunité cellulaire de type T, c'est-à-dire assurée par les lymphocytes T, principalement dirigée contre les agents infectieux intracellulaires (comme les virus). Ce vaccin a été en essai chez les usagers de drogues et n'a pas conclu à de meilleurs résultats que le placebo)
- L'autre conçu avec des protéines d'enveloppe E1 et E2 et qui peuvent induire des anticorps neutralisants qui protègent de l'infection. Cela donne donc une réponse immunitaire humorale. Ce vaccin est prometteur mais est trop compliqué à reproduire au niveau industriel.

Un projet de vaccin est en cours à Tours, pour un vaccin bivalent hépatite B et hépatite C, partant sur la base de procédure d'un vaccin contre l'hépatite B et en incorporant les protéines d'enveloppe du virus de l'hépatite C.

Deux stratégies sont alors possibles pour ce futur vaccin peut-être :

- La vaccination primaire pour induire une immunité contre les deux virus
- En rappel de vaccination contre l'hépatite B et l'induction d'anticorps anti-VHC

L'actualité récente avec le COVID-19 nous a montré que l'implication de tous les acteurs permet la mise au point rapide de mesures de prévention et de vaccin adapté. La priorité n'est peut-être plus donnée aux recherches pour lutter contre l'hépatite C, mais il ne faut pas l'oublier.

QUELQUES CONTACTS DANS LE NORD ET

ASSOCIATIONS

CAARUD

Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues

- accueil collectif et individuel, information et conseil personnalisé pour les usagers de drogues
- soutien aux usagers dans l'accès aux soins qui comprend l'aide à l'hygiène et l'accès aux soins de première nécessité, l'orientation vers le système de soins et incitation au dépistage des infections transmissibles
- soutien aux usagers dans l'accès aux droits, l'accès au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle
- mise à disposition de matériel de prévention des infections
- intervention de proximité à l'extérieur du centre, en vue d'établir un contact avec les usagers

CAARUD de Dunkerque	03 28 51 23 60
CAARUD de Valenciennes	03 27 41 32 32
CAARUD Oxygène de Fâches Thumesnil	03 20 95 12 59
CAARUD Ellipse de Lille	03 20 52 00 97
CAARUD Point de Repère de Lille	03 66 19 09 20
CAARUD Le Cèdre Bleu de Lille	03 28 04 53 80
CAARUD Spiritek de Lille	03 28 36 28 40
CAARUD Point Fixe de Roubaix	03 28 33 91 40
CAARUD Réagir de Tourcoing	03 20 46 01 10

CSAPA

Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

- accueil, information, évaluation médicale, psychologique et sociale et orientation de la personne ou de son entourage
- réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives
- prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative. Elle comprend le diagnostic, les prestations de soins, l'accès aux droits sociaux et l'aide à l'insertion ou à la réinsertion.

CH de Valenciennes	03 27 14 33 33
La sauvegarde du Nord sur Lille	03 20 06 77 50

CHRU de Lille	03 20 44 59 62
CCAS de Cambrai	03 27 82 28 40
<u>ASSOCIATIONS</u>	
Association Para-chute sur Bailleul	
Association Michel sur Dunkerque	03 28 59 15 79
Association Cédragir	03 20 08 16 66
Association Greid	03 27 41 32 32
A.D.N.S.M.P sur Lille	03 20 54 60 88
SOS Hépatite, forum internet	08 00 00 43 72
Hépatite Info Service	08 00 84 58 00

BIBLIOGRAPHIE

1. Hépatite C : ce qu'il faut savoir [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.reactup.fr/?Hepatite-C,3392>
2. Le virus de l'hépatite C [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: https://virus-et-pathogenes.pagesperso-orange.fr/pages/virus/VHC/virus_hepatite_c.html
3. Marincovich B. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sexually Transmitted Infections* [Internet]. 1 avr 2003 [cité 2 oct 2019];79(2):160-2. Disponible sur: <http://sti.bmj.com/cgi/doi/10.1136/sti.79.2.160>
4. Le crack selon l'enquête Coquelicot [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: http://www.pistes.fr/swaps/44_62.htm
5. LAPERCHE S. Hépatites virales et risques transfusionnels en 2015. In Institut Pasteur Paris; 2015.
6. P. Halfon, et al. *Marqueurs sanguins fibrose hépatique*. Elsevier Masson, 2006.
7. Les hépatites A,E et C Vha,vhe,vhc [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=vbvLMqA0Ad8>
8. Guide pour l'évaluation des facteurs de risque d'hépatite C. Ontario. mars 2007;14M(7610-4144416).
9. Bernède, Marianne. *C'est dans ma tête ou c'est l'hépatite - fatigue et troubles de l'humeur*. SOS Hépatite, 2016.
10. Le tatouage et le perçage plus sécuritaires [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/guides-pratiques/hepatitec-detaille/prevention-reduction-mefaits/tatouage-percage-plus-securitaires>

11. Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Hépatite C Transmission nosocomiale, état de santé et devenir des personnes atteintes: Synthèse et recommandations. Paris: INSERM; 2003.
12. Cirrhose - Troubles hépatiques et biliaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/fibrose-et-cirrhose/cirrhose>
13. L'explication la plus claire de la cirrhose [Internet]. 2018 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=LTzIJmKwxNQ>
14. Cancer du foie et virus de l'hépatite C (VHC) : intérêt de maintenir dans des programmes de dépistage les patients cirrhotiques guéris de l'infection virale par interféron ou antiviraux directs [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2018 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur : <https://presse.inserm.fr/cancer-du-foie-et-virus-de-lhepatite-c-vhc-interet-de-maintenir-dans-des-programmes-de-depistage-les-patients-cirrhotiques-gueris-de-linfection-virale-par-interferon-ou-antivirau/33008/>
15. Belaygue F. L'hépatite C, les nouveaux traitements et les recommandations - Thèse [Internet]. [Toulouse]: Toulouse III; 2017 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/1810/1/2017TOU32036.pdf>
16. Guirlet F-X. UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE PHARMACIE Année universitaire 2011-2012 [Internet]. Lorraine; 2012. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_GUIRLET_FRANCOIS-XAVIER.pdf
17. Hepatitis C Virus Life Cycle [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=fV-jhNQs_WE&t=4s
18. Les manifestations extra-hépatiques [Internet]. nous sommes HÉPATANTS. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur :

<http://www.soshepatites.org/plateforme/hepatite-c/vivre-avec/manifestations-extra-hepatiques/>

19. Cacoub P. Diagnostic et traitement des vascularites cryoglobulinémiques [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=yZdvAet0Z14>
20. Les Manifestations Extra Hépatiques de l'Hépatite C – Arcat – Groupe SOS [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.arcat-sante.org/infos-cles/hepatites/les-manifestations-extra-hepatiques-de-lhepatite-c/>
21. Carrier P. Manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C - Dr. Paul CARRIER (Limoges, CHU) [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=Z5JpswYi-pE>
22. abc Les cryoglobulinémies revue générale Composants retrouvés dans les cryoglobulines - PDF [Internet]. 2004 [cité 9 avr 2020]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/73759825-Abc-les-cryoglobulinemies-revue-generale-composants-retrouves-dans-les-cryoglobulines.html>
23. CACOUB P. Traitement des manifestations extrahépatiques associées au virus de l'hépatite C. /data/revues/03998320/00260HS2/210/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 9 avr 2020]; Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/99294>
24. Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911891/fr/hepatite-c-prise-en-charge-simplifiee-chez-l-adulte
25. Dépister l'hépatite C [Internet]. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-c/depistage>
26. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C - argumentaire pdf [Internet]. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011->

05/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c_-_argumentaire.pdf

27. Lunel-Fabiani F, Payan C. Outils virologiques dans le diagnostic et le suivi des hépatites C. /data/revues/03998320/002708-9/718/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 19 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99573>
28. Tests diagnostiques [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.catie.ca/fr/guides-pratiques/hepatitec-detaille/depistage/types-tests-tests-diagnostiques>
29. Place des TROD dans la stratégie de dépistage du VHC [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/place_des_trod_dans_la_strategie_de_depistage_du_vhc_-_note_de_cadrage.pdf
30. Pawlotsky JM. Quantification de l'ARN du virus de l'hépatite C. 2000;(4):3.
31. Futura. RT-PCR [Internet]. Futura. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-rt-pcr-13491/>
32. Principe de la PCR en temps réel [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=AZWLysiG3Rg>
33. Laboratoire Vialle - INTERET DE LA PCR EN TEMPS REEL DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES HEPATITES B ET C [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.labovialle.com/archives/50-articles-parus-en-2007/111-interet-de-la-pcr-en-temps-reel-dans-le-diagnostic-et-le-suivi-des-hepatites-b-et-c>
34. Tagajdid M, RAHOUI J, Elannaz H, Kochri S, Touil N, Abi R, et al. Les nouvelles techniques de génotypage du virus de l'hépatite C. Journal de Biologie Médicale. 1 juill 2014;3.

35. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C : implications cliniques. /data/revues/03998320/00240002/175/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 4 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/98403>
36. Hépatite C - génotypage - sérum | Référentiel des examens [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/en/english-news/>
37. Trémeaux P. Étude du génome complet du virus de l'hépatite C par séquençage de nouvelle génération: mise au point et applications. :117.
38. Traitement de l'hépatite chronique B (L'hépatite B sous contrôle) – Arcat – Groupe SOS [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.arcat-sante.org/infos-cles/hepatites/traitement-de-lhepatite-chronique-b-lhepatite-b-sous-contrôle/>
39. Hépatite C et prise en charge addictologique [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/comorbidites/infections-virales-vih-vhc-vhb/280-hepatite-c-et-prise-en-charge-addictologique.html>
40. Traitement de l'hépatite C en 2018 [Internet]. FMC-HGE. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/traitement-de-lhepatite-c-en-2018/>
41. Nousbaum J-B. Place de la ponction-biopsie hépatique dans la prise en charge de l'hépatite chronique C. 2020;12.
42. Netgen. Rôle de la biopsie dans le diagnostic et le traitement de l'hépatite chronique C [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2367/21734>
43. Fibrotest [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/fibrotest.php>

44. Netgen. Le point sur le traitement de l'hépatite C chronique [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-233/Le-point-sur-le-traitement-de-l-hepatite-C-chronique>
45. Deny P, Roulotte D, éditeurs. Virus de l'hépatite C. Paris, France : Elsevier ; 2003. 190p.
46. Antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C : stratégie thérapeutique (Sofosbuvir/ daclatasvir/ siméprévir/ association fixe de sofosbuvir et...) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2728866/fr/antiviraux-d-action-directe-dans-le-traitement-de-l-hepatite-c-strategie-therapeutique-sofosbuvir/-daclatasvir/-simeprevir/-association-fixe-de-sofosbuvir-et
47. Revue Medicale Suisse [En ligne]. Les tests non invasifs de fibrose vont-ils remplacer la biopsie hépatique ? [cité le 25 sept 2021]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-347/les-tests-non-invasifs-de-fibrose-vont-ils-remplacer-la-biopsie-hepatique>
48. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Résumé des caractéristiques du produit, Ribavirine 400 mg, comprimé pelliculé. [Internet]. [cité le 25 sept 2021]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0298064.htm>
49. Boyer N, Marcellin P. Traitement de l'hépatite C. Med Sci (Paris) [Internet]. 1 mars 2002 [cité 25 sept 2021];18(3):343-52. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2002/03/medsci2002183p343/medsci2002183p343.html>
50. Gournay J, Richou C. Traitement de l'hépatite chronique C : effets secondaires, tolérance et qualité de vie. Elsevier. 29 février 2008

51. Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911891/fr/hepatite-c-prise-en-charge-simplifiee-chez-l-adulte
52. La révolution passe (Enfin) par l'officine [Internet]. Le Pharmacien de France - Magazine. 2018 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/la-revolution-passe-enfin-par-lofficine>
53. Premier bilan hépatique - PDF Free Download [cité le 25 sept 2021]. Disponible: <https://docplayer.fr/22665394-Premier-bilan-hepatique.html>
54. Quelles sont les causes de l'hépatite C ? [Internet]. VIDAL. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/hepatite-c/causes.html>
55. Ordre National des Pharmaciens. Développer la prévention en France [Internet]. Octobre 2018. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429902/2024818/version/1/fichier/synthese-developper-la-prevention-en-france.pdf>
56. MT par. L'hôpital de Perpignan veut éradiquer l'Hépatite C grâce au dépistage en pharmacie [Internet]. MADE IN PERPIGNAN. 2019 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://madeinperpignan.com/lhopital-de-perpignan-veut-eradiquer-lhepatite-c-grace-au-depistage-en-pharmacie/>
57. Du bruit contre l'hépatite c [Internet]. Addiction Agency. 2018 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.addiction-agency.com/fr/projets/afef-du-bruit-contre-lhepatite-c/>
58. Sur le chemin de l'élimination de l'hépatite C en France [Internet]. VIDAL. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23890-sur-le-chemin-de-l-elimination-de-l-hepatite-c-en-france.html>

59. Traitement de l'hépatite C [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-c/traitement-medical>
60. Tabac, cannabis et foie [Internet]. FMC-HGE. 2007 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2007-lyon/tabac-cannabis-et-foie/>
61. Symposium AFEF/ANRS - Perspectives pour un vaccin contre le VHC [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. 2020 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/symposium-afef-anrs-perspectives-pour-un-vaccin-contre-le-vhc/>
62. Principaux repères sur l'hépatite C [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
63. Hépatite C [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c>
64. Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/rapport_actualisation_strat_aad_2017_avis2_06122017_cteval318.pdf
65. European Medicines Agency. Vosevi [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vosevi-epar-summary-public_fr.pdf
66. Campagne pharmatrod de dépistage du vih et vhc – site de l'urps pharmaciens paca [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.urps-pharmaciens-paca.fr/newsletter-n3-mars-2017-2-2-2-2-3/>
67. Antiviraux d'action directe contre l'hépatite C : extension du remboursement [Internet]. VIDAL. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/actualites/19680-antiviraux-d-action-directe-contre-l-hepatite-c-extension-du-remboursement.html>

68. Diallo F. Développer le dépistage [Internet]. Disponible sur: http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=48914
69. Symposium afef/anrs - prévention/élimination vhc - afef - société française d'hépatologie [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/symposium-afef-anrs-prevention-elimination-vhc/>
70. Accueil [Internet]. Guide Thérapeutique VIH/VHC. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.guidetherapeutiquevih.com/>
71. Actions Traitements lance l'application « AT MedInfo » pour vérifier les interactions médicamenteuses... et a besoin de testeurs ! [Internet]. Actions Traitements, association de patients VIH et co-infections. 2018 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.actions-traitements.org/actions-traitements-lance-lapplication-at-medinfo-pour-verifier-les-interactions-medicamenteuses-et-a-besoin-de-testeurs/>
72. Liverpool hep interactions [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.hep-druginteractions.org/>
73. EDP sciences. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectés par le virus de l'hépatite C [Internet]. 2016. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf
74. Dessauce C, Semenzato L, Rachas A, Barthélémy P, Lavin L, Comboroure C, et al. Les antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur quatre ans de prise en charge par l'assurance maladie (janvier 2014 – décembre 2017). Bull Épidémiol Hebd. 2019;(24-25):502-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/24-25/2019_24-25_5.html
75. Comité interministériel pour la santé. Priorité prévention [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece->

jointe/2018/03/dossier_de_presse_-
_priorite_prevention_rester_en_bonne_sante_tout_au_long_de_sa_vie.pdf

76. AFEF société française d'hépatologie. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/RecommandationsAFEFMars2017.pdf>
77. Bourlière M. Élimination de l'hépatite C en 2025 : mythe ou réalité. Février 2020; Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/02/newsletter-AFEF-Fevrier-2020-M.-Bourliere.pdf>
78. Rémy A-J. Tabac, cannabis et foie : un trio explosif [Internet]. 2017. Disponible sur: https://reseauhepatitec.be/wp/wp-content/uploads/2017/03/2017_article-hcv_tabac_cana.pdf
79. Sortez l'hépatite C du silence. Faites-vous dépister ! [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://dubruitcontrelhepatitec.com>

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE – THESE D'EXERCICE

Nom et Prénom de l'étudiant : **GOBE Anaëlle** INE : **0506002874Z**

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 21 03 2022 à 18 h.00. Amphithéâtre ou salle : visio

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : **DINE**

Prénom : **Thierry**

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 4/1/22

Signature: 



Avis du président du jury

Nom : **GRESSIER**

Prénom : **Bernard**

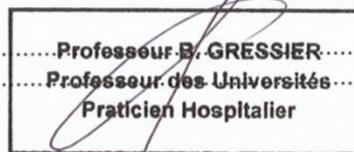
Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 06/01/2022

Signature: 



Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 21/01/2022

Le Doyen

D. ALLORGE



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021 / 2022

Nom : Gobe
Prénom : Anaëlle

Titre de la thèse : La prise en charge de l'hépatite C et rôle du pharmacien d'officine

Mots-clés : Hépatite C — Virus — Transmission — Infection — Diagnostic — Traitement — Antiviraux à action directe — Dépistage — Prévention — Suivi — Pharmacien d'officine — Conseils

Résumé :

Depuis plus de trente ans, le virus de l'hépatite C fait l'objet de recherches continues. Après plusieurs années maintenant, et grâce aux antiviraux à action directe alliant grande efficacité, bonne tolérance et faible durée de traitement, il est possible de guérir totalement de cette hépatite. Le plan *Priorité Prévention* prévoit une éradication du virus en 2025 en France. Afin d'atteindre cet objectif, il convient de faciliter l'accès aux soins, améliorer les mesures de prévention des infections, de dépister les populations cibles voire toute la population comme le suggère l'AFEF. Le pharmacien d'officine occupe déjà une place primordiale dans la délivrance de ces nouveaux traitements innovants depuis qu'ils sont sortis de la réserve hospitalière. En plus de son rôle bien défini dans la prévention, il serait logique de retrouver le pharmacien dans un rôle de dépistage. Ce n'est pourtant toujours pas d'actualité malgré les deux expérimentations concluantes faites en novembre 2018 dans les Bouches du Rhône et en septembre 2019 dans l'Aude et les Pyrénées Orientales. La stratégie nationale de dépistage se doit d'être revue si la France espère voir l'éradication de ce virus d'ici 2025.

Membres du jury :

Directeur et conseiller de thèse : Monsieur DINE Thierry, Praticien Hospitalier (CH Loos-Haubourdin) et Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille

Président de thèse : Monsieur GRESSIER Bernard, Praticien Hospitalier (CH Armentières) et Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Madame TINEZ Claire, Pharmacien biologiste (CH Valenciennes)