

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS  
UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2022

N° 26

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

Par  
FAUSTINE PASCAL-MOGAS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07 JUIN 2022

**PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE C À L'OFFICINE  
DU DÉPISTAGE À LA GUÉRISON**

JURY

Président :

Pr Lanotte Philippe, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Tours - TOURS

Membres :

Pr Barin Francis, Professeur émérite, Faculté de Pharmacie de Tours - TOURS

Mme Fièvre Clémentine, Pharmacien, Pharmacie des Tourettes - TOURS

**ANNEE : 2021 - 2022**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

**ENSEIGNANTS**

**12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

**7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

**2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

**37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

Mise à jour du 01/09/2021

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

## 2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

## 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

## 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

## 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

## 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## SERMENT DE GALIEN

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

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

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

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

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

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 07/06/2022

L'étudiant

Mme PASCAL-MOGAS Faustine

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

## REMERCIEMENTS

---

En premier lieu, j'aimerais sincèrement remercier le Professeur Philippe LANOTTE, le Professeur Francis BARIN et le Docteur Clémentine FIÈVRE, pour le temps précieux consacré à l'évaluation de mon travail.

Merci au Professeur Philippe LANOTTE d'avoir accepté de présider mon jury. Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à mon travail.

Au Professeur Francis BARIN, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je tiens à vous remercier pour votre patience, votre incroyable disponibilité et votre gentillesse.

A Clémentine FIÈVRE, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je te remercie également pour tous tes conseils à l'officine, ils me sont précieux et m'aident à évoluer en tant que pharmacien.

A Mathieu FERRASSON, un grand merci pour m'avoir accompagné durant mes stages. J'apprends beaucoup à vos côtés et je suis heureuse de pouvoir continuer à le faire.

Mr DOUDET, merci de m'avoir redonné goût à la pharmacie d'officine et de m'avoir épaulée durant mes stages dans votre officine.

A Lucille, ma voisine de concours, ma binôme de TP, et tellement plus. Merci pour tout.

A Sullivan, merci pour ton accueil chaleureux durant mon premier stage à la pharmacie des Tourettes. Sans plaisanterie, pas besoin de grandes phrases, juste merci.

Merci aux membres du groupe Objectif Top Thèse : Elise, Eloïse, Arthur B et Gaya. Un jour nous serons tous docteur.

A tous mes copains de la fac : Lucille, Eloïse, Marie, Cécile, Arthur P, Gaya, Kathleen, Andréa, Maxime, Laura, Elise. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et pour votre soutien sans faille. Je suis chanceuse de vous avoir comme amis.

A Léa et Lisa, mes copines de PACES, on a commencé cette aventure ensemble et vous l'avez rendue belle malgré les difficultés. Merci d'être toujours là.

A mes parents, pour m'avoir soutenue et encouragée durant toutes ces années d'études, pour m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions, pour m'avoir encouragée et supportée dans les moments de stress ou de doutes, pour avoir toujours cru en moi.

A mon frère Léopold, cimer.

A Philippe, pour partager la vie avec moi, pour ton soutien au quotidien. Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes. A nos projets ensemble.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	5
TABLE DES MATIÈRES .....	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	11
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLEAUX .....	15
INTRODUCTION .....	16
PARTIE I – L’HÉPATITE C .....	17
I - Historique .....	17
II - Généralité sur le virus de l’hépatite C.....	17
1 - Le virus de l’hépatite C (figure 1) .....	17
2 - Génome et protéines .....	18
3 - Cycle de multiplication (figure 3) .....	20
4 - Variabilité du génome .....	22
III - Épidémiologie.....	23
1 - Mondiale .....	23
2 - En France .....	23
IV - Modes de contamination et facteurs de risque de transmission.....	23
1 - Transmission nosocomiale et iatrogène .....	23
2 - Transmission chez les usagers de drogues.....	24
3 - Accident d’exposition au sang (AES) .....	24
4 - Transmission via les tatouages et piercing .....	24
5 - Transmission sexuelle .....	24
6 - Transmission mère-enfant .....	24
V - L’hépatite C : évolution .....	25
1 - Infection aiguë résolutive ou transitoire (figure 6) .....	26
2 - Infection chronique (figure 7) .....	27
a - Hépatite C chronique avec transaminases normales.....	28
b - Hépatite C chronique minime .....	29
c - Hépatite C chronique modérée à sévère.....	29

3 - Cirrhose .....	30
4 - Carcinome hépatocellulaire (CHC) .....	31
5 - Manifestations extra-hépatiques.....	31
VI - Dépistage et diagnostic.....	31
1 - Tests virologiques de diagnostic à l'hépatite C .....	31
a - Test ELISA .....	32
b - PCR quantitative.....	32
c - TROD .....	33
2 - Diagnostic de l'hépatite C .....	35
3 - Bilan d'hépatite C chronique.....	36
a - Recherche de comorbidités.....	36
b - Bilan biologique.....	36
c - Bilan hépatique.....	36
4 - Dépistage.....	38
VII - Co-infection VHC-VIH .....	39
PARTIE II – LES TRAITEMENTS .....	40
I - Introduction (figure 13).....	40
II - Objectifs des traitements .....	41
III - Les traitements avant 2015.....	41
1 - Les interférons.....	41
a. Les interférons standards.....	41
b. Les peginterférons (figure 14) .....	42
c. Inconvénients .....	43
2 - La Ribavirine .....	44
3 - Les inhibiteurs de protéase NS3/4A.....	45
IV - Les antiviraux d'action directe : une révolution (figure 15 et 16) .....	46
1 - Les inhibiteurs de protéase NS3/4A.....	47
a. Le siméprévir (figure 17) .....	47
b. Paritaprévir (figure 18) .....	49
c. Grazoprévir (figure 19) .....	50



d. Glécaprèvir (figure 20).....	52
e. Voxilaprèvir (figure 21).....	53
2 - Les inhibiteurs de NS5A.....	54
a. Daclatasvir (figure 22) .....	55
b. Lédipasvir (figure 23).....	57
c. Ombitasvir (figure 24) .....	57
d. Elbasvir (figure 25).....	58
e. Velpatasvir (figure 26) .....	59
f. Pibrentasvir (figure 27).....	59
3 - Les inhibiteurs de polymérase NS5B .....	60
a. Sofosbuvir (figure 28) .....	60
b. Dasabuvir (figure 29) .....	64
4 - Tableaux récapitulatifs .....	66
V - Les parcours de soins .....	67
1 - Parcours simplifié .....	67
a. Objectifs.....	67
b. Bilan initial (figure 30) .....	67
c. Traitements et suivi (figure 31) .....	68
2 - Parcours spécialisé .....	69
a. Bilan initial .....	69
b. Stratégie thérapeutique .....	69
c. Suivi pendant le traitement.....	70
d. Suivi virologique après le traitement .....	70
e. Suivi de la maladie hépatique après le traitement .....	70
f. Cas particuliers .....	71
3 - Algorithme de prise en charge de l'hépatite C (figure 20).....	72
PARTIE III – PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE C À L'OFFICINE .....	73
I - Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de l'hépatite C.....	73
1 - Les gestes qui protègent .....	73
2 - Orienter vers les structures médico-sociales spécialisées.....	73

3 - Réduction des risques chez les usagers de drogues .....	74
a. Matériel d'injection stérile .....	74
b. Salle de consommation à moindre risque (SCMR).....	75
c. Traitement de substitution aux opiacés (TSO) .....	75
II - Rôle du pharmacien dans le dépistage de l'hépatite C .....	78
1 - Le rôle du pharmacien.....	78
2 - Campagne de dépistage en pharmacie .....	79
a. Pharmatrod .....	79
b. Depist'C pharma .....	79
III - Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement au cours du traitement .....	80
1 - Gestion des effets indésirables .....	80
a. Asthénie.....	80
b. Céphalées .....	81
c. Nausées .....	81
d. Diarrhées .....	81
e. Prurit.....	82
2 - Interactions médicamenteuses .....	82
a. Maviret® .....	82
b. Epclusa® .....	84
3 - Conseils aux patients.....	87
a. Observance.....	87
b. En cas d'oubli.....	87
c. En cas de vomissement .....	87
d. Automédication .....	87
e. Alcool .....	88
f. Recontamination .....	88
IV - Impact de la COVID sur la prise en charge de l'hépatite C .....	89
CONCLUSION .....	90
BIBLIOGRAPHIES .....	92

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

AAD : Antiviraux à Action Directe  
AES : Accident d'Exposition au Sang  
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
ALAT : Alanine Aminotransférase  
ASAT: Aspartate Aminotransférase  
CH : Centre Hospitalier  
CHC : Carcinome Hépatocellulaire  
CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie  
CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues  
CYP : Cytochrome P450  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay  
FSPF : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France  
GGT : gammaglutamyl-transférases  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IFN : Interféron  
IgG : Immunoglobulines G  
IV : Intraveineuse  
LDL : Low Density Lipoprotein  
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale  
LVP : Lipo-Viro Particule  
NFS : Numération Formule Sanguine  
PCR : Polymerase Chain Reaction  
PES : Programme d'Echange de Seringue  
pegIFN- $\alpha$  : Interféron pégylé- $\alpha$   
P-gp : P-glycoprotein  
RBV : Ribavirine  
RVS : Réponse Virologique Soutenue  
SCMR : Salle de Consommation à Moindre Risque  
SNC : Système Nerveux Central  
TROD : Test Rapide à Orientation Diagnostique  
TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés  
UD : Usager de Drogue  
UGT : UDP glucuronosyltransferase  
USPO : Union de Syndicats de Pharmaciens d'Officine  
VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 Virus de l'hépatite C : structure du modèle.(6).....	17
Figure 2 Virus de l'hépatite C : organisation du génome (8) .....	19
Figure 3 Cycle de multiplication du virus de l'hépatite C (9) .....	20
Figure 4 Prévalence relative de chaque génotype du VHC par région (11) .....	22
Figure 5 Modes d'évolution de l'infection au Virus de l'Hépatite C (21) .....	25
Figure 6 Cinétique des marqueurs d'infection par le VHC au cours de l'infection aiguë(23) ..	27
Figure 7 Cinétique des marqueurs d'infection par le VHC au cours de l'infection chronique (23) .....	28
Figure 8 Fonctionnement de l'Oraquick® (34) .....	33
Figure 9 Lecture des TROD (34).....	34
Figure 10 Interprétation des résultats du Fibrotest® (38) .....	37
Figure 11 Interprétation des résultats du Fibromètre®(38).....	37
Figure 12 Interprétation des résultats du test Fibroscan® (38) .....	38
Figure 13 Taux de réponse virologique soutenue obtenue selon les traitements entre 1989 et 2017 .....	41
Figure 14 Pharmacocinétique de l'IFN standard vs PegIFN (46) .....	43
Figure 15 Les AAD depuis 2014 d'après le point de repère n°52 de l'assurance maladie (56) .....	46
Figure 16 Cibles des AAD .....	47
Figure 17 Représentation de la structure chimique du Siméprévir d'après Pubchem (57).....	47
Figure 18 Représentation de la structure chimique du Paritaprévir d'après Pubchem(62) ....	49
Figure 19 Représentation de la structure chimique du Grazoprévir d'après Pubchem (68) ...	50
Figure 20 Représentation de la structure chimique du Glécaprévir d'après PubChem (73) ...	52
Figure 21 Représentation de la structure chimique du Voxilaprévir d'après Pubchem (79)...	53
Figure 22 Représentation de la structure chimique du Daclatasvir d'après PubChem (83)....	55
Figure 23 Représentation de la structure chimique du Lédipasvir selon PubChem (87) .....	57
Figure 24 Représentation de la structure chimique de l'Ombitasvir d'après PubChem (89) ..	58
Figure 25 Représentation de la structure chimique de l'Elbasvir d'après PubChem (91) .....	58
Figure 26 Représentation de la structure chimique du Velpatasvir d'après PubChem (92) ...	59
Figure 27 Représentation de la structure chimique du Pibrentasvir d'après PubChem (94) ..	59
Figure 28 Représentation de la structure chimique du Sofosbuvir selon PubChem (95).....	60
Figure 29 Représentation de la structure chimique du Dasabuvir d'après PubChem (105) ...	64
Figure 30 Critères d'éligibilité au parcours simplifié selon l'AFEF (77) .....	68
Figure 31 Traitements et suivi du parcours simplifié d'après l'AFEF (77) .....	68
Figure 32 Algorithme de prise en charge de l'hépatite C d'après l'AFEF (77).....	72
Figure 33 Kit d'auto-injection Stéribox 2® .....	74

Figure 34 Courbes d'incidence cumulée des réinfections, selon les antécédents d'utilisation de drogues injectables (137) .....	88
--	----

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau I : Fonctions des différentes protéines structurales et non structurales du VHC .....	19
Tableau II Comparatif des TROD ayant obtenu le marquage CE .....	35
Tableau III Efficacité de la trithérapie peginterféron + ribavirine + siméprévir selon la HAS (60) .....	48
Tableau IV Médicament(s) co-administré(s) recommandé(s) et durée de traitement pour VIEKIRAX® en fonction de la population de patients selon la HAS (65) .....	50
Tableau V Traitement par ZEPATIER recommandé chez les patients atteints d'une hépatite C chronique selon la HAS (70) .....	51
Tableau VI Durée de traitement par MAVIRET® selon la HAS (76) .....	53
Tableau VII Médicaments co-administrés et durée de traitement recommandés pour le traitement combiné avec DAKLINZA d'après la HAS (85) .....	56
Tableau VIII Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec Sovaldi® selon la HAS (97) .....	61
Tableau IX Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandés pour le traitement avec Harvoni® selon la HAS (99) .....	62
Tableau X Traitement recommandé et durée pour les adultes quel que soit le génotype du VHC par Epclusa® selon la HAS (101) .....	63
Tableau XI Durées du traitement recommandées pour VOSEVI pour tous les génotypes du VHC selon la HAS (103) .....	63
Tableau XII Médicament(s) co-administré(s) recommandé(s) et durée de traitement pour EXVIERA® en fonction de la population de patients selon la HAS (65) .....	64
Tableau XIII Prise en charge des cas particuliers du VHC d'après l'AFEF (77) .....	71
Tableau XIV Caractéristiques spécifiques des TSO selon la HAS (118) .....	76
Tableau XV Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes avec Maviret® (134) .....	83
Tableau XVI Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes avec Epclusa® (135) .....	85

## INTRODUCTION

---

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été identifié en 1989 par l'équipe de Michael Houghton, récipiendaire du prix Nobel de Médecine en 2020 pour cette découverte en association avec Harvey Alter et Charles Rice. Le VHC est responsable de 50 à 90% des cas d'hépatite chronique causant des fibroses et pouvant évoluer vers une cirrhose voire un carcinome hépatocellulaire (CHC). On estime qu'il y a 58 millions d'individus atteints d'hépatite C chronique dans le monde et 290 000 personnes en sont mortes en 2019. (1)

Pendant de nombreuses années, les difficultés d'évaluation de la fibrose, les effets indésirables et le manque d'efficacité des traitements ont fait que beaucoup de patients n'ont pas été traités ou ont abandonné le traitement. Fort heureusement, les progrès de la chimiothérapie antivirale de la dernière décennie ont contribué à une amélioration considérable des traitements de l'hépatite C. Le taux de réponse virologique soutenu (RVS), c'est-à-dire que de guérison de l'infection virale, est ainsi passé de 6% avec les premiers interférons dans les années 90 à 90-100% avec les thérapies pangénotypiques développées à partir de 2014.

Sous l'impulsion de l'OMS, et avec les nouvelles avancées tant pour le diagnostic et le dépistage que pour les traitements, la France s'est fixée comme objectif d'éradiquer le VHC pour 2025 (2030 dans le monde selon l'OMS). (2)

Un des enjeux majeurs pour la réussite de l'éradication de l'hépatite C est l'implication des acteurs de soin dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C.

Le pharmacien d'officine qui n'avait alors qu'un petit rôle dans la prise en charge de l'hépatite C se retrouve impliqué, notamment grâce à l'accessibilité des nouveaux traitements dans les pharmacies de ville et par la mise en place de tests simples de dépistage que sont les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD).



## PARTIE I – L'HÉPATITE C

### I -Historique

L'existence d'hépatites virales non-A et non-B n'a été reconnue qu'en 1975 face à des patients présentant les signes cliniques d'hépatite mais n'ayant aucun marqueur d'infection par ces deux virus. Le VHC a été découvert en 1989 par l'équipe de Michael Houghton (3). Il a rapidement été identifié comme étant la principale cause des hépatites non-A et non-B transmises par voie parentérale. Dès 1990, le dépistage systématique des anticorps anti-VHC était mis en place sur les dons du sang (4).

### II -Généralité sur le virus de l'hépatite C

#### 1 -Le virus de l'hépatite C (figure 1)

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre des *Hepacivirus*. C'est un virus enveloppé à ARN. Il mesure de 40 à 100 nm. (5)

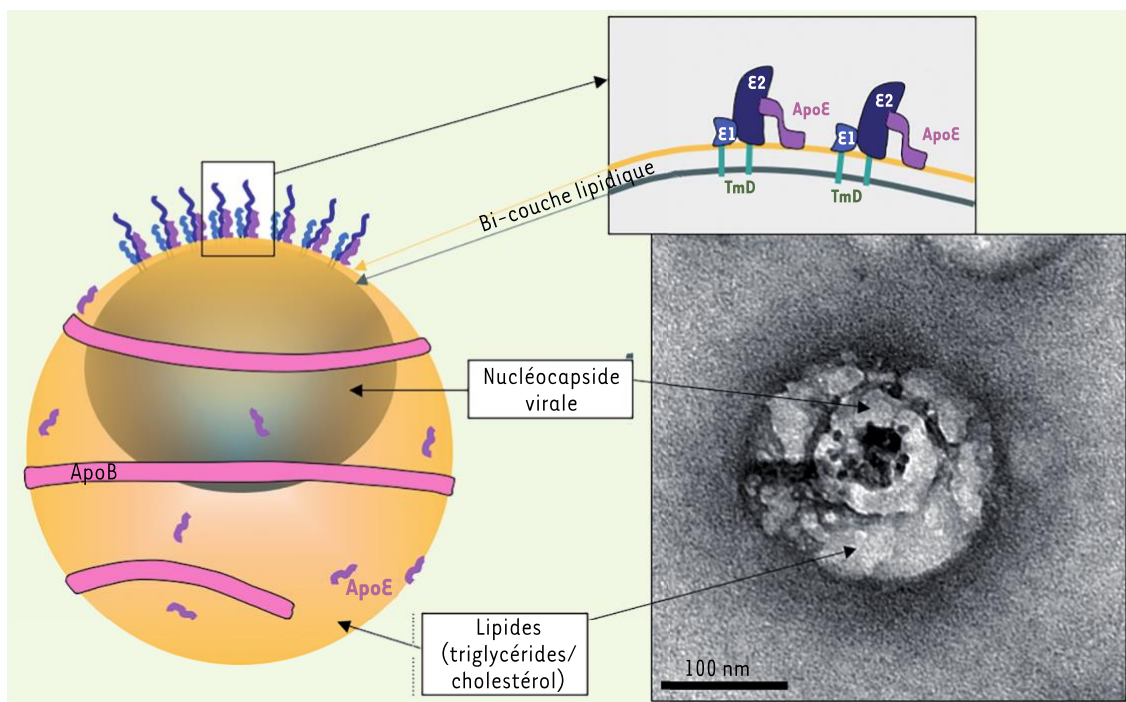


Figure 1 Virus de l'hépatite C : structure du modèle.(6)

Afin d'établir la structure du VHC, l'utilisation du microscope électronique a été plébiscité, ayant fait ses preuves sur les autres virus des hépatites. Mais une caractéristique unique du

VHC, à savoir sa capacité à s'associer avec des composants du métabolisme du cholestérol, va rendre sa visualisation difficile.

En effet le virus s'associe à des composants des lipoprotéines de très faible densité (VLDL : Very Low Density Lipoprotein) : le triacylglycérol, le cholestérol, les apolipoprotéines E, B et C1. On parle de lipo-viro particule (LVP).

Ainsi le virus est composé d'une enveloppe constituée d'une couche lipidique de taille variable (triacylglycérol/cholestérol), avec seulement une fraction de la surface contenant des glycoprotéines virales E1 et E2.

A l'intérieur on retrouve une nucléocapside formée de protéine C et contenant le génome du virus. Elle est systématiquement décentrée, à proximité immédiate de la couche de lipide de l'enveloppe. Les lipides qui l'entourent forment une bicouche lipidique avec ceux de l'enveloppe.

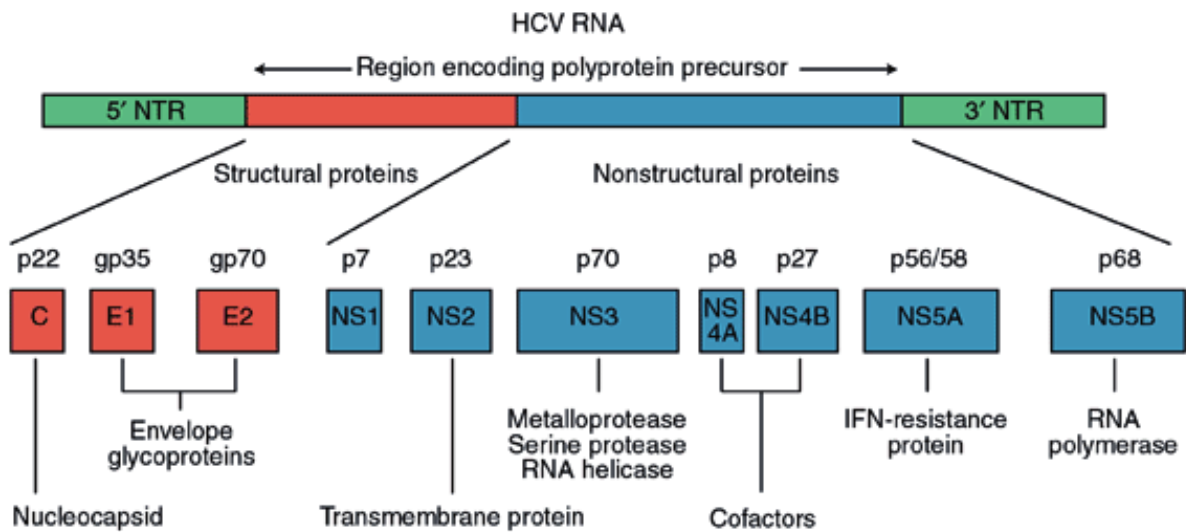
Ce virus est donc organisé de manière asymétrique avec une taille variable selon les individus et chez un même individu selon l'ingestion d'un repas riche en lipide (augmentation de la taille du virus). (6)

## **2 -Génome et protéines**

C'est un virus qui a pour particularité d'avoir une grande diversité génétique. En effet on identifie 6 génotypes majeurs, dont certains ne sont présents que dans certaines régions du monde. (7)

Le génome du VHC est constitué d'un simple brin d'ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, d'une taille de 9 600 nucléotides environ (figure 2). Un ARN de polarité positive signifie qu'il sera directement traduit en ARN messager (ARNm).

**b Proteins encoded by the HCV genome**



**Hepatitis C virus (HCV): model structure and genome organisation**

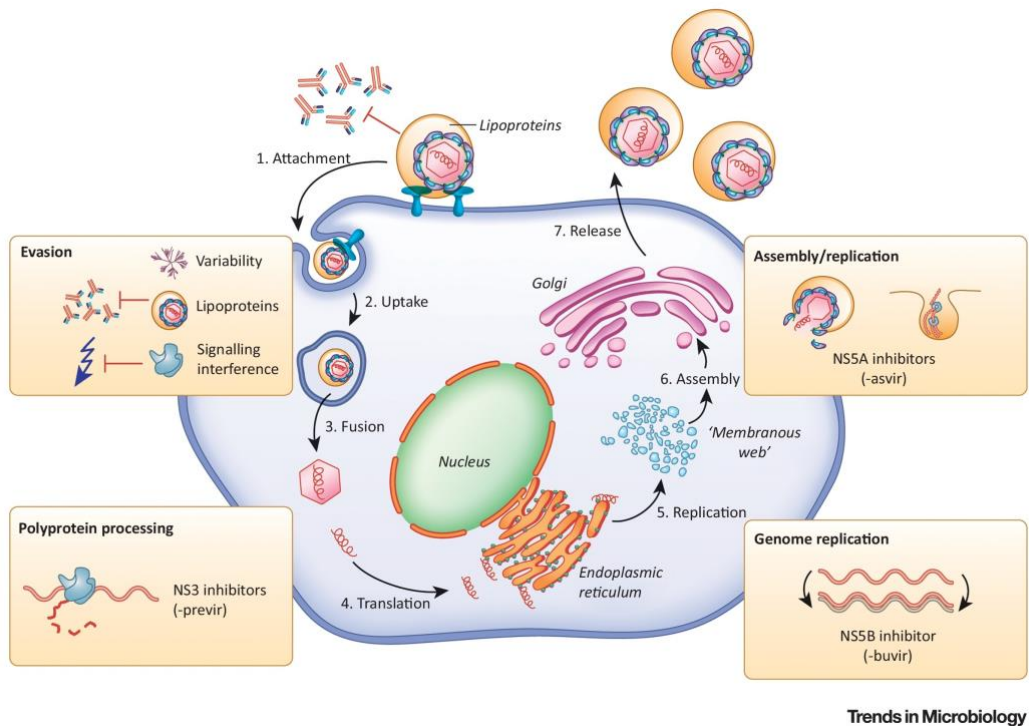
Expert Reviews in Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press

*Figure 2 Virus de l'hépatite C : organisation du génome (8)*

*Tableau I : Fonctions des différentes protéines structurales et non structurales du VHC*

PROTEINES	FONCTIONS	
C	Protéine de capsid : formation de la capsid virale.	Structurale
E1 et E2	Glycoprotéines d'enveloppe : rôle majeur dans le processus d'entrée du VHC	Structurale
p7	Rôle dans l'entrée et l'assemblage des nouvelles particules virales.	Non structurale
NS2	Autoprotéase	Non structurale
NS3	Protéase et hélicase	Non structurale
NS4A	Cofacteur de NS3 nécessaire à l'activité protéasique de NS3	Non structurale
NS4B	Rôle dans la réplication du génome viral	Non structurale
NS5A	Rôle dans la réplication du génome viral	Non structurale
NS5B	ARN polymérase ARN-dépendante. Élongation des ARN viraux	Non structurale

### 3 -Cycle de multiplication (figure 3)



*Figure 3 Cycle de multiplication du virus de l'hépatite C (9)*

La compréhension des mécanismes d'action des différents traitements ainsi que celle de la pathogénicité du virus passent par l'identification des étapes clés du cycle viral. Cependant, si des progrès importants ont été obtenus au cours des deux dernières décennies, ces mécanismes ne sont pas totalement élucidés du fait de leur complexité.

Le cycle de multiplication du VHC se déroule exclusivement dans le cytoplasme des hépatocytes.

La première étape du cycle de réplication est l'entrée du virus dans la cellule. Elle se fait via les glycoprotéines de surface E1 et E2 qui interagissent avec la membrane des hépatocytes. Cette interaction se fait successivement avec différents facteurs cellulaires : le récepteur aux LDL, la tétraspanine CD81, les deux protéines des jonctions serrées (claudine et occludine) et le récepteur SR-B1.

Le virus pénètre ensuite dans la cellule par un mécanisme d'endocytose, dans des vésicules à clathrine. Les vésicules fusionnent ensuite avec les endosomes précoces. La membrane du virus fusionne avec la membrane de l'endosome, ce qui conduit au relargage de la nucléocapside dans le cytoplasme permettant la libération de l'ARN viral.

L'ARN viral servira à la fois d'ARNm pour la synthèse des protéines et de matrice pour la réplication du génome.

Il est reconnu par les ribosomes et traduit tout d'abord en une polyprotéine d'environ 3 000 acides aminés, puis celle-ci sera clivée par des protéases cellulaires et virales (NS3/4A) en dix protéines matures structurales (C, E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B).

La réplication de l'ARN viral s'effectue dans un complexe de réplication formé par :

- des membranes du réticulum endoplasmique,
- les protéines virales non structurales : NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B
- des protéines cellulaires.

Dans un premier temps un ARN simple brin de polarité négative est synthétisé, à partir de ce brin d'ARN (-) il y a la synthèse de nombreux brins d'ARN de polarité positive qui correspondent à de l'ARN génomique viral. Ces nouveaux ARN servent alors soit de matrice pour la traduction et la réplication du génome ou alors sont encapsidés pour former de nouvelles particules virales.

L'encapsidation commence lorsqu'il y a une accumulation des protéines structurales et d'ARN viral dans le cytosol. C'est le niveau de phosphorylation de la protéine NS5A qui régule l'équilibre entre l'encapsidation de l'ARN et sa réplication.

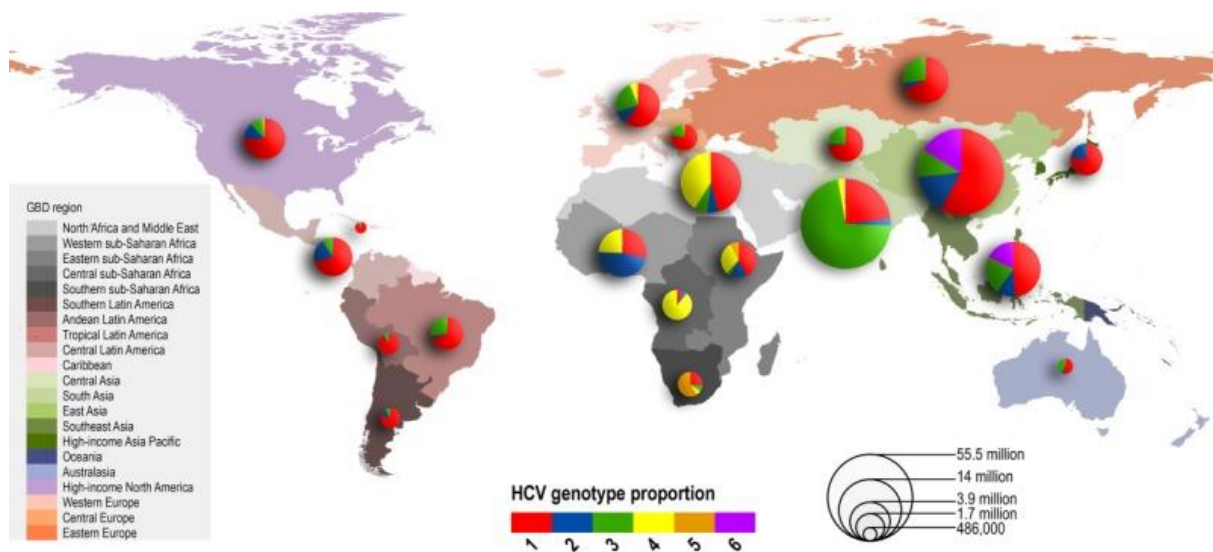
L'assemblage et la libération des particules virales sont étroitement liés au métabolisme des VLDL et notamment aux gouttelettes lipidiques présentes dans le cytosol. Elles sont normalement réparties de manière homogène dans le cytosol mais le virus modifie totalement leur répartition, on les retrouve alors concentrées autour du noyau.

La protéine C qui constitue la capsid interagit avec les gouttelettes lipidiques en se liant à celles-ci. Ensuite l'association des deux entoure l'ARN ; le virion se retrouve alors dans une gouttelette lipidique qui acquiert ensuite les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 et des apolipoprotéines d'origine cellulaire.

Après un passage par l'appareil de Golgi les virons sont exocytés et pourront infecter de nouveaux hépatocytes. (10)

#### 4 -Variabilité du génome

La polymérase NS5B commet spontanément de nombreuses erreurs lors de la réplication de l'ARN. La majorité des mutations sont létales et ne permettent pas la production de virus capable d'infecter les cellules. Les erreurs dans le génome viral s'accumulent au fil des cycles de multiplication successifs et se transmettent à la descendance, elles lui octroient des avantages ou des désavantages. C'est cette évolution sur le long terme qui explique l'émergence de génotypes et de sous-types de virus selon les mutations sélectionnées au cours du temps. On retrouve 6 génotypes majeurs du VHC de 1 à 6 et au sein de chaque génotype, on retrouve un nombre variable de sous types.



*Figure 4 Prévalence relative de chaque génotype du VHC par région (11)*

Ces variants du virus sont répartis géographiquement et au sein de certains types de population (figure 4). Par exemple en France le génotype 1 (57,7%) est majoritaire notamment les sous types 1b (27,7%) et 1a (18,5%), puis on retrouve le génotype 3 (21%), le génotype 2 (9,4%), le génotype 4 (9%), le génotype 5 (2,7%), et le 6 (0,2%). (12)

Il est important d'identifier le génotype du VHC par lequel le patient est infecté car il influence le choix du traitement et sa durée. Cependant l'arrivée sur le marché de traitements antiviraux pangénotypiques a permis ces dernières années de simplifier la prise en charge quel que soit le génotype du virus. (5)

### **III -Épidémiologie**

#### **1 -Mondiale**

A l'échelle mondiale, on estime en 2020 que 58 millions de personnes sont porteuses chroniques du VHC (13), et environ 290 000 individus sont décédés en 2019 des conséquences de l'infection. (14)

Le VHC est présent partout dans le monde avec une prévalence plus importante en Afrique subsaharienne, en Asie, en Amérique du Sud et au Moyen Orient. Il existe essentiellement une seule zone endémique de l'hépatite C : l'Égypte avec une prévalence de 9%. (5)

#### **2 -En France**

En France on trouve 133 400 personnes ayant une infection chronique à l'hépatite C en 2016, soit une prévalence de 0,30%. (15) Cette prévalence est augmentée dans les populations exposées comme les usagers de drogues (UD) injectables, en effet environ 40 % d'entre eux sont porteurs chroniques en France et 70% dans le monde. (16)

### **IV -Modes de contamination et facteurs de risque de transmission**

Le VHC se transmet essentiellement par contact sanguin direct ou indirect.

#### **1 - Transmission nosocomiale et iatrogène**

Historiquement le virus s'est propagé de façon importante par transmission nosocomiale dans les pays industrialisés, notamment par le biais des transfusions sanguines, dialyses, certains actes endoscopiques etc... Mais la découverte du virus de l'hépatite C à partir de 1989 a permis d'écarter ce risque dans la plupart des pays grâce à la mise en place des règles d'asepsie et le dépistage systématique des dons de sang à partir 1992 en France. (17)

Des études menées sur le continent africain ont permis également d'identifier le rôle des injections de traitements anti-infectieux (antibiotiques, antiparasitaires) dans la transmission du VHC dès le milieu du 20<sup>ème</sup> siècle lorsque les conditions d'asepsie ou l'utilisation de matériel d'injection à usage unique étaient peu respectées ou peu répandues (18)

## **2 - Transmission chez les usagers de drogues**

Aujourd'hui la principale voie de contamination semble se faire par le partage de matériel entre UD. On peut tout autant se contaminer par voie veineuse que par voie nasale. Tout le matériel utilisé (seringues, pailles, compresses, cuillères...) peut être vecteur du VHC. Environ 40% des UD par voie injectable seraient porteurs du VHC en France. (16)

## **3 - Accident d'exposition au sang (AES)**

Le risque concerne surtout le personnel de santé en cas de piqûres ou coupures avec un objet souillé par le sang d'une personne contaminé par le VHC. Le risque de transmission après un AES serait en moyenne entre 0,5 et 3% pour le VHC. (19)

## **4 - Transmission via les tatouages et piercing**

Il existe encore des cas de transmission par réalisation de tatouage ou de piercing avec du matériel non à usage unique, mais ces voies de contamination sont maintenant anecdotiques.

## **5 - Transmission sexuelle**

Le risque de contamination par voie sexuelle est extrêmement faible et limité à des personnes ayant des partenaires multiples et/ou des pratiques sexuelles traumatisantes, notamment chez les personnes co-infectées par le VIH. (19)

## **6 - Transmission mère-enfant**

Le risque de transmission de la mère à l'enfant est rare, il est de l'ordre de 5% et a lieu lors de l'accouchement si la mère a une charge virale élevée. En cas de co-infection avec le VIH le risque est multiplié par 4, il passe alors à 20%, notamment en cas d'absence de traitement efficace contre le VIH. (19)

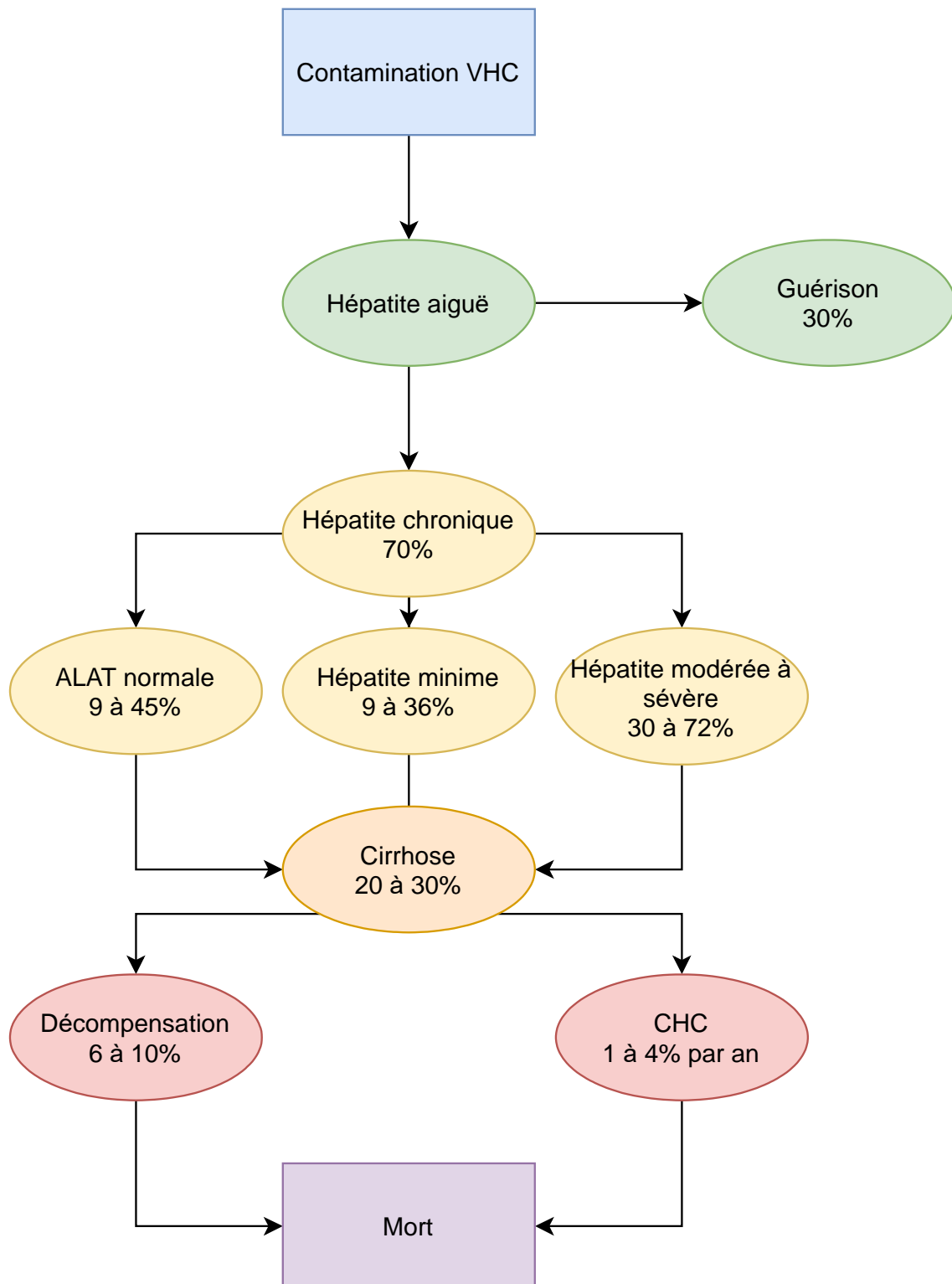
Deux événements ont permis de réduire l'ampleur de l'infection en France :

- La découverte et la compréhension du mode de transmission du virus ont permis de mettre en place les mesures de prévention et de dépistage.
- L'évolution récente des traitements entraîne une diminution de la circulation du virus et donc une diminution de l'incidence de transmission. (20)



## V -L'hépatite C : évolution

L'hépatite C présente différents modes d'évolution (figure 5).



*Figure 5 Modes d'évolution de l'infection au Virus de l'Hépatite C (21)*

## **1 -Infection aiguë résolutive ou transitoire (figure 6)**

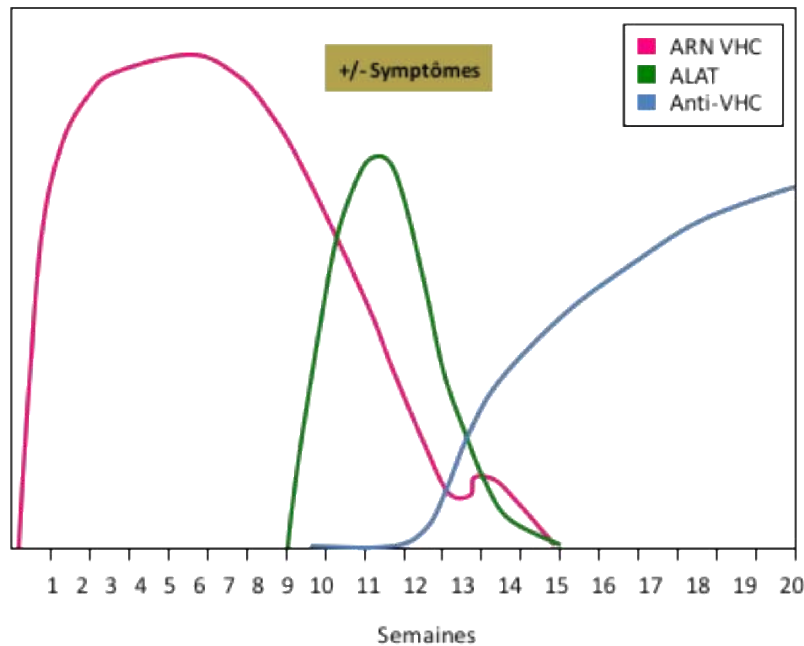
Le VHC est responsable de 10% des cas d'hépatite aiguë en Europe. Elle se développe après une incubation de 4 à 12 semaines. Cette phase aiguë est généralement asymptomatique ou paucisymptomatique et contrairement aux autres hépatites elle ne semble pas être responsable d'hépatite fulminante.

Les principaux symptômes sont des nausées, une perte d'appétit, de la fatigue et des douleurs abdominales. Ils ne sont pas en général d'une sévérité suffisante pour conduire à une consultation médicale.

Le foie est la cible principale du VHC, ce n'est pas tant le virus qui l'altère mais surtout la réponse immunitaire du sujet. Ici les altérations des hépatocytes sont des lésions dégénératives et nécrotiques qui entraînent systématiquement une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) à 200-300UI/L. Certaines fois les valeurs peuvent être supérieures à 1000 UI/L mais elles restent généralement inférieures à la limite supérieure de la normale (10-45UI/L).

L'ARN viral apparaît très tôt après la contamination, une dizaine de jour après. La quantité est maximale au début de la phase aiguë. Il y a alors deux possibilités d'évolution :

- Si la phase aiguë est résolutive, le système immunitaire va éliminer le virus ; l'ARN viral n'est alors plus détecté dans la circulation sanguine et le patient est guéri. Les anticorps anti-VHC apparaissent au moment de la phase aiguë et persistent pendant de nombreuses années, mais ceux-ci ne confèrent pas d'immunité protectrice. Le sujet n'est donc pas protégé d'une ré-infection. Cette résolution de l'infection est retrouvée dans 30% des cas. Les anticorps anti-VHC peuvent finir par ne plus être détectables ; on parle alors de séroréversion. (22)
- Si le système immunitaire ne parvient pas à éliminer le virus, il persiste dans l'organisme et l'infection est dite chronique.



*Figure 6 Cinétique des marqueurs d'infection par le VHC au cours de l'infection aiguë(23)*

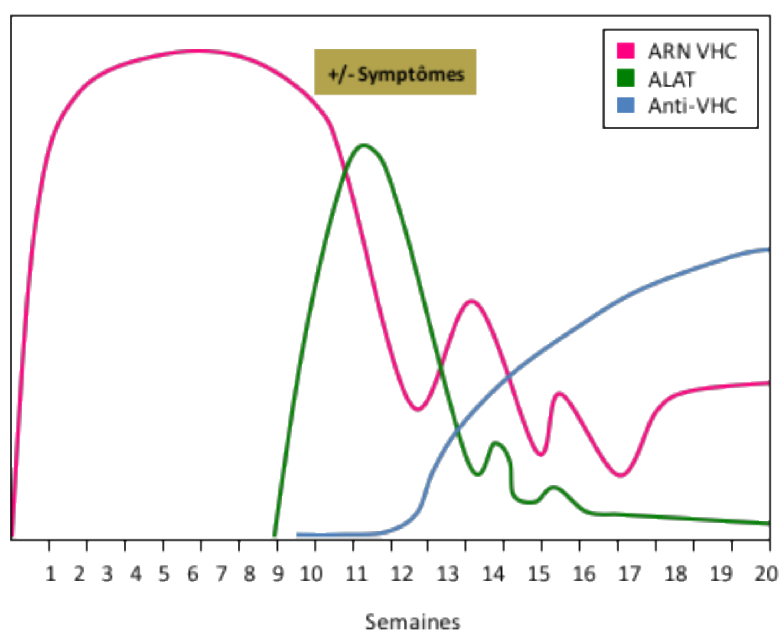
La plupart du temps l'hépatite aiguë passe inaperçue, le diagnostic est rarement fait, et les patients ne se rendent compte de l'infection que longtemps après, lorsque des symptômes plus importants apparaissent avec le passage à la chronicité. (5)

## **2 -Infection chronique (figure 7)**

L'infection persiste chez la majorité des individus (70%). Une infection chronique signifie une persistance et une multiplication du virus au-delà de 6 mois après l'épisode aiguë. Elle entraîne une hépatite chronique.

Le passage à la chronicité est accentué par certains facteurs tels que le sexe masculin, un déficit immunitaire préexistant et l'âge (de manière exponentielle à partir de 55 ans).

Durant des années, le virus progresse silencieusement. L'hépatotoxicité du VHC entraîne une cytolysse essentiellement due à la réponse immunitaire qui détruit les cellules infectées. Les cellules détruites sont remplacées par du tissu cicatriciel fibreux causant à terme une fibrose hépatique.(24) . Il est constaté une réaction inflammatoire qui témoigne de la réponse immunitaire avec élévation du taux sérique des protéines de l'inflammation, notamment de la protéine C. Les anticorps persistent à un taux généralement élevé du fait de la stimulation antigénique continue.



*Figure 7 Cinétique des marqueurs d'infection par le VHC au cours de l'infection chronique (23)*

Il existe trois formes d'hépatite C chronique :

- L'hépatite C chronique avec transaminases normales
- L'hépatite C chronique minime
- L'hépatite C chronique modérée ou sévère

Afin de classer ces différentes formes d'hépatites on utilise le score METAVIR. Il nécessite obligatoirement une biopsie hépatique. Il associe deux lettres : la A et la F.

- La lettre A traduit l'activité de l'hépatite (inflammation et nécrose), elle est échelonnée de 0 à 3.
- La lettre F indique le degré de fibrose et elle est graduée de 0 à 4.

Grade d'activité :	Sade de fibrose :
A0 : sans activité	F0 : absence de fibrose
A1 : activité minime	F1 : Fibrose portale sans septum
A2 : activité modérée	F2 : Fibrose portale et quelques septum
A3 : activité sévère	F3 : Fibrose avec de nombreux septum
	F4 : Cirrhose

#### a -Hépatite C chronique avec transaminases normales

Chez 25% des patients atteints d'une infection chronique par le VHC, la charge virale est détectable mais les transaminases sont normales. Ils sont la plupart du temps asymptomatiques malgré la présence de lésions hépatiques chez 80% d'entre eux.

On retrouve dans ce groupe une majorité de femmes jeunes, alors que les caractéristiques virologiques (génotype, charge virale...) et épidémiologiques (environnement, mode de contamination...) ne sont pas différentes de celles observées dans les autres groupes.

L'évolution à long terme est souvent bénigne, mais il est recommandé malgré tout d'effectuer un dosage des transaminases deux fois par an. (25)

#### *b -Hépatite C chronique minime*

Pour 10 à 40% des formes chroniques, les transaminases sont modérément augmentées et l'ARN viral est détectable. Le score METAVIR se situe entre F0-F1 et A0-A1.

Ce groupe est retrouvé majoritairement chez les femmes et chez les patients jeunes. Il n'y a pas de symptômes spécifiques, seulement des symptômes généraux comme de l'asthénie, des nausées, de l'anorexie, du prurit... et la majorité des patients sont asymptomatiques.

Les biopsies hépatiques pratiquées dans ce groupe montrent des lésions d'activité et une fibrose minime.

L'évolution à long terme de l'hépatite est très lente et le risque de développer une cirrhose reste donc assez faible. Mais à partir d'un certain âge (après de 50 ans), il est possible que les patients développent une forme de la maladie plus évolutive. Il est donc nécessaire d'effectuer une surveillance régulière.

#### *c -Hépatite C chronique modérée à sévère*

Ce groupe ne se distingue pas du groupe précédent par les symptômes, mais par le résultat du score METAVIR à la biopsie hépatique. Ici les patients ont un score entre F2 et F4 pour la fibrose et entre A2 et A3 pour l'activité de l'hépatite. Les atteintes hépatiques sont donc plus sévères.

Toutefois, quelques patients rapportent une asthénie importante et parfois des manifestations extra-hépatiques telles que douleurs articulaires ou musculaires et de l'anxiété. A noter que l'intensité de la fatigue n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie.

Au niveau de la biologie, les transaminases sont plus élevées que dans les groupes précédents.

Dans ce groupe, on retrouve surtout les hommes, les personnes âgées, ceux qui consomment régulièrement de l'alcool ou ayant un déficit immunitaire préexistant. (26)

### 3 -Cirrhose

Face à la destruction des cellules hépatiques par le virus, le foie met en place des mécanismes de cicatrisation par l'intermédiaire de la fibrogénèse : des molécules constructives de la matrice extracellulaire du foie sont synthétisées. Dans un premier temps, ce mécanisme est bénéfique, mais la présence continue du virus entraîne une fibrogénèse pathologique, du tissu fibreux s'accumule et forme un dépôt anormal dans le foie. Il y a une régénération anarchique des cellules sous forme de nodules.

Lorsque la fibrose s'est fortement développée, elle perturbe le fonctionnement du foie, on parle alors de cirrhose. Elle est alors irréversible. Elle se définit par un score METAVIR A3F4. (26)

La cirrhose se traduit par une hypertension portale. En effet la fibrose hépatique forme un bloc intra-hépatique c'est-à-dire un bloc à la circulation portale : le sang ne circule plus correctement dans le foie. La circulation sanguine cherche alors à contourner le foie ce qui entraîne des signes cliniques en amont de cette circulation :

- Des varices œsophagiennes : le sang passe par des vaisseaux qui ne sont pas adaptés à ce débit sanguin, des varices se forment autour de l'estomac et de l'œsophage. Elles peuvent se rompre et entraîner des hémorragies.
- De l'ascite : la pression augmente dans les veines en amont du foie, le liquide sanguin peut passer au travers des parois des petits vaisseaux sanguins et se collecter dans l'abdomen qui va alors se gonfler d'eau.

De plus, le foie ne fabrique plus en quantité suffisantes certaines substances :

- Les facteurs de la coagulation et les plaquettes ce qui entraîne des saignements répétés et augmente le risque hémorragique.
- L'albumine qui contribue en temps normal à la pression oncotique du sang. La diminution de cette protéine entraîne des œdèmes et est un facteur favorisant la fuite de liquide vers la cavité abdominale formant alors l'ascite.

La progression de la fibrose hépatique et donc la survenue de la cirrhose est variable et directement liée à certains facteurs : le sexe masculin, la consommation d'alcool, le surpoids, l'âge de la contamination (supérieur à 40 ans), une co-infection au VIH ou une immunodépression. (27)

Une cirrhose peut rester silencieuse pendant des années ; on parle de cirrhose compensée. Elle est le plus souvent découverte lors d'une biopsie hépatique. Il peut arriver qu'elle soit

diagnostiquée lors d'une décompensation : rupture de varice œsophagienne, apparition d'ascite, d'encéphalopathie hépatique, d'ictère, d'œdème ... (28)

On estime qu'environ 20% des malades atteints d'hépatite C chronique développeront une cirrhose dans les 20 ans.

#### **4 -Carcinome hépatocellulaire (CHC)**

Chez les patients atteints de cirrhose, l'incidence annuelle du CHC est de 1 à 4%. En effet une cirrhose est un facteur de risque important pour le CHC du fait de la régénération importante des cellules hépatiques. Lorsqu'il apparaît sur une cirrhose compensée, le CHC peut rester silencieux pendant de nombreuses années.

Les facteurs de risque qu'une cirrhose se complique en CHC sont l'âge du patient (si supérieur à 55 ans), le sexe masculin, le caractère évolué de la cirrhose, une co-infection au VIH et la consommation régulière d'alcool.

Le CHC est la principale indication de transplantation hépatique en France depuis 2014 (30%). Les transplantations pour cirrhoses liées aux hépatites virales sont en diminution depuis l'avancée des traitements mais restent tout de même des indications habituelles. (29)

#### **5 -Manifestations extra-hépatiques**

Le syndrome le plus couramment associé à l'infection du VHC est la cryoglobulinémie. Elle est présente chez 36 à 50% des patients ayant une hépatite C chronique. Elle est caractérisée par des cryoglobulines qui sont des immunoglobulines qui précipitent lorsque la température est inférieure à 37°C, pouvant toucher la peau, les reins et le système nerveux.

D'autres manifestations comme des lymphomes, des troubles dermatologiques (porphyrie cutanée tardive, lichen plan, psoriasis...), des troubles de la thyroïdes (surtout hypothyroïdie) sont également retrouvés lors d'une infection chronique par le VHC.

### **VI -Dépistage et diagnostic**

#### **1 -Tests virologiques de diagnostic à l'hépatite C**

Le diagnostic de certitude de l'infection au virus de l'hépatite C est effectué par simple prise de sang. En effet on recherche dans un premier temps les anticorps anti-VHC puis dans un second temps l'ARN du virus. (30)

#### a -Test ELISA

On utilise en général un test immuno-enzymatique (test ELISA) de 3<sup>ème</sup> génération pour mettre en évidence les anticorps anti-VHC. C'est le premier test utilisé pour le diagnostic de l'hépatite C car il est facile d'utilisation et bien adapté au dépistage de masse.

Quelques problèmes de sensibilité ont été rencontrés avec les tests de générations antérieures et tous les patients infectés n'ont pas été diagnostiqués. La troisième génération de test utilise une combinaison de plusieurs antigènes venant du VHC (capside, NS3, NS4, NS5) ce qui permet d'avoir une sensibilité élevée.

Il existe des limites à ce test :

- Si le patient est en phase aiguë, la séroconversion n'a peut-être pas encore eu lieu (les anticorps ne sont pas encore apparus).
- Chez les patients présentant une immunodépression sévère il y a une moins bonne sensibilité du fait de la réponse immunitaire défaillante.

C'est le test initial pour mettre en évidence un contact avec le virus, il faut ensuite déterminer si l'infection est active ou ancienne. (31)

Il existe un test qui permet la détection simultanée des antigènes de capside et des anticorps anti-VHC, c'est le test dit « combo » de 4<sup>ème</sup> génération. Il permet de réduire la fenêtre sérologique de 20 à 30 jours, mais n'est pas systématiquement utilisé, comme cela est le cas pour le diagnostic de l'infection VIH, du fait de la désormais faible incidence du VHC. Néanmoins il pourrait avoir un intérêt dans le dépistage des patients immunodéprimés pour qui les anticorps anti-VHC ne sont pas toujours présents. (23)

#### b -PCR quantitative

La détection et la quantification de l'ARN viral sont désormais réalisées à l'aide d'une méthode d'amplification génique en temps réel, très sensibles avec un seuil de détection très bas (10 à 15UI).

Les résultats sont exprimés en unités internationales par millilitre voir en Log UI/mL ce qui permet de comparer les résultats venant de différents laboratoires et émanant de méthodes différentes. (23)

La présence d'ARN dans le sang témoigne de la réplication du virus dans le foie. Plus la charge virale est élevée, plus le virus se réplique au niveau hépatique.



### c -TROD

Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) de l'infection au VHC permettent un résultat en quelques minutes. Ils n'ont pas pour but de concurrencer les méthodes de diagnostic classique mais plutôt d'être une aide, un complément au dépistage. En France, c'est à partir de 2010 qu'ils sont venus renforcer le dispositif de dépistage. (32)

La facilité d'utilisation et la rapidité de résultat de ces tests permettent des actions de dépistage dites « hors des murs » afin de se rapprocher des populations à risque. (33)

En plus du sérum ou du plasma collectés via un prélèvement de sang total veineux (utilisés pour les tests ELISA et PCR) plusieurs matrices biologiques peuvent être collectées comme échantillons pour la réalisation des TROD : le sang total capillaire prélevé au bout du doigt, la salive ou encore le liquide craviculaire qui est sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et de la lèvre. Cette diversité de matrice représente une alternative au prélèvement sanguin et permet une analyse de l'échantillon hors laboratoire. (23). A noter cependant que la plus faible concentration d'anticorps présents dans la salive ou le liquide craviculaire, comparée à celle du sang, fait que ces prélèvements ne sont pas optimaux pour un diagnostic performant.

La technique d'immunochromatographie utilisée dans les TROD permet d'isoler des anticorps ou des antigènes spécifiques sur une surface solide (bandelette ou carte). Les analytes capturés sont mis en contact avec des réactifs (antigènes ou immunoglobulines spécifiques), et c'est l'interaction entre ces deux éléments qui permet l'apparition d'un trait visible à l'œil nu sur la surface solide (figures 8 et 9).

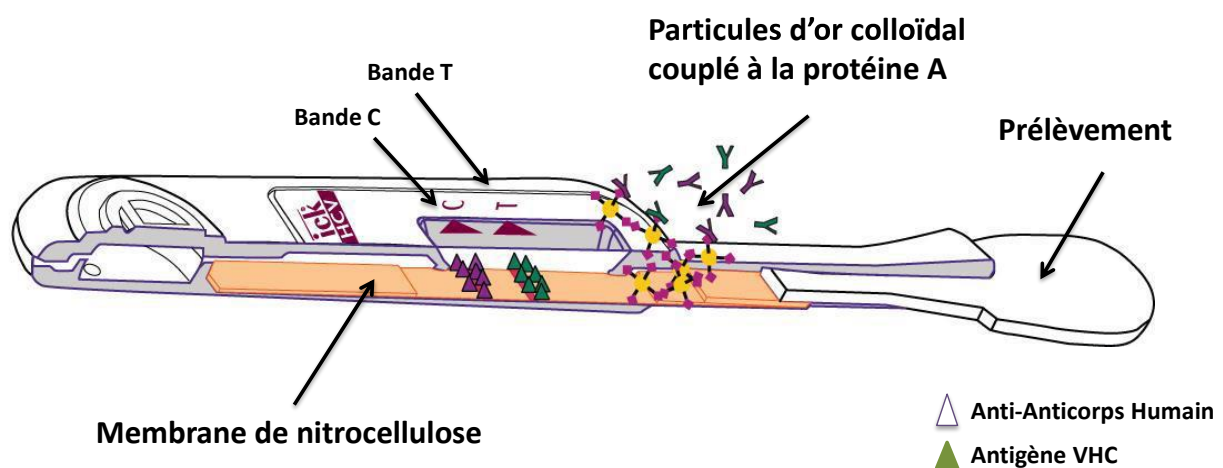
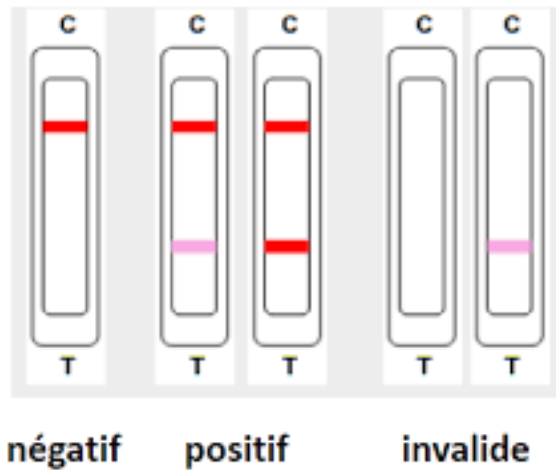


Figure 8 Fonctionnement de l'Oraquick® (34)



*Figure 9 Lecture des TROD (34)*

Réglementairement, les TROD sont soumis à la procédure de marquage CE pour pouvoir être utilisés en France (tout comme les tests ELISA), ce qui permet de garantir des performances diagnostiques en termes de sensibilité et de spécificité. La sensibilité pour les anticorps anti-VHC doit être de 100% et la spécificité doit être supérieure à 99% (pour un test ELISA elle doit être de plus de 99,5%). (35)

Actuellement, 3 TROD ont eu l'obtention d'un marquage CE pour la détection des anticorps totaux anti-VHC (tableau II) :

- OraQuick® HCV Rapid Antibody Test (OraSure Technologies)
- Toyo® HCV test (Turkclab Izmir)
- Multisure® HCV (MP Biomedicals) (35)

Tableau II Comparatif des TROD ayant obtenus le marquage CE

Nom du test	Principe	Antigènes utilisés	Matrice	Délais de lecture
OraQuick®	Immunochromatographie à flux latéral	Antigènes de la capside et NS3, NS4	Sérum, plasma, sang capillaire, Liquide craviculaire	20 à 40min
Toyo®	Immunochromatographie à flux latéral	Antigènes de la capside et NS3, NS4 et NS5	Sérum, plasma, sang capillaire	15 à 20 min
Multisure®	Immunochromatographie en phase solide indirecte	Antigènes de la capside et NS3, NS4 et NS5	Sérum, plasma, sang capillaire	15min

Les avantages de TROD :

- Réalisable hors laboratoire
- Utilisation de matrice autres que le sang ou le plasma
- Facilité d'utilisation
- Spécificité et sensibilité satisfaisantes

Les limites à l'utilisation des TROD :

- Prix plus élevés que les tests ELISA
- Sensibilité moins bonne que les tests ELISA
- Lecture subjective

## **2 -Diagnostic de l'hépatite C**

Le diagnostic de l'hépatite est rarement fait au cours de la phase aiguë car la majorité des patients sont asymptomatiques.

On commence donc par réaliser un TROD ou un test ELISA de 3<sup>ème</sup> ou de 4<sup>ème</sup> génération. S'ils sont positifs la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de pratiquer un deuxième test ELISA de contrôle. Un deuxième test positif signifie que la personne a été en contact avec le VHC. Il faut alors déterminer si l'infection est active ou ancienne. Pour cela on réalise un test PCR qui va permettre de quantifier l'ARN viral dans le sang :

- Si le test est négatif : on suspecte une infection ancienne avec guérison. Il est tout de même conseillé d'effectuer une recherche quelques temps après afin de s'assurer que l'ARN n'était pas indétectable à ce moment-là.

- Si le test est positif : on peut affirmer l'existence de la contamination par le VHC, et la persistance de l'ARN au-delà de 6 mois définit l'hépatite C dans sa forme chronique. (36)

### **3 -Bilan d'hépatite C chronique**

Lors de la découverte d'une hépatite C chronique la HAS recommande un bilan initial qui a pour but de confirmer le portage chronique du virus et de préciser le degré d'atteinte hépatique. C'est le médecin traitant en collaboration avec un spécialiste en hépato-gastro-entérologie qui réalise le bilan.

#### *a -Recherche de comorbidités*

Des consultations médicales sont mises en place afin de rechercher et d'évaluer les comorbidités et les facteurs aggravants : surpoids, consommation d'alcool, co-infection VHB/VIH connue, insuffisance rénale sévère...

#### *b -Bilan biologique*

Des bilans sanguins sont réalisés. Ils doivent comprendre : numération et formule sanguine (NFS), glycémie à jeun, aspartate amino transférase (ASAT), ALAT, gammaglutamyl-transférases (GGT), bilirubine, débit de filtration glomérulaire (DFG).

On recherche également des pathologies associées aggravantes comme les co-infections VIH et/ou VHB, un diabète, une hypercholestérolémie, ou une maladie rénale sévère.

Avant l'arrivée des antiviraux à action directe, la détermination du génotype était systématiquement effectuée afin de choisir le traitement adapté. Depuis l'arrivée de ces traitements qui sont des traitements pangénotypiques, la recherche du génotype n'est plus nécessaire dans le cadre d'une prise en charge simplifiée.

#### *c -Bilan hépatique*

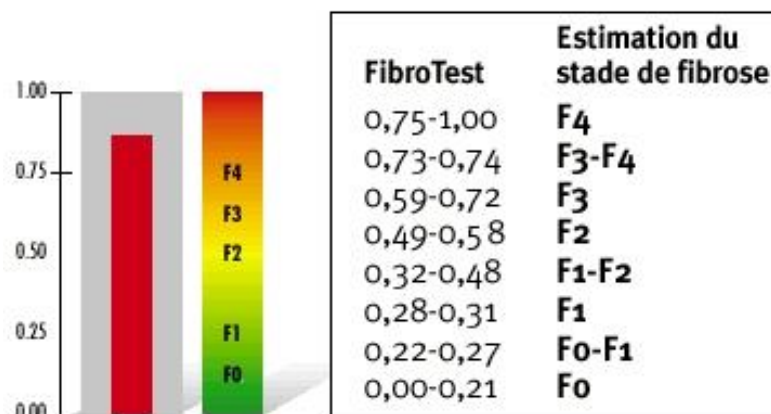
Afin de déterminer le stade de l'atteinte hépatique, plusieurs examens plus ou moins invasifs sont réalisés.

Trois méthodes non invasives permettent d'évaluer la sévérité de la maladie hépatique (30) :

Le Fibrotest® :

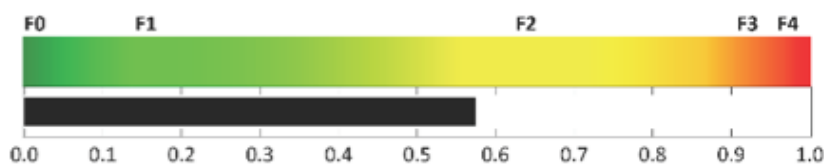
C'est un test sanguin qui évalue l'atteinte hépatique et l'activité nécrotico-inflammatoire (figure 10). Il prend en compte l'âge, le sexe du patient mais également les dosages de GGT,

bilirubine, apolipoprotéine A1, haptoglobuline et alpha2-micoglobuline. La valeur du score doit être inférieure à 0,58 pour déclarer que la fibrose est minime. (37)



*Figure 10 Interprétation des résultats du Fibrotest® (38)*

**Le Fibromètre®** : c'est également un test sanguin qui permet l'évaluation et la quantification de la fibrose. Les marqueurs utilisés sont le sexe et l'âge du patient, mais aussi les dosages d'alpha 2 macroglobuline, acide hyaluronique, plaquettes, taux de prothrombine, transaminases (ASAT, ALAT), urée (figure 11). Il délivre un score compris entre 0 et 1 qui correspond à la probabilité d'avoir une fibrose significative ou une cirrhose. Une valeur inférieure à 0,786 permet de déclarer que la fibrose est minime. (39)



*Figure 11 Interprétation des résultats du Fibromètre®(38)*

**Le Fibroscan®** : c'est une technique d'élastométrie impulsive ultrasonore. Elle permet de mesurer deux paramètres : la dureté du foie et l'atténuation ultrasonore. La dureté renseigne sur la présence ou non d'une fibrose et l'atténuation ultrasonore renseigne sur la présence et l'importance d'une surcharge en graisse hépatique (figure 12).

Le Fibroscan® produit une onde ultrasonore à la surface de la peau, au niveau d'une zone intercostale. On mesure alors la vitesse de propagation de l'onde dans le foie. Plus la vitesse est rapide, plus le foie est dur et plus il est fibrosé. L'élasticité est exprimée en kilopascal (kPa). (39)

F4 14,5	Scores d'élasticité > 14 kPa → Cirrhose : F4
F3 F4 12,5 F3 9,5	9,5 kPa ≤ scores d'élasticité ≤ 14 kPa → Fibrose sévère : F3
F2 8,7 F1 F2 7,1	7 kPa < scores d'élasticité < 9,5 kPa → Fibrose modérée : F1-F2
F0 F1 kPa	2,5 kPa ≤ scores d'élasticité ≤ 7 kPa → Fibrose absente ou minime : F0-F1

*Figure 12 Interprétation des résultats du test Fibroscan® (38)*

Les avantages de ce test sont qu'il est totalement non invasif et indolore, simple et rapide (moins de 5min). Les résultats sont disponibles immédiatement et sont reproductibles.

#### 4 -Dépistage

Le dépistage systématique du VHC est recommandé pour certaines catégories de population :

- Les personnes ayant eu avant 1992 : une transfusion sanguine, une greffe d'organe, une intervention chirurgicale lourde, un séjour en réanimation, un accouchement difficile, une hémorragie digestive, des soins de naissance.
- Les personnes hémodialysées
- Toute personne ayant utilisé une ou plusieurs fois des drogues par voie veineuse ou nasale.
- Les enfants nés de mères porteuses du VHC
- Les partenaires sexuels des personnes porteuses du VHC
- Les membres de l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite C
- Les personnes incarcérées ou l'ayant été
- Les personnes ayant séjourné plusieurs années dans des pays à forte prévalence ou y ayant reçu des soins (Afrique, Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Amérique du Sud)
- Les personnes ayant un taux sanguin d'ALAT anormalement élevé sans cause connue
- Les patients séropositifs pour le VIH ou le VHB
- Les professionnels de santé après un AES (40)

Les UD réguliers sont fortement sensibilisés aux tests de dépistage pour le VHB, VHC et VIH. Ils en réalisent régulièrement et sont souvent diagnostiqués, pour la plupart. Un des axes de développement du dépistage est pour les personnes n'ayant pas le sentiment d'appartenir à

un groupe à risque. Il est donc important de communiquer sur la liste ci-dessus afin d'augmenter le dépistage dans ces populations.

## **VII -Co-infection VHC-VIH**

En 2011, on estime qu'il y avait 16,4% des personnes séropositives au VIH étant également porteuses du VHC et les deux tiers étaient porteuses chroniques. Parmi les UD par voie injectable porteur du VIH, 87,2% étaient co-infectés par le VHC. Le nombre élevé de personnes étant co-infectées par le VIH et le VHC s'explique par le fait que les deux virus ont les mêmes voies de transmission.

La co-infection VIH-VHC est un facteur aggravant de morbidité et mortalité. L'infection par le VIH accélère les lésions hépatiques et la survenue de la cirrhose et de ses complications qui sont plus précoces que chez des sujets mono-infectés. Le risque de cirrhose est jusqu'à 5 fois plus important.

De plus l'efficacité des traitements de l'hépatite C peut être diminué chez les patients étant porteur du VIH.

## PARTIE II – LES TRAITEMENTS

---

### **I -Introduction (figure 13)**

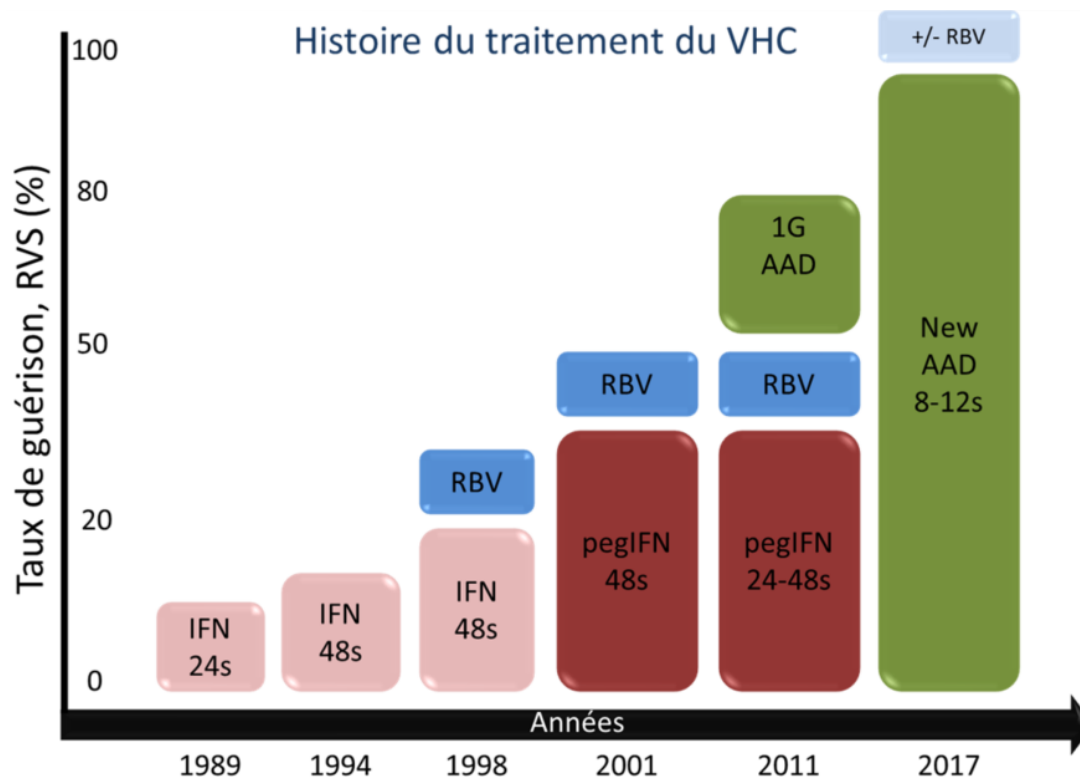
L'objectif des traitements est d'obtenir une négativation de la charge virale lors d'un test PCR. Plus vite elle est obtenue et plus le patient a de chance de guérir. La guérison est confirmée lorsque la PCR reste négative 6 mois après la fin du traitement. L'absence de la réplication virale dans le foie permet d'améliorer son état et de limiter l'apparition de complication comme la cirrhose ou le CHC. (41)

Avant 2011, le traitement de référence était l'association d'interférons (IFN) ou d'interféron pégylé- $\alpha$  (pegIFN- $\alpha$ ) avec de la ribavirine (RBV) sur une durée de 24 à 48 semaines. Le taux de guérison était relativement faible : inférieur à 50% avec de nombreux effets indésirables.

Le traitement de l'hépatite C a largement progressé à partir de 2011 avec l'apparition de nouvelles molécules ciblant spécifiquement le virus : les antiviraux à action direct (AAD) de première génération. Les taux de réponses ont drastiquement augmenté (75%) mais les effets indésirables restaient importants et ont limité leur utilisation.

Enfin, à partir de 2015 une nouvelle génération d'AAD avec une efficacité remarquable est apparue. Mieux tolérés, ces antiviraux permettent une guérison pour plus de 95% des malades après un traitement de seulement 8 à 16 semaines. Cette évolution a débouché sur une stratégie désormais simplifiée et très efficace avec uniquement quelques spécialités qui demeurent recommandées. (42)





*Figure 13 Taux de réponse virologique soutenue obtenue selon les traitements entre 1989 et 2017*

## **II - Objectifs des traitements**

Les objectifs des traitements de l'hépatite C sont multiples. En effet on cherche tout d'abord à faire disparaître le virus, on parle alors de guérison virologique. Mais on cherche également à protéger les organes tel que le foie en faisant régresser la fibrose et la cirrhose, à diminuer le risque de comorbidité et de mortalité, ainsi qu'à éviter la transmission du VHC. (43)

L'objectif principal est donc la réponse virologique complète. Elle est considérée comme étant atteinte lorsque le virus ne réapparaît pas dans le sang et que les transaminases restent normales 6 mois après la fin du traitement. (44)

## **III - Les traitements avant 2015**

### **1 - Les interférons**

#### *a. Les interférons standards*

Les interférons sont le premier traitement à avoir été utilisé pour traiter l'hépatite C. Leur efficacité a été démontrée sur les hépatites non-A et non-B en 1986 par Jay Hoofnagle avant même que le VHC soit découvert.

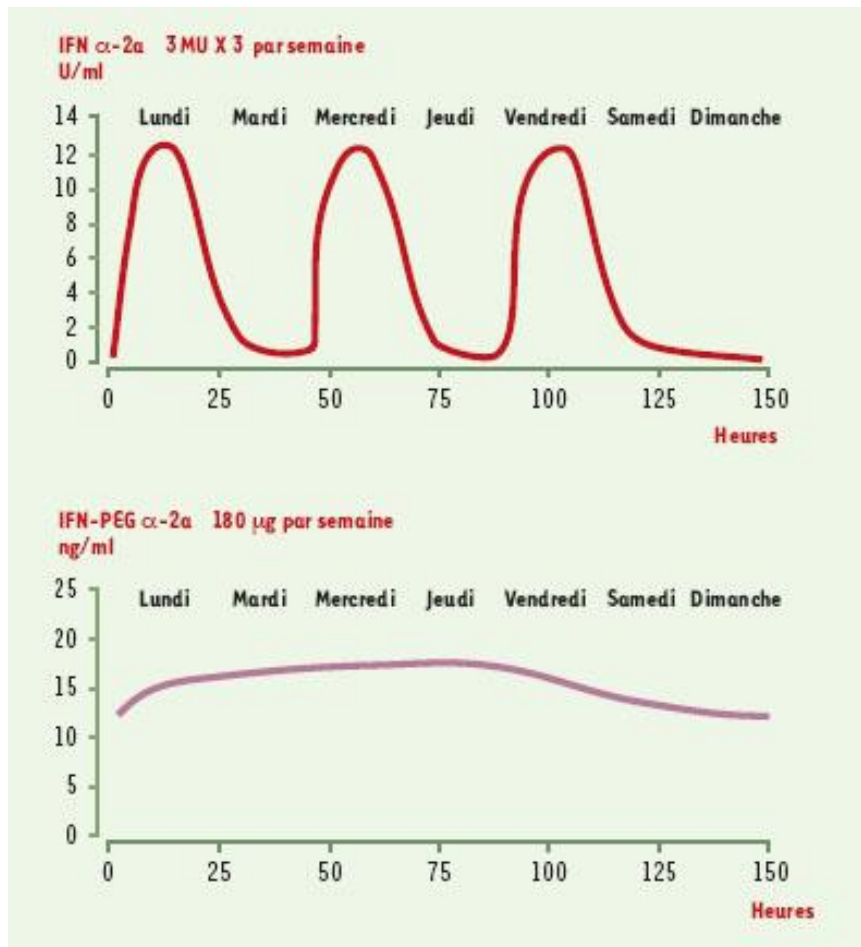
Les interférons sont des petites molécules protéiques (15 000 à 21 000 daltons) appartenant à la famille des cytokines. Ils sont naturellement produits par les leucocytes lors d'une infection virale. Ils possèdent une triple action antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice.

Trois grands types d'interférons ont été identifiés : alpha, bêta et gamma qui peuvent chacun contenir d'autres sous-types. Dans le traitement de l'hépatite C, on utilise les interférons  $\alpha 2a$  et  $\alpha 2b$ . Ils sont produits par génie génétique par l'intermédiaire de bactéries, levures ou cellules humaines en culture dans lesquelles a été cloné un gène d'interféron humain. Ce sont les interférons recombinants.

De 1989 à 1994 ils étaient utilisés avec un schéma de 3 injections sous-cutanées par semaine pendant 6 mois avec une RVS de 6%. Puis à partir de 1994, la durée du traitement était augmentée à 12 mois avec une RVS de 16%. Ils ont été ensuite largement remplacés par le peginterféron- $\alpha$ . (45)

*b. [Les peginterférons \(figure 14\)](#)*

Au début des années 2000 les interférons ont été pégylés, c'est-à-dire qu'ils ont été conjugués avec des chaînes de polyéthylène glycol. Cela a permis d'améliorer l'efficacité du traitement et d'augmenter la demi-vie du médicament en diminuant la clairance rénale.



*Figure 14 Pharmacocinétique de l'IFN standard vs PegIFN (46)*

Cette augmentation de la demi-vie a permis d'obtenir une concentration plasmatique d'interféron plus stable et plus durable, couvrant une période de 7 jours. Le nombre d'injections est donc passé de 3 fois par semaine à une fois par semaine seulement. De plus la pégylation de l'interféron a permis de diminuer l'immunogénicité de la molécule et de diminuer le risque d'échappement lié à l'apparition d'anticorps anti-interféron. (47)

### *c. Inconvénients*

Les interférons comportent des inconvénients pouvant venir altérer l'observance du patient. En effet la forme pharmaceutique sous forme d'injection sous cutanée ne facilite pas l'adhésion au traitement, d'autant plus que le traitement est long, avec des injections toutes les semaines pendant six mois à un an.

En dehors du mode d'administration, les interférons ont de nombreux effets indésirables, les plus fréquents étant :

- ☐ Un syndrome pseudo-grippal pendant 72h après l'injection. Il est très fréquent lors des premières prises de traitement et s'atténue avec le temps.
- ☐ Perte d'appétit, anorexie
- ☐ Maux de tête
- ☐ Douleurs articulaires, courbatures
- ☐ État dépressif, anxiété, insomnie, difficultés de concentration
- ☐ Vertiges
- ☐ Nausées, diarrhée, douleurs abdominales
- ☐ Essoufflement, toux
- ☐ Chute de cheveux, démangeaisons, sécheresse cutanée
- ☐ Troubles de la thyroïde
- ☐ Leucopénie

Il nécessite des surveillances particulières avant et pendant le traitement : examen clinique avec examen neurologique, des bilans sanguins réguliers pour la surveillance de la thyroïde et de la NFS. (48)

Enfin c'est un médicament à prescription initiale semestrielle réservée à certains spécialistes (hépato/gastro-entérologue, infectiologue, médecine interne). Le patient doit donc avoir un suivi tous les six mois par un de ces spécialistes. (49)

## **2 -La Ribavirine**

La ribavirine est un antiviral découvert en 1972. C'est un analogue nucléosidique de synthèse de la guanosine qui a montré une large activité antivirale tant sur des virus à ADN que sur des virus à ARN (notamment sur celui de l'hépatite C).

Son association avec les interférons augmente significativement leur efficacité, sans pour autant que les mécanismes d'action soient connus. Elle a été associée à l'interféron- $\alpha$  standard en 1998 avec une augmentation de la RVS à 40%, puis à l'interféron pégylé lorsqu'il est arrivé sur le marché. Les taux de RVS sont alors montés à 55%. (46)

De même que les interférons, la Ribavirine possède des effets indésirables qui ne facilitent pas l'adhésion au traitement. Le principal étant une anémie qui nécessite une surveillance particulière au cours du traitement.

De plus elle possède une activité tératogène (embryotoxique et altérations prolongées du sperme). Les patientes comme les patients doivent donc être informés avant la prise du

traitement des risques liés à une éventuelle grossesse. Une contraception efficace doit être mise en place et ce jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement. Des tests de grossesse réguliers sont nécessaires pendant toute la durée du traitement. (50)(51)

Enfin c'est un médicament à prescription initiale semestrielle réservée à certains spécialistes (gastro-entérologue, infectiologue, médecine interne). Le patient doit donc avoir un suivi tous les six mois par un de ces spécialistes. (50)

### **3 -Les inhibiteurs de protéase NS3/4A**

Les inhibiteurs de protéase ont une activité inhibitrice spécifique de la protéase NS3/4A du VHC, nécessaire pour le clivage protéolytique de la polyprotéine codée par le génome du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) et est essentiel à sa réplication. Ils agissent directement sur le VHC en se fixant sur le site actif de la protéase NS3/4A, l'empêchant ainsi de cliver ses cibles. (52)(53)

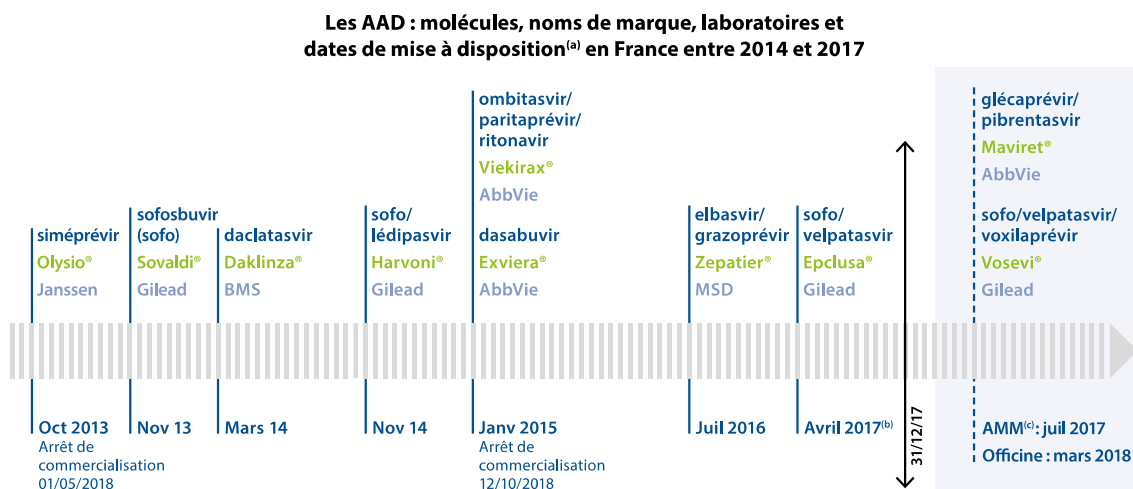
Deux inhibiteurs de protéases ont obtenu l'AMM en septembre 2011 : le Boceprevir et le Telaprevir. Ils ont une efficacité du le génotype 1 du VHC. Ce sont les premiers antiviraux à action directe (dits de première génération). (44)

A partir de 2011 les inhibiteurs de protéase furent utilisés en trithérapie avec la ribavirine et les peginterférons chez les patients préalablement traités ou non-traités dans le traitement de l'hépatite C de génotype 1. Le taux de RVS augmentait à 75% et la durée de traitement était réduite à 6 mois chez 50% des patients. (54) Cependant la tolérance était médiocre, les anémies et les dysgueusies étant fréquentes avec le bocéprévir, et des troubles digestifs, hématologiques et cutanés (syndrome de Steven-Johnson et de Lyell) étant retrouvés avec le télaprévir. Compte tenu de ces risques, et suite à l'apparition de nouvelles molécules, la HAS a considéré en 2015 que les inhibiteurs de première génération avaient une place restreinte. Ils ne sont maintenant plus commercialisés. (55)

#### IV -Les antiviraux d'action directe : une révolution (figure 15 et 16)

Les traitements médicamenteux de l'hépatite C chronique ont connu une évolution considérable depuis 20 ans et en particulier depuis 2014 avec l'arrivée des AAD de deuxième génération.

Ils constituent une révolution thérapeutique : ils ont une bonne efficacité, ils sont bien tolérés, ils permettent de réduire la durée des traitements, ne nécessitent pas l'utilisation d'interféron et de ribavirine pour la plupart, et surtout leur association permet la guérison de l'hépatite C dans 95% des cas quel que soit le génotype. (56)



<sup>(a)</sup> Date de première mise à disposition en France = date d'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte

<sup>(b)</sup> Epclusa® n'a pas bénéficié du statut d'ATU. Avril 2017 est la date de fixation du prix et de son inscription sur la liste des médicaments rétrocedés

<sup>(c)</sup> AMM : autorisation de mise sur le marché

*Figure 15 Les AAD depuis 2014 d'après le point de repère n°52 de l'assurance maladie (56)*

Ces nouveaux antiviraux se divisent en trois grandes classes :

- ☐ Les inhibiteurs de protéase NS3/4A (comme le bocéprévir et télaprévir) « -prévir »
- ☐ Les inhibiteurs de NS5A « -asvir »
- ☐ Les inhibiteurs de polymérase NS5B nucléosidiques et non nucléosidiques « -buvir »

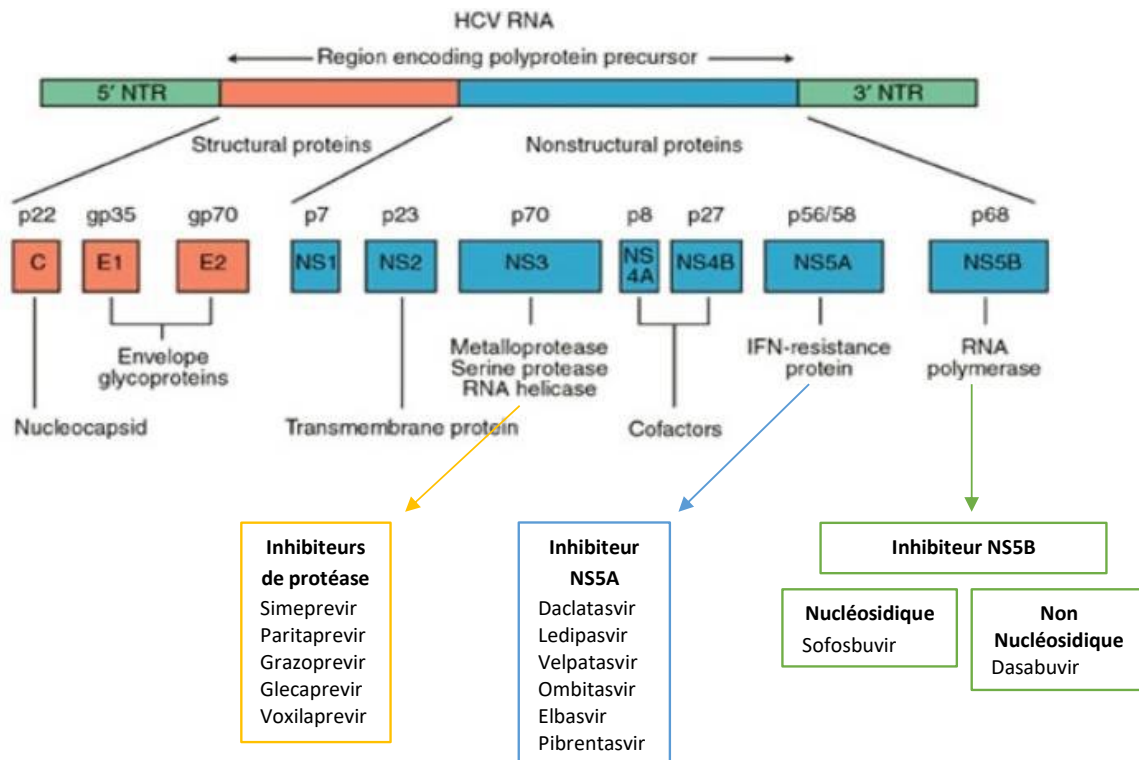


Figure 16 Cibles des AAD

## 1 -Les inhibiteurs de protéase NS3/4A

A partir de 2015 on retrouve de nouveau les inhibiteurs de protéase NS3/4A dans l'arsenal thérapeutique : c'est la deuxième génération. Comparé aux molécules de première génération, le mécanisme d'action est le même, mais la tolérance et l'efficacité des nouvelles molécules font qu'elles sont un choix préférentiel dans les nouvelles stratégies thérapeutiques.

### a. Le siméprévir (figure 17)

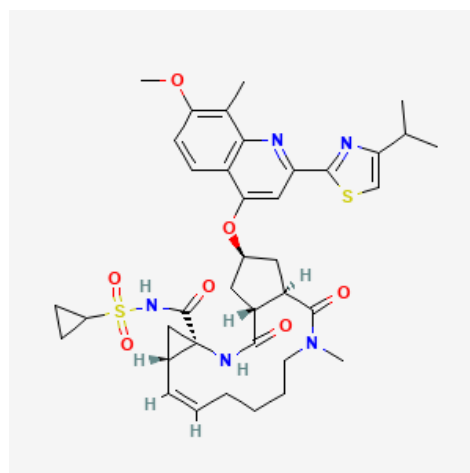


Figure 17 Représentation de la structure chimique du Siméprévir d'après Pubchem (57)

Il est commercialisé sous le nom d'Olysio® par le laboratoire Janssen à partir d'Octobre 2013 et obtient l'AMM dans le traitement de l'hépatite C le 14 Mai 2014. (58)

La posologie recommandée est de 150mg de siméprévir par jour pendant 12 semaines. Mais il n'est jamais utilisé en monothérapie car malgré une inhibition rapide des taux d'ARN du VHC une résistance se développe rapidement chez de nombreux patients.

Il est utilisé en association avec les peginterférons et la ribavirine sur les génotypes 1 et 4 du VHC, ayant ainsi une inhibition des taux d'ARN soutenue et une faible résistance. La trithérapie est administrée pendant 12 semaines puis la bithérapie peginterféron + ribavirine est maintenue pendant 12 à 24 semaines supplémentaires. (59)

Tableau III Efficacité de la trithérapie peginterféron + ribavirine + siméprévir selon la HAS (60)

Chez les patients de génotype 1 naïfs	Le taux de RVS est de 80%.
Chez les patients ayant rechuté après une bithérapie peginterféron alfa et ribavirine	Le taux de RVS est de 80%.
Chez les patients de génotype 1 en échec après une bithérapie peginterféron alfa et ribavirine (répondeurs partiels ou répondeurs nuls)	Le taux de RVS est de 54%
Chez les patients de génotype 4 naïfs et prétraités	Le taux de RVS est de 80%

Il est également utilisé en association avec le sofosbuvir (dans une stratégie sans interféron) sur les génotypes 1 et 4. La durée du traitement est de 12 à 24 semaines seulement pour un taux de RVS de 90% pour les patients ayant été précédemment traités par une bithérapie (peginterféron + ribavirine) et 94% pour les patients naïfs. (60)

C'est une molécule bien tolérée mais qui peut comporter quelques effets secondaires comme une éruption cutanée, des démangeaisons, une photosensibilité, de la constipation et une augmentation de la bilirubine. (61)

Malgré son efficacité, il est de moins en moins prescrit du fait de l'apparition de nouvelles associations plus efficaces et plus simples d'utilisation. Il n'est donc plus commercialisé en France depuis 1<sup>er</sup> Mai 2018. (61)



b. Paritaprévir (figure 18)

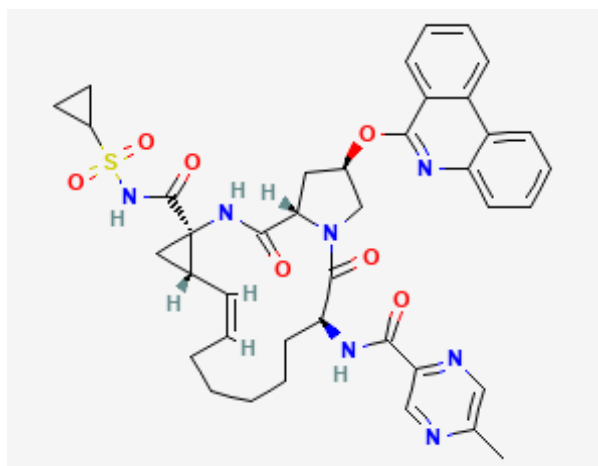


Figure 18 Représentation de la structure chimique du Paritaprévir d'après Pubchem(62)

Le paritaprévir est un puissant inhibiteur de protéase NS3/4A du VHC. Il est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 3A4. Administré avec un inhibiteur du CYP 3A4, comme le ritonavir, ses propriétés pharmacocinétiques sont largement améliorées et permettent une administration en une prise par jour avec des concentrations médicamenteuses adaptées. (63)

Il est commercialisé sous le nom de Viekirax® par le laboratoire AbbVie à partir de Janvier 2015. Cette spécialité est une association de trois molécules : le paritaprévir 75mg, l'ombitasvir 12,5mg (inhibiteur de NS5A) et le ritonavir 50mg (inhibiteur de protéase, potentialisateur pharmacocinétique). (41)

La posologie est de deux comprimés de Viekirax® par jour en une prise pendant 12 à 24 semaines, toujours en association avec d'autres molécules. (64)

Le Viekirax® est utilisé dans le traitement du génotype 1 du VHC en association avec le Dasabuvir (Exviera®) et plus ou moins la ribavirine selon l'état d'avancé de la cirrhose et le sous-type a ou b du génotype 1. La durée du traitement varie de 12 à 24 semaines.

Il est également utilisé pour le traitement du génotype 4. Mais cette fois en association uniquement avec la ribavirine avec une durée du traitement qui varie de 12 à 24 semaines. (65)

Tableau IV Médicament(s) co-administré(s) recommandé(s) et durée de traitement pour VIEKIRAX® en fonction de la population de patients selon la HAS (65)

Population de patients	Traitement	Durée
Génotype 1b, sans cirrhose	VIEKIRAX® + dasabuvir	12 semaines
Génotype 1b, avec cirrhose compensée	VIEKIRAX® + dasabuvir + ribavirine	12 semaines
Génotype 1a, sans cirrhose	VIEKIRAX® + dasabuvir + ribavirine	12 semaines
Génotype 1a, avec cirrhose compensée	VIEKIRAX® + dasabuvir + ribavirine	24 semaines
Génotype 4, sans cirrhose	VIEKIRAX® + ribavirine	12 semaines
Génotype 4, avec cirrhose compensée	VIEKIRAX® + ribavirine	24 semaines

Lorsque le Viekirax® est utilisé dans le génotype 1, les différentes associations entraînent une RVS de plus de 90% avec l'éradication du virus en 12 à 24 semaines. (66)

Cette association de molécules est très bien tolérée par les patients. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont de la fatigue, des nausées et des démangeaisons. (64)

Malgré une bonne efficacité et une bonne tolérance de l'association, la commercialisation du Viekirax® est arrêtée le 12 Octobre 2018 en raison d'une diminution du besoin médical. En effet, à partir de 2018 il n'est plus recommandé dans la prise en charge de l'hépatite C afin de privilégier une stratégie pan-génotypique. (67)

c. Grazoprévir (figure 19)

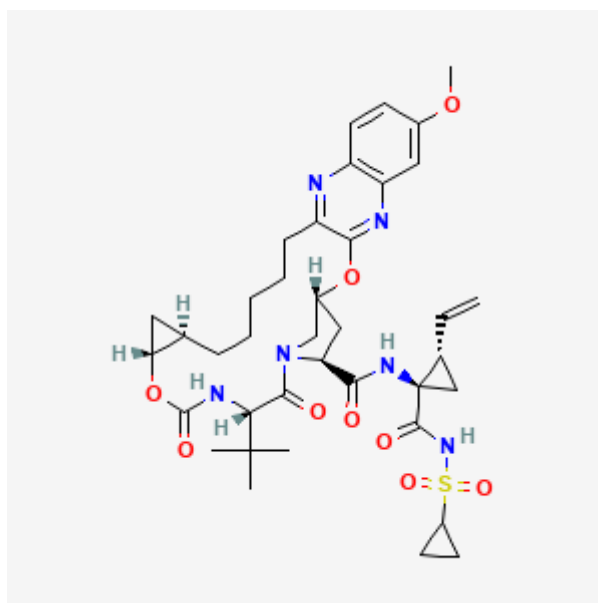


Figure 19 Représentation de la structure chimique du Grazoprévir d'après Pubchem (68)

Comme les autres AAD, le grazoprévir n'est jamais utilisé en monothérapie afin d'éviter les résistances. (69) Il est commercialisé sous le nom de Zepatier® par le laboratoire MSD à partir de Juillet 2016. Le Zepatier® est une association de deux molécules : le grazoprévir 100mg et l'elbasvir 50mg (inhibiteur de NS5A). (41)

Le Zepatier® a une action sur les génotypes 1a, 1b et 4 du VHC. La posologie est de 1 comprimé de Zepatier® par jour pendant 12 semaines.

Tableau V Traitement par ZEPATIER recommandé chez les patients atteints d'une hépatite C chronique selon la HAS (70)

Génotype VHC	Durée de traitement
1a	ZEPATIER pendant 12 semaines  Chez les patients avec un taux d'ARN-VHC initial > 800 000 UI/mL et/ou la présence de polymorphismes spécifiques de la NS5A entraînant une réduction d'au moins 5 fois de l'activité de l'elbasvir, la prise de ZEPATIER devrait être envisagée pendant 16 semaines avec de la ribavirine afin de minimiser le risque d'échec au traitement.
1b	ZEPATIER pendant 12 semaines.
4	ZEPATIER pendant 12 semaines.  Chez les patients avec un taux d'ARN-VHC initial > 800 000 UI/mL, la prise de ZEPATIER devrait être envisagée pendant 16 semaines avec de la ribavirine afin de minimiser le risque d'échec au traitement

C'est un traitement efficace avec une RVS de plus de 95%. (58) Il est également bien toléré, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés étant de la fatigue, des maux de tête et des nausées. (71)

Afin de faciliter l'accès au soin, le Zepatier® est l'un des traitements ayant reçu l'autorisation d'être délivré dans les pharmacies de ville, à condition que ce soit une prescription hospitalière, établie par un spécialiste en hépato/ gastro-entérologie, en infectiologie ou en médecine interne. (72)

d. Glécaprèvir (figure 20)

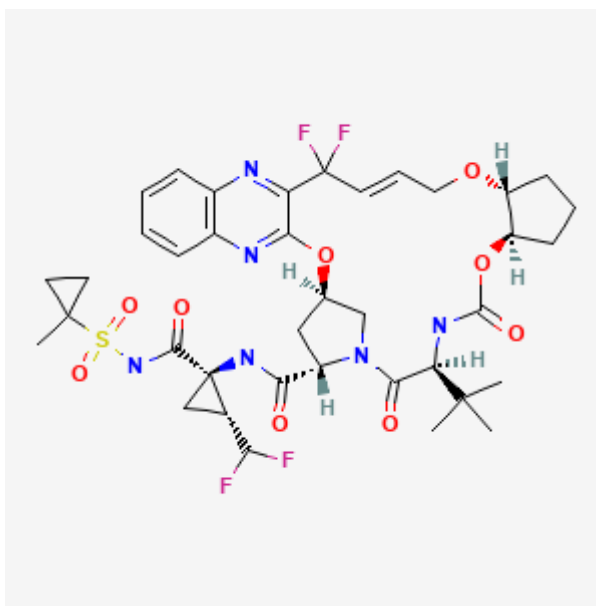


Figure 20 Représentation de la structure chimique du Glécaprèvir d'après PubChem (73)

Le glécaprèvir est un inhibiteur pan-génotypique de la protéase NS3/4A du VHC, nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC et donc à la réplication virale. Son utilisation a été étudiée pour les génotypes 1 à 6. (74)

Il est commercialisé sous le nom de Maviret® par le laboratoire Abbvie, à partir de Juillet 2017. Le Maviret® est une association de deux molécules : le glécaprèvir à 100mg et de pibrentasvir à 40mg.

La posologie est de 3 comprimés par jour en une prise. (75) Maviret® est un traitement pan-génotypique, c'est à dire qu'il agit sur tous les génotypes (1 à 6) du VHC. C'est l'un des deux traitements utilisés dans le parcours simplifié pour la prise en charge de l'hépatite C. (76)

Tableau VI Durée de traitement par MAVIRET® selon la HAS (76)

Population de patients	Durée
Patients sans cirrhose chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC	8 semaines
Patients avec une cirrhose chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC	12 semaines
Génotype 1, 2, 4, 5 et 6 en cas d'échec préalable d'un précédent traitement	Sans cirrhose : 8 semaines Avec cirrhose : 12 semaines
Génotype 3 en cas d'échec préalable d'un précédent traitement	16 semaines

L'efficacité du traitement est très importante quel que soit le génotype, la RVS étant supérieure à 95%. (77)

Afin de faciliter l'accès au soin, Maviret® est l'un des traitements ayant reçu l'autorisation d'être délivré dans les pharmacies de ville.

Maviret® est très bien toléré, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés étant légers et peuvent inclure de la fatigue, des maux de tête et des nausées. (78)

e. Voxilaprévir (figure 21)

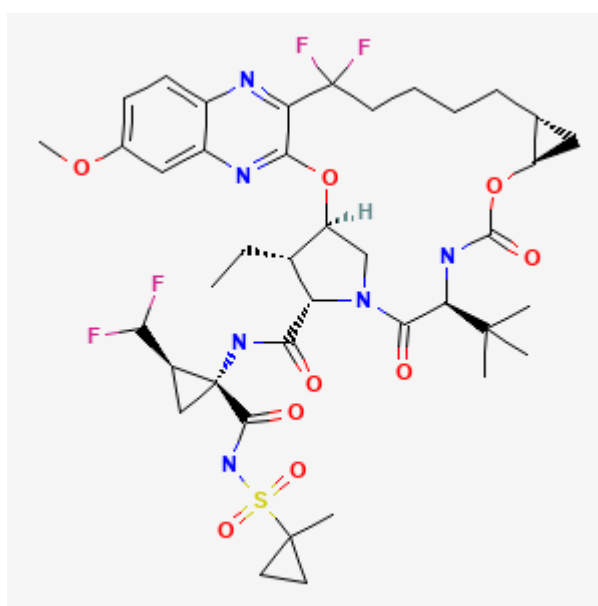


Figure 21 Représentation de la structure chimique du Voxilaprévir d'après Pubchem (79)

Le voxilaprévir est un inhibiteur pan-génotypique de la protéase NS3/4A du VHC. (80) Il est utilisé en association dans le Vosevi® qui sera vu dans la partie sur le sofosbuvir.

## **2 -Les inhibiteurs de NS5A**

La phosphoprotéine NS5A a de multiples rôles dans le cycle de vie du virus, notamment lors :

- ☐ de la réplication, en participant à la formation de son complexe de réplication
- ☐ de l'assemblage du virus
- ☐ et de l'encapsidation de son ARN, régulé par le niveau de phosphorylation de NS5A. (81)

Les inhibiteurs de NS5A sont des molécules qui agissent rapidement ; on observe une diminution de la réplication virale au bout de 6h après l'administration. Leur mécanisme d'action n'est en revanche pas encore totalement compris.

On suppose qu'ils n'agiraient pas directement sur la phosphoprotéine mais sur des facteurs viraux ou cellulaires, comme des kinases cellulaires jouant un rôle dans la phosphorylation de NS5A.

Une autre hypothèse met en avant le fait que les inhibiteurs de NS5A semblent changer la localisation cellulaire de la phosphoprotéine NS5A en l'éloignant du réticulum endoplasmique, lieu de la réplication de l'ARN viral.

Ils semblent également jouer un rôle lors de l'assemblage du virus. (82)

Ils ne sont pas utilisés en monothérapie mais en association avec d'autres AAD, afin d'établir une synergie entre eux et de pallier aux résistances virales. (82)

Ces molécules présentent peu d'effets secondaires et peu d'interactions médicamenteuses, tout en agissant efficacement à plusieurs étapes du cycle viral.

a. Daclatasvir (figure 22)

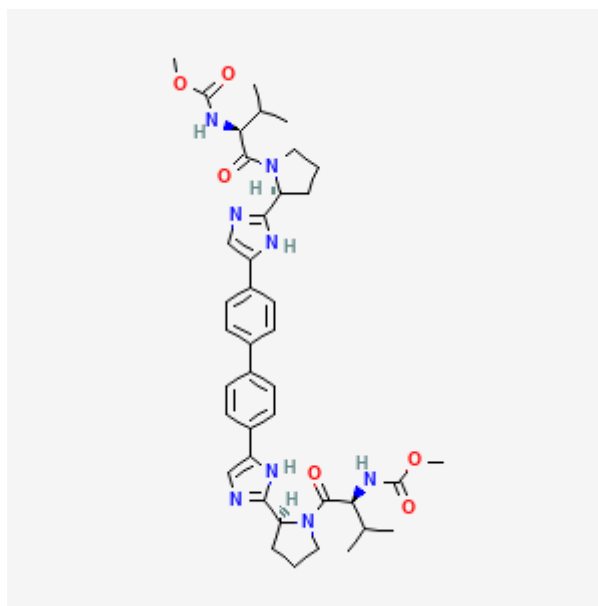


Figure 22 Représentation de la structure chimique du Daclatasvir d'après PubChem (83)

Le Daclatasvir est le premier inhibiteur de la protéine NS5A. Il est commercialisé sous le nom de Daklinza® par le laboratoire BMS à partir de Mars 2014, sous forme de comprimé à 30 et 60mg.

Il induit une diminution rapide de la charge virale plasmatique, mais il ne doit jamais être utilisé en monothérapie afin de ne pas sélectionner de résistance. (84)

La posologie de daclatasvir recommandée pour les adultes est de 60mg une fois par jour. Il a une action sur :

- ☐ Le génotype 1 et 4, en association avec le sofosbuvir
- ☐ Le génotype 3 uniquement chez les patients cirrhotiques, et/ou en échec d'un précédent traitement, en association avec le sofosbuvir et la ribavirine
- ☐ Le génotype 4, en association avec les peginterférons et la ribavirine (85)

Tableau VII Médicaments co-administrés et durée de traitement recommandés pour le traitement combiné avec DAKLINZA d'après la HAS (85)

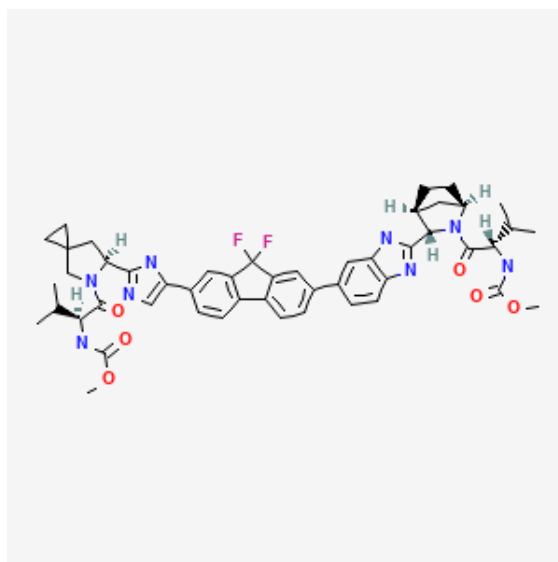
Génotype VHC et population de patients	Traitement	Durée
Génotype 1 ou 4 sans cirrhose	DAKLINZA + sofosbuvir	12 semaines Prolongation jusqu'à 24 semaines est à envisager pour les patients ayant été traités par une anti-protéase NS3/4A
Génotype 1 ou 4 avec cirrhose compensée	DAKLINZA + sofosbuvir	24 semaines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

\*Interleukine-28b CC



C'est une molécule qui est bien tolérée par les patients, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des maux de têtes et de la fatigue. (86) Mais les effets indésirables de la ribavirine et des peginterférons ne facilitent pas l'adhésion au traitement. De ce fait, il n'est plus commercialisé depuis le 22 Août 2019.

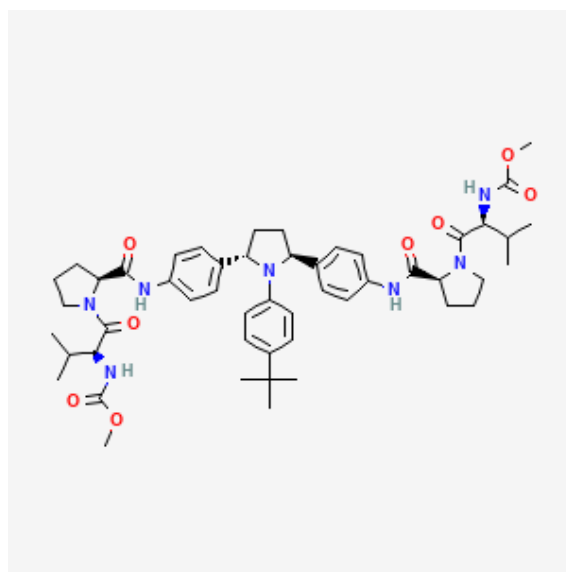
b. Lédipasvir (figure 23)



*Figure 23 Représentation de la structure chimique du Lédipasvir selon PubChem (87)*

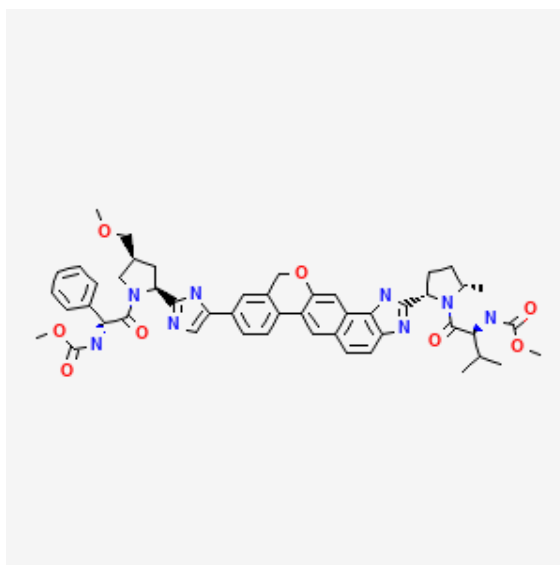
Le lédipasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC (88). Il fait partie de l'association Harvoni® qui sera détaillé dans la partie sur le sofosbuvir.

c. Ombitasvir (figure 24)





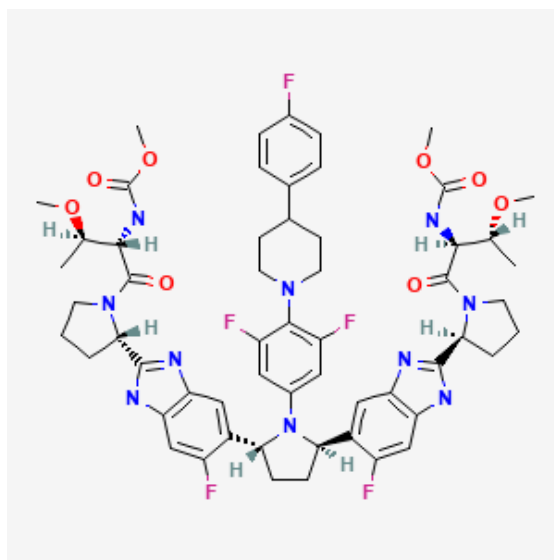
e. [Velpatasvir \(figure 26\)](#)



*Figure 26 Représentation de la structure chimique du Velpatasvir d'après PubChem (92)*

Le velpatasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC. (93) Il est utilisé en association dans les spécialités Epclusa® et Vosevi® qui seront vues dans la partie sur le sofosbuvir.

f. [Pibrentasvir \(figure 27\)](#)



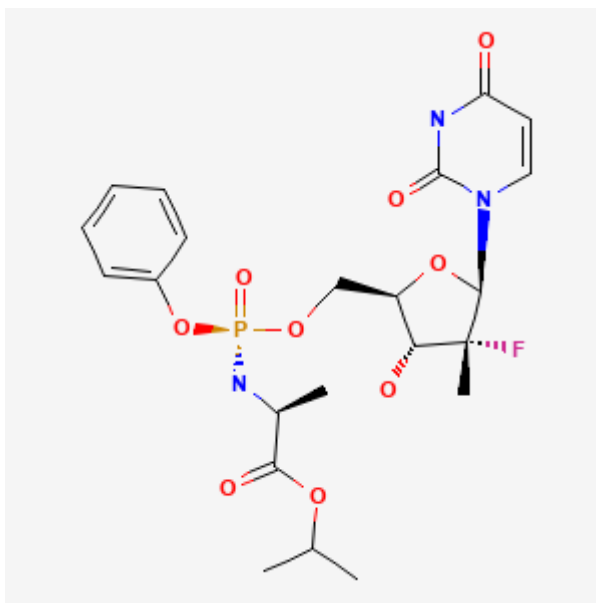
*Figure 27 Représentation de la structure chimique du Pibrentasvir d'après PubChem (94)*

Le pibrentasvir est un inhibiteur pan-génotypique de la protéase NS3/4A. (74)

Il a été commercialisé par le laboratoire Abbvie dans la spécialité Maviret®, déjà évoquée dans la partie sur le glécaprévir.

### 3 -Les inhibiteurs de polymérase NS5B

#### a. Sofosbuvir (figure 28)



*Figure 28 Représentation de la structure chimique du Sofosbuvir selon PubChem (95)*

Le Sofosbuvir est un analogue nucléosidique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B. C'est une prodrogue, il subit une métabolisation dans les hépatocytes pour former un analogue de l'uridine triphosphate. Il cible spécifiquement le site catalytique de la polymérase NS5B, il est ainsi inséré dans l'ARN viral et sert de terminateur de chaîne. (96)

C'est un inhibiteur pan-génotypique, son utilisation a été étudiée pour les génotypes de 1 à 6. (97)

Le sofosbuvir est une molécule développée par le laboratoire Gilead qui commercialise quatre spécialités le contenant.

#### **Sovaldi®**

Le Sovaldi® est commercialisé en novembre 2013 sous forme de comprimé dosé à 400mg, la posologie recommandée étant de 400mg par jour en une prise. (97)

Il est utilisé en association avec la ribavirine et les pegintéférons. Son efficacité est alors très importante avec une RVS > à 90% pour les génotypes 1, 4, 5 et 6. Pour le génotype 3 la RVS atteint 97%.

Pour traiter le génotype 2, le Sovaldi® est associé uniquement à la ribavirine, la RVS est alors de 95%. (97)

Tableau VIII Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandés pour le traitement combiné avec Sovaldi® selon la HAS (97)

Population de patients	Traitement	Durée
Génotype 1, 4, 5 ou 6	sofosbuvir + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines
	sofosbuvir + ribavirine Uniquement chez les patients inéligibles ou intolérants au peginterféron alfa	24 semaines
Génotype 2	sofosbuvir + ribavirine	12 semaines
Génotype 3	sofosbuvir + ribavirine + peginterféron alfa	12 semaines
	sofosbuvir + ribavirine	24 semaines
Patients atteints d'une hépatite C chronique en attente de transplantation hépatique	sofosbuvir + ribavirine	Jusqu'à la transplantation hépatique

### **Harvoni®**

En Novembre 2014, le laboratoire Gilead commercialise Harvoni® qui est une association de deux molécules : le sofosbuvir dosé à 400mg et le lédipasvir dosé à 90mg. La posologie recommandée est d'un comprimé par jour. (98)

Tableau IX Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandés pour le traitement avec Harvoni® selon la HAS (99)

Population de patients	Traitement	Durée
Patients sans cirrhose Génotype 1,4,5 ou 6	Harvoni®	12 semaines
Patients avec cirrhose compensée Génotype 1,4,5 ou 6	Harvoni® + ribavirine	12 semaines
	Harvoni®	24 semaines
Patients en situation de post-transplantation hépatique sans cirrhose ou avec cirrhose compensée Génotype 1,4,5 ou 6	Harvoni® + ribavirine	12 semaines
	Harvoni®	La prise d'Harvoni® sans ribavirine pendant 12 semaines (chez les patients sans cirrhose) ou 24 semaines (chez les patients avec cirrhose) pourrait être envisagée chez les patients inéligibles ou intolérants à la ribavirine
Patients avec cirrhose compensée et/ou en échec d'un précédent traitement Génotype 3	Harvoni® + ribavirine	24 semaines

### **Epclusa®**

En Avril 2017, le laboratoire Gilead commercialise Epclusa® contenant du sofosbuvir et du velpatasvir. Ce médicament existe en deux dosages :

- ☐ Sofosbuvir 400mg + velpatasvir 100mg
- ☐ Sofosbuvir 200mg + velpatasvir 50mg

Il est efficace sur tous les génotypes du VHC (de 1 à 6), il est pangénotypique. C'est l'un des deux traitements utilisés dans le parcours simplifié pour la prise en charge de l'hépatite C. (100)

L'efficacité du traitement est très importante quel que soit le génotype, la RVS étant supérieure à 95%. (77)

Afin de faciliter l'accès au soin, Epclusa® est l'un des traitements ayant reçu l'autorisation d'être délivré dans les pharmacies de ville.

Tableau X Traitement recommandé et durée pour les adultes quel que soit le génotype du VHC par Epclusa® selon la HAS (101)

Population de patients	Traitement	Durée
Patients sans cirrhose et patients avec une cirrhose compensée	Epclusa®	12 semaines
Patients avec une cirrhose décompensée	Epclusa® + ribavirine	12 semaines

### Vosevi®

Enfin le laboratoire Gilead commercialise en juillet 2017 une dernière association à base de sofosbuvir : le Vosevi®. Ce médicament contient du sofosbuvir 400mg, du velpatasvir 100mg et du voxilaprévir 100mg. (102)

C'est également un traitement pangénotypique. Il a une efficacité très élevée avec une RVS de plus de 90% (103)

Tableau XI Durées du traitement recommandées pour VOSEVI pour tous les génotypes du VHC selon la HAS (103)

Population de patient	Durée du traitement
Patients naïfs de traitement par AAD sans cirrhose	8 semaines
Patients naïfs de traitement par AAD avec une cirrhose compensée	12 semaines 8 semaines peuvent être envisagées chez les patients infectés par le génotype 3
Patients préalablement traités par AAD sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	12 semaines

Ainsi, le sofosbuvir a transformé le traitement de l'hépatite C. En effet c'est devenu l'un des agents principaux des stratégies thérapeutiques en remplaçant les peginterférons, la ribavirine et les inhibiteurs de protéase. De plus il a peu d'effets secondaires : maux de tête, étourdissement, nausées et diarrhées. Tel qu'indiqué ci-dessus, certaines associations permettent de traiter tous les génotypes. (104)

b. Dasabuvir (figure 29)

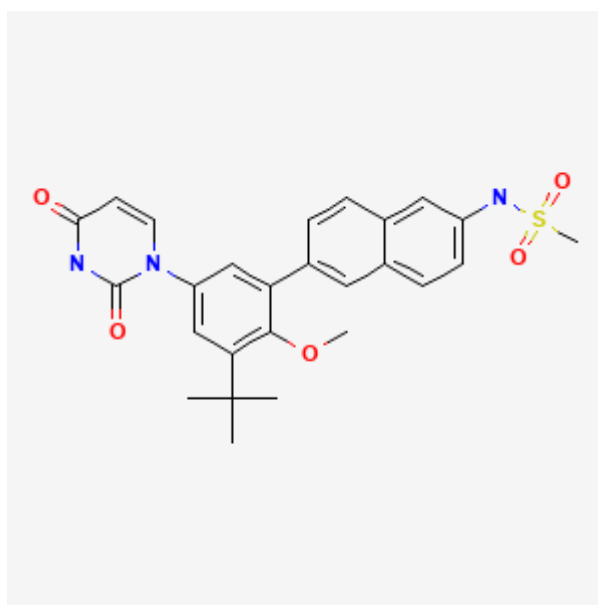


Figure 29 Représentation de la structure chimique du Dasabuvir d'après PubChem (105)

Le Dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN codé par le gène NS5B. (106)

Il est commercialisé sous le nom d'Exviera® à partir de Janvier 2015 par le laboratoire AbbVie.

Il s'utilise en association avec le Viekirax® et plus ou moins la ribavirine dans le traitement du génotype 1 du VHC.

Tableau XII Médicament(s) co-administré(s) recommandé(s) et durée de traitement pour EXVIERA® en fonction de la population de patients selon la HAS (65)

Population de patients	Traitement	Durée
Génotype 1b, sans cirrhose	VIEKIRAX® + EXVIERA®	12 semaines
Génotype 1b, avec cirrhose compensée	VIEKIRAX® + EXVIERA®+ ribavirine	12 semaines
Génotype 1a, sans cirrhose	VIEKIRAX® + EXVIERA®+ ribavirine	12 semaines
Génotype 1a, avec cirrhose compensée	VIEKIRAX® + EXVIERA®+ ribavirine	24 semaines

La posologie est d'un comprimé de dasabuvir 250mg, deux fois par jour. La demi-vie étant de 5-8h, elle ne permet pas une administration quotidienne en une prise. (107)

C'est une molécule très bien tolérée par les patients. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont de la fatigue, des nausées et des démangeaisons.



Comme le Viekirax® malgré une bonne efficacité et une bonne tolérance du médicament, la commercialisation de l'Exviera® est arrêtée le 12 Octobre 2018 en raison d'une diminution du besoin médical. En effet, à partir de 2018 il n'est plus recommandé dans la prise en charge de l'hépatite C afin de privilégier une stratégie pangénotypique. (67)

#### 4 -Tableaux récapitulatifs

NOM COMMERCIAL + DCI	GENOTYPES CIBLÉS	COMMERCIALISATION
OLYSIO® (siméprévir 150mg)	Génotypes 1 et 4	Commercialisé en Octobre 2013. Arrêt de commercialisation le 1 <sup>er</sup> Mai 2018.
DAKLINZA® (daclatasvir 30 et 60mg)	Génotypes 1, 3 et 4	Commercialisé en Mars 2014. Arrêt de commercialisation le 22/08/2019
VIEKIRAX® (ombitasvir 12,5mg + paritaprévir 75mg + ritonavir 50mg)	Génotypes 1 et 4	Commercialisé le 15 Janvier 2015 Arrêt de commercialisation le 12 Octobre 2018
EXVIERA® (dasabuvir 250mg)	Génotype 1	Commercialisé le 15 Janvier 2015 Arrêt de commercialisation le 12 Octobre 2018
ZEPATIER® (grazoprévir 100mg + elbasvir 50mg)	Génotype 1 et 4	Commercialisé le 22 Juillet 2016.
SOVALDI® (sofosbuvir 400mg)	Génotype 1, 3, 4, 5 et 6	Commercialisé en Novembre 2013
HARVONI® (sofosbuvir 400mg + lédipasvir 90mg)	Génotype 1, 3, 4, 5 et 6	Commercialisé en Novembre 2014
EPCLUSA® (sofosbuvir 400/200mg + velpatasvir 100/50mg)	Génotype 1 à 6	Commercialisé en Avril 2017
VOSEVI® (sofosbuvir 400mg + velpatasvir 100mg + voxilaprévir 100mg)	Génotype 1 à 6	Commercialisé en Juillet 2017
MAVIRET® (glécaprévir 100mg + pibrentasvir 40mg)	Génotype 1 à 6	Commercialisé en Juillet 2017

## **V -Les parcours de soins**

Le parcours de soin pour le traitement de l'hépatite C a été modifié avec le développement des molécules pangénotypiques et en vue de répondre à l'objectif d'élimination de l'infection d'ici 2025. L'élimination signifie une diminution de 90% des nouvelles infections et une réduction de la mortalité de 65%.

Pour atteindre cet objectif, plusieurs actions ont été mise en place :

- ☐ Simplifier le parcours de soin en permettant au traitement d'être prescrit par l'ensemble des médecins
- ☐ Favoriser une prise en charge de proximité en permettant aux pharmacies de ville de pouvoir délivrer le traitement
- ☐ Recommander des schémas thérapeutiques simples, efficaces et bien tolérés
- ☐ Limiter le recours aux Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP).

On voit alors apparaître deux types de parcours pour la prise en charge de l'hépatite C : le parcours de soins simplifié et le parcours de soins spécialisé. (77)

Pour cette partie j'ai utilisé les « recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le VHC en France » de Mars 2018. L'AFEF c'est l'Association Française pour l'Étude du Foie qui est la référence en matière de recommandations de la prise en charge des traitements des maladies liées au foie. (108)(77)

### **1 -Parcours simplifié**

#### *a. Objectifs*

Le parcours simplifié permet une prise en charge de proximité au plus proche du domicile du patient. En effet le médecin traitant peut prescrire les traitements et le pharmacien de ville les délivrer. Cela permet une prise en charge rapide.

#### *b. Bilan initial (figure 30)*

C'est un parcours qui doit être complémentaire du parcours de soins spécialisé et pour cela le médecin doit effectuer un bilan initial (détaillé dans la partie I) afin de déterminer l'éligibilité du patient au parcours simplifié.

## RECOMMANDATIONS :

1. La mesure de la charge virale est indispensable avant l'initiation du traitement (A)
2. Les conditions pour un parcours simplifié sont (AE) :
  - Absence de co-infection VHB et/ou VIH
  - Absence d'insuffisance rénale sévère (DGF<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
  - Absence de comorbidité hépatique mal contrôlée
  - Absence de maladie hépatique sévère
  - Absence de traitement antiviral C antérieur
3. Pour écarter le diagnostic de maladie hépatique sévère, le résultat d'une des méthodes suivantes doit être utilisé :
  - FibroScan® < 10 kPa (A)
  - Fibrotest® ≤ 0,58 (AE)
  - Fibromètre® ≤ 0,786 (AE)

*Figure 30 Critères d'éligibilité au parcours simplifié selon l'AFEF (77)*

### *c. Traitements et suivi (figure 31)*

A l'instauration du traitement le médecin évalue les capacités du patient à être observant, afin de mettre en place une aide (CSAPA, CAARUD, maison de santé) pour accompagner le patient si besoin.

La prescription peut être faite pour la durée totale du traitement (8 ou 12 semaines). Les consultations de suivi par le prescripteur au cours du traitement ne sont pas obligatoires. Elles peuvent être effectuées par du personnel non médical s'il est nécessaire de faire le point à propos de la tolérance ou de l'observance.

## RECOMMANDATIONS :

1. Deux options thérapeutiques pangénotypiques sont recommandées
  - Epclusa® (Sofosbuvir + Velpatasvir) pendant 12 semaines (A)
  - Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir) pendant 8 semaines (A)
2. Pour évaluer les interactions médicamenteuses, la consultation du site : [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart sont recommandées (AE)
3. La mesure de la charge virale 12 semaines après l'arrêt du traitement est indispensable (A)

*Figure 31 Traitements et suivi du parcours simplifié d'après l'AFEF (77)*

Si la charge virale est indétectable lors de la mesure de la charge virale 12 semaines après l'arrêt du traitement alors le patient est considéré comme guéri.

Les patients conservant des comportements à risque (UD notamment) s'exposent à un risque de réinfection, une recherche régulière de la charge virale doit alors être effectuée. (77)

## **2 -Parcours spécialisé**

### *a. Bilan initial*

Le bilan initial permet de déterminer les comorbidités et donc d'adapter la prise en charge.

### *b. Stratégie thérapeutique*

Les stratégies thérapeutiques à privilégier doivent répondre à des critères :

- ☐ Une RVS supérieure à 95%
- ☐ Une bonne tolérance
- ☐ Une facilité d'utilisation : prise quotidienne pendant une courte durée afin de favoriser l'observance

Ces stratégies peuvent également être utilisées chez les patients co-infecter VHC-VIH.

Stratégie pangénotypique :

Les stratégies pangénotypiques doivent être privilégiées. Deux options sont disponibles quel que soit le génotype :

- ☐ Epclusa® pendant 12 semaines
- ☐ Maviret® pendant 8 à 12 semaines selon la sévérité de la maladie hépatique ; pendant 16 semaines en cas d'échec d'un traitement par peginterféron + ribavirine en cas de génotype 3.

Stratégie selon le génotype :

Dans certains cas, lorsque l'efficacité, la tolérance et la facilité d'emploi le permettent d'autres stratégies thérapeutiques dépendantes du génotype peuvent être utilisées.

Pour le génotype 1, l'utilisation d'Harvoni® pendant 8 semaines et possible, avec une RVS supérieure à 95%.

Il est possible d'utiliser le Zepatier® pendant 12 semaines dans plusieurs cas :

- ☐ Chez les patients infectés par le génotype 1b
- ☐ Chez les patients infectés par le génotype 1a avec une charge virale  $\leq 80\,000\text{UI/mL}$

- Chez les patients infectés par le génotype 4 et jamais traité par interféron-ribavirine

*c. Suivi pendant le traitement*

Comme pour le parcours simplifié, le médecin doit évaluer la capacité du patient à être observant et si besoin faire appel au personnel soignant d'une structure (CSAPA, CAARUD, maison de santé).

La prescription peut également être faite d'emblée pour la durée totale du traitement. Les consultations de suivi par le prescripteur au cours du traitement ne sont pas obligatoires. Elles peuvent être effectuées par du personnel non médical s'il est nécessaire de faire le point à propos de la tolérance ou de l'observance.

*d. Suivi virologique après le traitement*

La charge virale à 12 semaines après l'arrêt du traitement est indispensable. Si la charge virale est indétectable lors de la mesure de la charge virale 12 semaines après l'arrêt du traitement alors le patient est considéré comme guéri.

Les patients conservant des comportements à risque (UD notamment) s'exposent à un risque de réinfection, une recherche régulière de la charge virale doit alors être effectuée.

*e. Suivi de la maladie hépatique après le traitement*

Une fois la guérison établie, les patients atteints de pathologies hépatiques sévères doivent continuer à bénéficier de dépistage semestriel du CHC (même si le risque de CHC diminue après la guérison).

*f. Cas particuliers*

Tableau XIII Prise en charge des cas particuliers du VHC d'après l'AFEF (77)

<b>ÉCHEC APRES UN TRAITEMENT PAR AAD</b>	
Échec par antiviraux de première génération	Vosevi® pendant 12 semaines. Vosevi® ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines chez les patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 3. Sofosbuvir + Maviret® pendant 24 semaines chez les patients avec cirrhose décompensée.
Traitement de recours après traitement par AAD inhibiteur de NS5A de deuxième génération	A ce jour aucune option thérapeutique ne peut être recommandée.
<b>CIRRHOSE DÉCOMPENSÉE ET TRANSPLANTATION HÉPATIQUE</b>	
Cirrhose décompensée	Epclusa® + ribavirine pendant 12 semaines si cirrhose Child-Pugh B. Harvoni® + ribavirine ou Epclusa® + ribavirine pendant 12 semaines si cirrhose Child-Pugh C.
Transplantation hépatique	Epclusa® pendant 12 semaines Maviret® pendant 12 semaines
<b>INSUFFISANCE RÉNALE</b>	
Insuffisance rénale modérée	Aucun ajustement de posologie
Débit de filtration glomérulaire (DFG) <30mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Maviret® pendant 12 semaines Zepatier® pendant 12 semaines si génotype 1
<b>HÉPATITES AIGÜES VIRALES C</b>	
	Même schéma thérapeutique que ceux utilisé dans le traitement de l'hépatite chronique virale C.

### 3 -Algorithme de prise en charge de l'hépatite C (figure 20)

## ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE

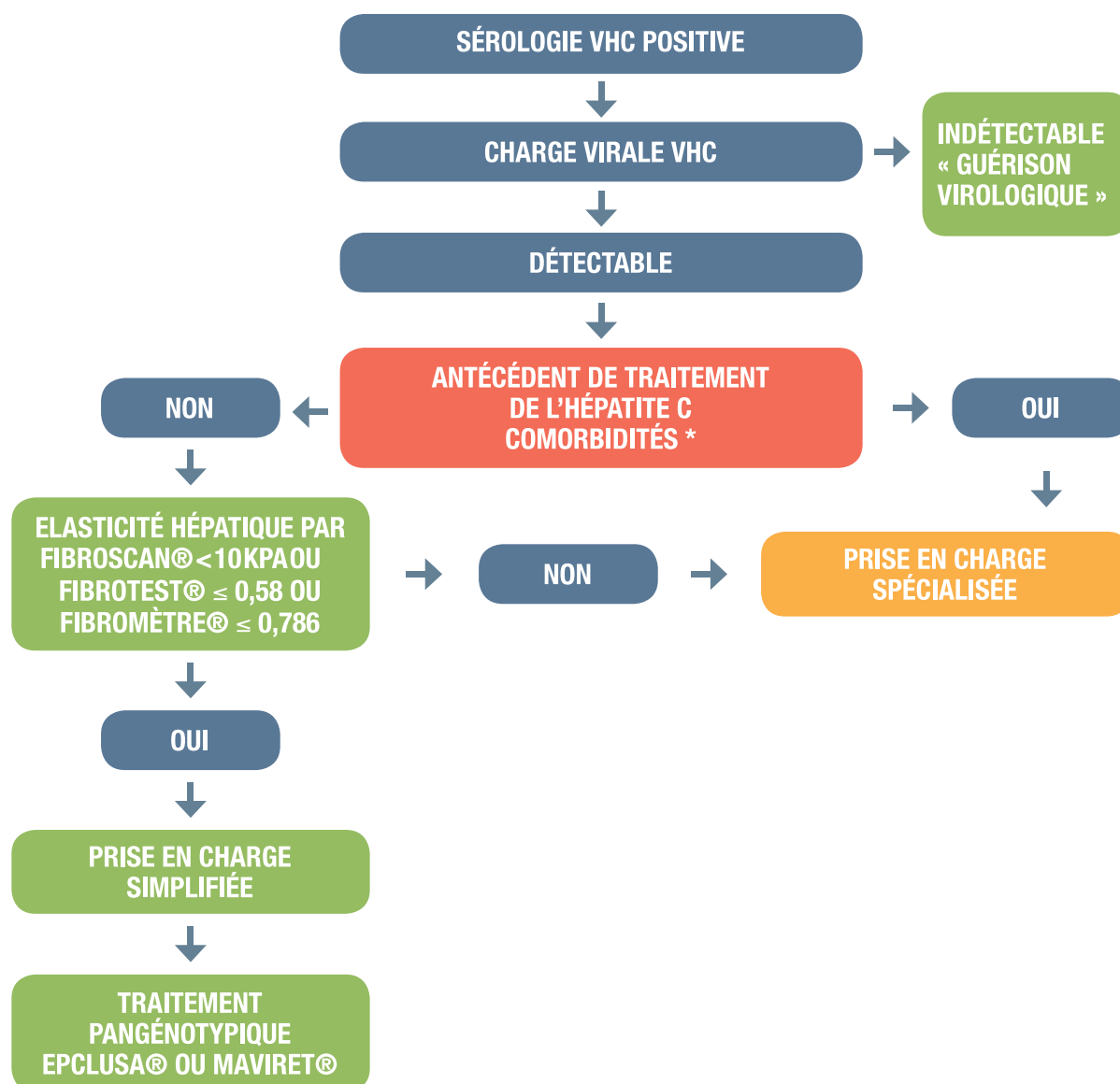


Figure 32 Algorithme de prise en charge de l'hépatite C d'après l'AFEF (77)



## PARTIE III – PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE C À L'OFFICINE

---

### I -Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de l'hépatite C

#### 1 -Les gestes qui protègent

Il n'existe aucun vaccin contre le VHC. A l'officine la prévention passe donc par le rappel des gestes qui protègent de l'hépatite C (109) :

- ☐ Ne pas partager le matériel utilisé pour l'usage de drogue : seringue, paille, coton, cuillère...
- ☐ Ne pas partager les objets de toilettes pouvant être en contact avec le sang : rasoir, coupe ongle, brosse à dent.
- ☐ En cas de coupure ou plaie cutanée : nettoyer à l'eau et au savon puis désinfecter.
- ☐ Ne pas se faire tatouer ou se faire faire de piercing par des vendeurs à la sauvette et vérifier que le matériel soit à usage unique. (110)
- ☐ Utiliser un préservatif en cas de rapport à risque.

#### 2 -Orienter vers les structures médico-sociales spécialisées

Il est important que le pharmacien d'officine soit bien informé des ressources disponibles pour la prise en charge des UD afin de pouvoir les orienter vers des structures médico-sociales. Il existe trois types d'établissements médico-sociaux spécialisés.

**Les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA).** Ils ont pour vocation d'assurer une prise en charge de proximité, pluridisciplinaire et ambulatoire des personnes en difficulté avec les substances psychoactives (licites ou non, médicaments détournés de leur usage), mais également les personnes présentant des addictions sans substance dont le jeu pathologique (pratique inadaptée, persistante, répétée et addictif du jeu à condition qu'elle ne soit pas mieux expliquée par un épisode maniaque). (111)

Les objectifs des CSAPA sont d'aider les personnes ayant une conduite addictive à trouver une meilleure qualité de vie, à se déprendre de leurs dépendances, à se protéger de leurs facteurs de vulnérabilité, à diminuer les risques de complications liés aux usages de substances et aux modes de vie et à traiter les comorbidités.

**Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques (CAARUD).** Ils accueillent les UD avec un minimum de conditions : respect de l'équipe et des autres usagers et interdiction de consommation sur place. L'abstinence, le projet de sevrage, la sobriété ou d'autres considérations ne sont pas exigés.

Les missions des CAARUD sont : l'accueil collectif et individuel, l'information et le conseil personnalisé pour UD, le soutien aux usagers dans l'accès aux soins, mais également dans l'accès aux droits, l'accès au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle, la mise à disposition de matériel de prévention des infections.

**Les communautés thérapeutiques.** Elles ont été mises en place progressivement à partir de 2007 en vue de diversifier l'offre de soin.

Elles s'adressent à un public de consommateurs dépendants à une ou plusieurs substances psychoactives, dans un but d'abstinence, avec la spécificité de placer le groupe au cœur du projet thérapeutique et d'insertion sociale. Les communautés thérapeutiques proposent un hébergement plus long (1 an, pouvant être prolongé jusqu'à 2 ans) que celui des CSAPA avec hébergement, et une prise en charge thérapeutique incluant l'approche communautaire, cognitivo-comportementale et l'influence des pairs. (112)

### **3 -Réduction des risques chez les usagers de drogues**

Aujourd'hui la voie principale de contamination du VHC se fait par le partage de matériel entre UD. Il est donc important de les sensibiliser aux mesures de réduction des risques. Le pharmacien d'officine a son rôle à jouer dans la mise en place de ces mesures

#### *a. Matériel d'injection stérile (figure 33)*

Les officines par leur accessibilité sont des lieux qui favorisent la mise en place d'actions de santé publique. Les kits d'injection stérile destinés à la réduction des risques de transmission de pathologie infectieuses chez les UD en font partie.

Le kit Steribox 2® est vendu dans les officines à un prix modéré d'un euro. Il contient : 2 seringues à insuline, 2 tampons alcoolisés, 2 récipients de chauffe et de dilution, 2 filtres, 2 tampons secs, 2 ampoules d'eau stérile pour l'injection, 1 préservatif. La vente de ces kits s'accompagne d'un message de sensibilisation.



*Figure 33 Kit d'auto-injection Stéribox 2®*

Un équivalent de la Stéribox 2<sup>®</sup>, le Kit+<sup>®</sup>, contenant le même matériel est également distribué gratuitement dans les CAARUD et les CSAPA. (113)

Certains de ces organismes passent dans les pharmacies qui le demande pour les approvisionner en kit+<sup>®</sup>. Ce dispositif permet aux pharmaciens de dispenser ces kits gratuitement avec ou sans échange du matériel souillé. C'est le « programme d'échange de seringue (PES) en pharmacie ». (114)

*b. Salle de consommation à moindre risque (SCMR)*

Un SCMR est un centre qui permet aux UD de consommer leurs produits dans un cadre d'usage sécurisé, dans de bonnes conditions d'hygiène et sous la surveillance d'un personnel qualifié capable d'expliquer les risques et de recommander des pratiques plus sûres.

L'objectif est la réduction des risques liés à la consommation des drogues ; elles ne sont en aucun cas fournies par le centre et les intervenants n'aident pas à la prise. (115)

Deux salles ont ouvert en France à Paris et à Strasbourg en 2016 dans le cadre d'une expérimentation. Les résultats issus de ce programme montrent des effets bénéfiques sur la santé (baisse des infections au VIH et au VHC et baisse des overdoses). (116)

Dans les deux villes où l'expérimentation est en place, le rôle du pharmacien est d'orienter les UD vers ces salles afin de limiter les risques de contamination. A l'avenir il serait intéressant d'ouvrir ce type de salle dans d'autres villes afin d'avancer dans la réduction des risques de transmission.

*c. Traitement de substitution aux opiacés (TSO)*

Dans le cadre de la réduction des risques de transmission de pathologie infectieuses chez les UD, le pharmacien se doit de faciliter l'accès aux TSO. Son rôle est essentiel dans la dispensation, l'accompagnement et la compréhension de ces traitements afin de veiller à leur bonne utilisation. (117)

Tableau XIV Caractéristiques spécifiques des TSO selon la HAS (118)

	<b>Méthadone</b>		<b>Buprénorphine</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	Agoniste entier des récepteurs OP3		Agoniste/antagoniste
<b>Dangerosité</b>	<b>Risque de surdoses mortelles.</b> Surdosage accidentel surtout chez les enfants		Moindre risque de surdosage (sauf interaction (BZD alcool) et usage IV)
<b>Interactions pharmacodynamique</b>	Médicaments dépresseurs respiratoires et dépresseurs du système nerveux central (SNC)  Agonistes-antagonistes morphinique		Benzodiazépine et dépresseurs du SNC
<b>Interactions pharmacocinétique</b>	Induction enzymatique : <div> <input type="checkbox"/> Anticonvulsivants : carbamazépine, phénitoïne, phénobarbital,  <input type="checkbox"/> Rifabutine, rifampicine, griséofulvine,  <input type="checkbox"/> Antirétroviraux : lopinavir, nelfinavir, ritonavir, efavirenz, névirapine </div> Risque de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone.  Inhibition enzymatique : fluvoxamine, cimétidine. Risque de surdosage		Le risque d'interaction par inhibition ou induction enzymatique est moindre que pour la méthadone.
<b>Autres interactions médicamenteuses</b>	Citalopram, escitalopram, domperidone, hydroxyzine : majoration du risque de torsade de pointe		
<b>Dose létale</b>	1 mg/kg		
<b>Toxicité</b>	Cardiaque : torsade de pointe		Toxicité hépatique en injection intraveineuse (IV)
<b>Effets indésirables</b>	Constipation, prise de poids, prurit, somnolence, sudation, modification de la libido, gynécomastie.		Constipation, céphalées, insomnies, asthénie, somnolence, nausées, vomissements, lipothymie et sensations vertigineuses, hypotension orthostatique, sudation.
<b>Forme pharmaceutiques</b>	Sirop 10, 20, 40 et 60 mg	Gélules 1, 5, 10, 20, 40 mg	Comprimé sublingual 0,4mg, 1mg, 2mg, 8mg

		→ Adaptation posologique très fine.	
Prescripteurs	Primo-prescription d'un centre spécialisé ou d'un établissement de santé, relais en ville (délégation permanente). La prescription des gélules ne peut être faite qu'après un an sous sirop et chez un patient stabilisé.		Tout médecin
Liste	Stupéfiants		Liste 1 (mais règles de prescription et délivrance des stupéfiants)
Durée de prescription	14 jours	28 jours	28 jours
Ordonnance	Sécurisée (conserver une copie durant 3 ans)		
Délivrance	1 à 7 jours (14 à titre dérogatoire)	7 jours (28 jours à titre dérogatoire)	
Fractionnement	Autorisé		
Renouvellement	Interdit		
Chevauchement	Autorisé si mention expresse		

Risque de mésusage avec la buprénorphine : la buprénorphine est soumise à un effet de premier passage intestinal et hépatique intense. Elle est inefficace par voie orale et la seule voie d'utilisation est la voie sublinguale.

Certains UD s'injectent la buprénorphine, cette pratique contient beaucoup de risque :

- ☐ Hépatites aiguës graves.
- ☐ Réactions locales septiques et endocardites. (119)

Pour éviter ce risque de mésusage il existe une association de buprénorphine avec de la naloxone (Suboxone®). La naloxone est un antagoniste des récepteurs OP3, il subit également un effet de premier passage hépatique qui le rend inactif. Si le patient prend correctement son traitement (par voie sublinguale) il a les effets thérapeutiques de la buprénorphine sans l'effet antagoniste de la naloxone.

En revanche si la Suboxone® est injectée par voie IV, la naloxone ne sera pas métabolisée et va pouvoir exercer ses effets antagonistes des récepteurs OP3. Un syndrome de sevrage se déclenche, l'effet est dissuasif pour le patient.

## **II -Rôle du pharmacien dans le dépistage de l'hépatite C**

En 2016 on estime que sur les 133 400 personnes vivant avec le VHC en France, 80,6% sont au courant de leur statut virologique. Il resterait donc 25 892 personnes non diagnostiquées.

### **1 -Le rôle du pharmacien**

Le rôle du pharmacien d'officine est d'inciter les personnes à risque d'avoir été infectées par le VHC d'effectuer des tests. C'est le dépistage ciblé, il concerne :

- ☐ Les UD par voie intraveineuse ou pernasale ;
- ☐ Les personnes originaires ou ayant reçu des soins dans des pays à forte prévalence de VHC ;
- ☐ Les partenaires sexuels et les membres de l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite chronique C ;
- ☐ Les personnes transfusées avant 1992 ;
- ☐ Les personnes incarcérées ou l'ayant été. (120)

Mais en décembre 2016 la HAS conclue que « le dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque présente des limites et contribue à la persistance d'une épidémie cachée de l'infection VHC ». L'AFEF recommande donc le dépistage de chaque adulte au moins une fois dans sa vie afin de diagnostiquer l'ensemble des patients infectés par le VHC. (77)

Pour un dépistage rapide en quelques minutes, le pharmacien peut orienter les patients vers des structures spécialisées autorisées à réaliser des TROD (cabinets de médecine générale, CAARUD, CSAPA...).

Ces tests permettent de détecter les anticorps anti-VHC et donc de déterminer si le patient a été en contact avec le virus ; ils ne permettent pas de savoir si le virus a été éliminé. Pour cela il faudra automatiquement faire confirmer un test positif par un test PCR (détection de la charge virale) en laboratoire. (77)(120)

Le dépistage présente un intérêt individuel et collectif. Individuel car il permet de prendre en charge rapidement les patients infectés par le VHC et de les traiter avant que des complications n'apparaissent, et collectif afin de limiter la transmission du VHC et ainsi diminuer le réservoir viral dans la population. (120)

## **2 -Campagne de dépistage en pharmacie**

L'élimination de l'hépatite C en France d'ici 2025 nécessite un renforcement du dépistage notamment par une augmentation de l'offre et de l'accès auprès de la population générale. Deux expérimentations de dépistage de l'hépatite C en officine ont été réalisées dans deux régions différentes.

### *a. Pharmatrod*

Le projet Pharmatrod a pour objectif de proposer à la population générale un dépistage combiné VIH/VHC par l'utilisation de TROD. L'opération a débuté le 26 novembre 2018 et va couvrir une période de 6 mois. Elle est organisée par le service de Rétrocession APMH et en partenariat avec la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France – FSPF 13, l'Union de Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) Paca, l'URPS Pharmaciens PACA et l'association SOS hépatites Paca. Le laboratoire Abbvie a assuré le support logistique. 48 officines se sont portées volontaire pour faire partie de l'expérimentation et ont suivi une formation qui porte sur la proposition du TROD, l'entretien avant de le réaliser, la manipulation/prélèvement et le rendu des résultats. (121)

Un total de 442 personnes différentes a bénéficié de ces actions et près de 87% n'auraient jamais effectué la démarche en l'absence de proposition du pharmacien. Sur l'ensemble, 2 usagers ont eu un TROD VHC positif et 1 patient a eu un TROD VIH positif, tous confirmés ultérieurement par analyse en laboratoire. (122)

### *b. Depist'C pharma*

Une expérimentation relevant de l'article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2018, de prise en charge de l'hépatite C hors les murs impliquant les officines a été lancé en septembre autour de Perpignan.

L'objectif de l'expérimentation portée par l'équipe Mobile Hépatite du centre hospitalier (CH) de Perpignan est de proposer un dépistage de proximité de l'hépatite C par TROD en pharmacies d'officine. Les personnes ayant un TROD positif seront prises en charge par l'équipe Mobile Hépatites du CH de Perpignan. (123)

Le projet Depist'C pharma a réuni 25 pharmacies. A 5 mois et demi de l'expérimentation 256 TROD ont été réalisés dont trois étaient positifs (prévalence de 1,17%). Un seul avait une charge virale positive et il a été traité avec succès. Les résultats à 3 ans de cette évaluation seront détaillés dans les prochains mois. (124)

Sensibiliser au dépistage dans les pharmacies présente de nombreux avantages. Le maillage officinal homogène permet d'étendre le dépistage dans les localités où les offres sont éloignées. Les plages horaires d'ouverture étendues, la facilité d'accès des officines dont une grande majorité dispose d'espaces de confidentialité en font des lieux propices à la réalisation de TROD. Les pharmacies doivent participer activement à réduire l'épidémie cachée en identifiant et orientant les porteurs chroniques vers une prise en soin et une guérison quasi systématique. (122)

### **III -Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement au cours du traitement**

Comme vu précédemment le pharmacien est impliqué dans toutes les étapes de la prise en charge des patients atteints d'hépatite C. Mais son rôle majeur reste la dispensation des traitements et le conseil associé.

Dans cette partie, nous aborderons les traitements principaux de l'hépatite C, Maviret® et Epclusa® qui sont les médicaments utilisés dans le parcours simplifié.

#### **1 -Gestion des effets indésirables**

Les deux traitements sont bien tolérés, les effets indésirables sont légers à modérés et se résorbent graduellement. Les principaux effets indésirables d'Epclusa® sont l'asthénie, les maux de tête et des nausées. Ce sont les mêmes pour Maviret® avec en plus des diarrhées et des prurits. (125)(126)

La gestion des effets indésirables est la même pour les deux médicaments.

##### *a. Asthénie*

Cet effet secondaire est habituellement temporaire et disparaît après quelques semaines (127)

Dans un premier de temps, le pharmacien peut conseiller de mettre en place des règles hygiéno-diététiques :

- ☐ Privilégier des occupations relaxantes le soir afin d'avoir un temps de sommeil suffisant
- ☐ Pratiquer une activité physique peu intense telle que la marche
- ☐ Adopter une alimentation équilibrée et manger à heures régulières. Le grignotage ou le fait de sauter des repas sont des sources de fatigue.
- ☐ Après le déjeuner une courte sieste ne dépassant pas 20 minutes peut être bénéfique. C'est un moment où la vigilance baisse naturellement. (128)



Si ces mesures sont insuffisantes, des solutions sont disponibles sans ordonnance. Le pharmacien peut conseiller des complexes de vitamines, minéraux et oligo-éléments afin de soulager une fatigue passagère. (129)

#### *b. Céphalées*

Afin de soulager les maux de tête, il est recommandé de se reposer dans le calme et de bien s'hydrater.

Si la douleur ne cède pas il est possible de prendre un antalgique. Le paracétamol est à privilégier, la dose maximale par prise est 1g. Un intervalle de 6h est nécessaire entre chaque prise avec une posologie maximale de 4g par jour (3g en cas de cirrhose).

Si le paracétamol ne suffit pas pour calmer la douleur, il est possible d'utiliser des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène. (130)(127)

#### *c. Nausées*

Quelques gestes peuvent être conseillés afin de calmer les nausées :

- ☐ Adapter l'alimentation en fractionnant les repas tout au long de la journée, en évitant les aliments gras, le café, les boissons gazeuses
- ☐ Se relaxer et respirer calmement, se distraire.
- ☐ Éviter les odeurs désagréables
- ☐ Éviter de se coucher dans les 30 à 60 minutes après avoir mangé.

Si ces mesures sont insuffisantes, il existe un médicament antiémétique disponible sans ordonnance, la métopimazine (Vogalène®). (131)(127)

#### *d. Diarrhées*

En cas de diarrhée aiguë, il faut prévenir la déshydratation par des boissons abondantes, des potages, sans omettre la prise de sel.

L'alimentation doit être poursuivie et adaptée en évitant les épices, les fruits, les légumes verts. Les laitages sont déconseillés du fait de la possibilité d'intolérance au lactose.

Si ces mesures sont insuffisantes, il est possible de conseiller des médicaments antidiarrhéiques. (132)

#### e. Prurit

En cas de sécheresse de la peau, le pharmacien peut conseiller :

- ☐ Des savons doux surgras pour la toilette tels que le gel moussant, associé à une crème hydratante à appliquer quotidiennement tel que les produits des gammes Lipikar®, Trixera®, Dexeryl®.
- ☐ D'utiliser des lessives douces pour la peau
- ☐ Porter des vêtements amples
- ☐ Éviter des douches et des bains chauds prolongés. (127)

## **2 -Interactions médicamenteuses**

Le pharmacien, lors de la délivrance des traitements, doit être vigilant aux éventuelles interactions médicamenteuses.

Pour évaluer les risques d'interactions médicamenteuses, la consultation du site [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart est recommandée.

#### a. Maviret®

Le glecaprevir et le pibrentasvir ont une faible activité inhibitrice des CYP1A2 et CYP3A, n'inhibent pas CYP2D6 et CYP2C19. Une interaction médicamenteuse significative n'est pas attendue avec les substrats de ces enzymes. Des études d'interactions médicamenteuses ont montré qu'ils pourraient inhiber la glycoprotéine P (P-gp) et la *Breast Cancer Resistant Protein* (BCRP) et faiblement inhiber l'UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. (133)

*Tableau XV Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes avec  
Maviret® (134)*

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>		
digoxine	↑ digoxine	L'administration concomitante avec la digoxine entraîne des augmentations de la concentration de digoxine. La prudence s'impose, et une réduction de 50 % de la dose de digoxine est recommandée lorsque la digoxine est administrée en concomitance avec Maviret®.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
carbamazépine	↓ glécaprévir ↓ pibrentasvir	L'administration concomitante peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de Maviret® et n'est pas recommandée.
<b>PLANTES MÉDICINALES</b>		
millepertuis	↓ glécaprévir ↓ pibrentasvir	On s'attend à ce que l'administration concomitante entraîne une diminution de l'effet thérapeutique de Maviret® et n'est pas recommandée.
<b>ANTIVIRAUX (ANTI-VHC)</b>		
sofosbuvir	↑ sofosbuvir ↔ GS-331007	L'administration concomitante augmente la concentration de sofosbuvir, mais n'a pas d'effet sur son métabolite principal GS-331007. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<b>ANTIRÉTROVIRAUX (ANTI-VIH)</b>		
darunavir + ritonavir lopinavir/ritonavir	↑ glécaprévir ↑ pibrentasvir	L'administration concomitante a significativement augmenté les concentrations de glécaprévir et de pibrentasvir, et n'est pas recommandée.
éfavirenz	↓ glécaprévir ↓ pibrentasvir	L'administration concomitante avec des traitements comportant de l'éfavirenz peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de Maviret® et n'est pas recommandée.
rilpivirine	↑ rilpivirine	L'administration concomitante peut entraîner une hausse de l'exposition à la rilpivirine, mais aucun ajustement de la dose n'est requis. On doit user de prudence lorsque ces 2 médicaments sont administrés en concomitance.
ténofovir alafénamide	↔ténofovir	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
fumarate de ténofovir disoproxil	↑ ténofovir	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<b>INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE</b>		
pravastatine rosuvastatine	↑ pravastatine ↑ rosuvastatine	L'administration concomitante peut augmenter la concentration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, ce qui est associé à une myopathie et à une rhabdomyolyse.

		<p>La dose de pravastatine doit être réduite de 50 % lorsqu'elle est administrée en concomitance avec Maviret®.</p> <p>La rosuvastatine à une dose ne dépassant pas 5 mg peut être administrée en concomitance avec Maviret®.</p>
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
cyclosporine	<p>↑ glécaprévir</p> <p>↑ pibrentasvir</p>	Maviret® n'est pas recommandé chez les patients qui doivent prendre des doses stables de cyclosporine > 100 mg par jour. La concentration de la cyclosporine n'est pas influencée par Maviret®.
tacrolimus	↑ tacrolimus	L'association de Maviret® et du tacrolimus doit être utilisée avec prudence. On s'attend à ce que l'exposition au tacrolimus soit augmentée. Pour cette raison, une surveillance du traitement médicamenteux par le tacrolimus est recommandée, et la dose de ce dernier doit être ajustée en conséquence.
<b>INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b>		
oméprazole	<p>↓ glécaprévir</p> <p>↔ pibrentasvir</p>	L'augmentation du pH gastrique peut réduire l'absorption du glécaprévir, mais ne devrait pas avoir d'effet d'importance clinique sur l'efficacité de Maviret®. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Autre contre-indication importante : la co-administration de Maviret® avec des produits contenant de l'éthinylestradiol est contre-indiquée en raison du risque d'élévation des ALAT. (126)

*b. Epclusa®*

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont tous les deux transportés par la P-gp et la BCRP. Le velpatasvir est métabolisé par les cytochromes CYP2B6, CYP2C8 et CYP3A4. (133)

Les produits médicamenteux qui sont des inducteurs de la P-gp ou des inducteurs modérés à puissants du CYP2B6, CYP2C8, ou CYP3A4 peuvent réduire considérablement les concentrations plasmatiques de sofosbuvir ou de velpatasvir, entraînant une réduction de l'effet thérapeutique. L'utilisation de ces agents avec Epclusa® n'est pas recommandée. (135)

Tableau XVI Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes avec  
Epclusa® (135)

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaires cliniques
<b>AGENTS RÉDUISANT L'ACIDITÉ GASTRIQUE</b>		La solubilité du velpatasvir diminue à mesure que le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH gastrique devraient faire baisser la concentration du velpatasvir.
Antiacides	↓ velpatasvir	Il est recommandé de séparer l'administration de Epclusa® et celle des antiacides d'au moins 4 heures.
Antagonistes des récepteurs H2	↓ velpatasvir	Les antagonistes du récepteur H2 peuvent être administrés en même temps que Epclusa® ou à une heure différente, à une dose ne dépassant pas les doses comparables à 40 mg de famotidine deux fois par jour.
Inhibiteurs de la pompe à protons	↓ velpatasvir	Les doses d'inhibiteurs de la pompe à protons comparables à 20 mg ou moins d'oméprazole peuvent être administrées avec Epclusa® lorsque ce dernier est pris avec de la nourriture.
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>		
Amiodarone	L'effet sur les concentrations d'amiodarone, de sofosbuvir et de velpatasvir est inconnu	L'administration concomitante de l'amiodarone avec Epclusa® peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. Le mécanisme de cet effet est inconnu. L'administration concomitante de l'amiodarone avec Epclusa® n'est pas recommandée ; si une administration concomitante est requise, une surveillance cardiaque est recommandée.
Digoxine	↑ digoxine	L'administration concomitante d'Epclusa® avec la digoxine peut augmenter la concentration de la digoxine, en raison de l'inhibition intestinale de la P-gp par le velpatasvir. La prudence est de mise et un suivi de la concentration thérapeutique de digoxine est recommandé en cas d'administration concomitante avec Epclusa®.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
carbamazépine phénytoïne phénobarbital oxcarbazépine	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir	L'administration concomitante d'Epclusa® avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'oxcarbazépine devrait diminuer la concentration de sofosbuvir et/ou de velpatasvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique d'Epclusa®. L'administration concomitante n'est pas recommandée.

<b>ANTIMYCOBACTÉRIEN</b>		
rifabutine rifampicine	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir	L'administration concomitante d'Epclusa® et de rifabutine ou de rifampicine devrait diminuer la concentration de sofosbuvir et/ou de velpatasvir, entraînant ainsi une diminution de l'effet thérapeutique d'Epclusa®. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
<b>PLANTES MÉDICINALES</b>		
millepertuis	↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir	L'administration concomitante de millepertuis, un inducteur de la P-gp et un puissant inducteur du CYP, peut diminuer les concentrations plasmatiques de sofosbuvir et de velpatasvir, risquant d'entraîner une perte d'effet thérapeutique
<b>ANTIRETROVIRAUX</b>		
éfavirenz	↓ velpatasvir	L'administration concomitante d'Epclusa® avec l'éfavirenz pourrait augmenter la concentration de velpatasvir. L'administration concomitante n'est donc pas recommandée.
fumarate de ténofovir disoproxil	↑ ténofovir	Il a été démontré qu'Epclusa® peut augmenter l'exposition au ténofovir. Il faut surveiller les effets indésirables liés au ténofovir.
<b>INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE</b>		
rosuvastatine	↑ rosuvastatine	L'administration concomitante d'Epclusa® avec la rosuvastatine peut augmenter la concentration de rosuvastatine, ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. La rosuvastatine peut être administrée en association avec Epclusa® à une dose ne dépassant pas 10 mg
atorvastatine	↑ atorvastatine	L'administration concomitante d'Epclusa® avec l'atorvastatine peut être associée à une augmentation du risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. Surveiller étroitement pour détecter des effets indésirables associés aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, comme la myopathie et la rhabdomyolyse.

### **3 -Conseils aux patients**

#### *a. Observance*

Le Maviret® doit être pris en une prise quotidienne (3 comprimés) au cours d'un repas. Il est important de prendre Maviret® de façon régulière, aux mêmes heures chaque jour et ce, pour toute la durée du traitement.

Le comprimé d'Epclusa® doit quant à lui être pris au cours ou en dehors d'un repas, sans oublier. Il est important de prendre Epclusa® de façon régulière, aux mêmes heures chaque jour et ce, pour toute la durée du traitement.

Chaque délivrance de médicament est l'occasion de soutenir les patients dans la gestion quotidienne de leur maladie et de les informer sur leurs traitements, les précautions à prendre et l'importance d'une bonne observance. En effet une des causes de l'échec des AAD est l'inobservance des patients. Il est donc important de rappeler aux patients que les durées de traitements sont désormais remarquablement courtes avec ces deux associations d'AAD, pour un bénéfice important qui est l'élimination complète du VHC. Et ce avec peu d'effets indésirables comparé aux premiers traitements de l'hépatite C. (136)

#### *b. En cas d'oubli*

Si une prise a été oubliée dans les 18h suivant l'heure habituelle de la prise, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié (avec de la nourriture pour Maviret®) et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle.

S'il se rend compte d'un oubli plus de 18h après l'heure habituelle de la prise, le patient ne doit pas prendre le comprimé oublié et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle. Il ne doit jamais doubler la dose. (126)(125)

#### *c. En cas de vomissement*

Que ce soit pour Maviret® ou Epclusa®, en cas de vomissements dans les 3h suivant la prise, une autre dose peut être prise (avec de la nourriture pour Maviret®). Sinon, prendre le(s) comprimé(s) suivant à l'heure habituelle. (126)(125)

#### *d. Automédication*

Informez le patient qu'il ne doit pas prendre de nouveau médicament (même disponible sans ordonnance) sans demander conseil à son médecin ou à son pharmacien, afin d'éviter toute interaction avec son traitement.

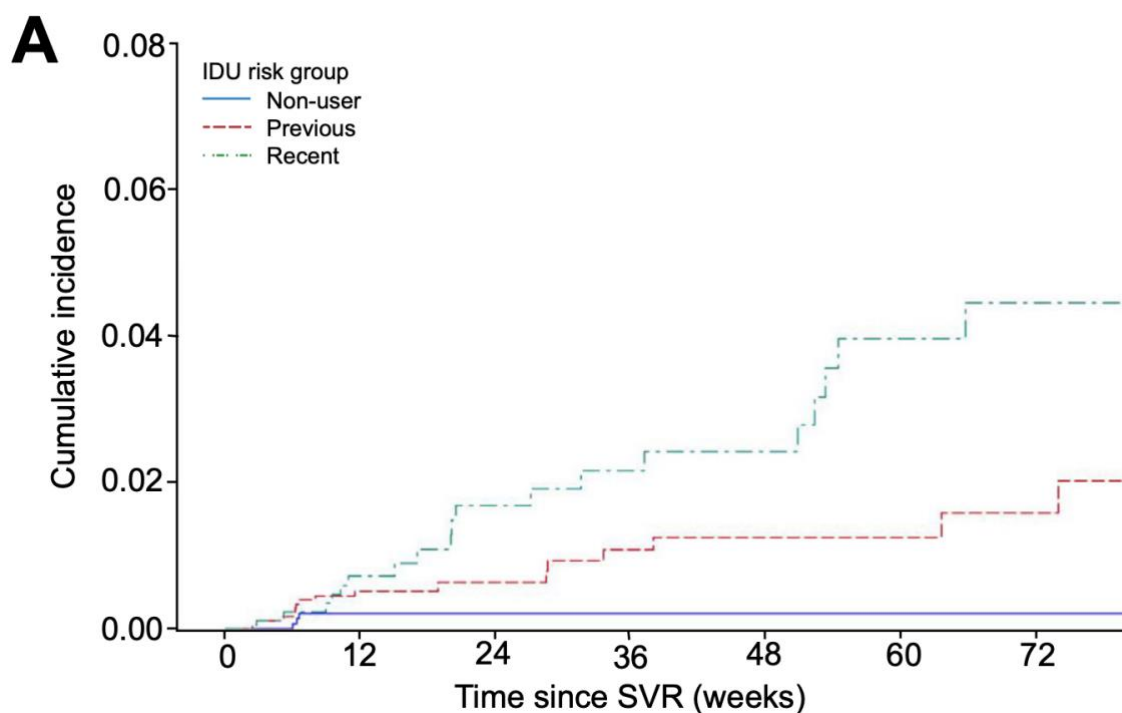
e. Alcool

L'alcool est un facteur d'aggravation, il augmente le risque de cirrhose et de fibrose. Bien que l'alcool n'interagisse pas avec les médicaments anti-VHC, un arrêt est fortement recommandé avant de débiter le traitement, afin de protéger le foie.

f. Recontamination (figure 34)

La recontamination est une nouvelle infection par le VHC, liée à la poursuite ou à la reprise des pratiques à risques, alors que l'infection précédente a été complètement éliminée par le traitement. Elle peut entraver les objectifs d'élimination.

Une étude a été effectuée au Canada afin de mesurer l'incidence des réinfections chez les UD. Ils étaient classés en deux groupes : les personnes ayant reçu des diagnostics majeurs liés à la drogue au cours des trois dernières années précédant la RVS étaient considérées comme des UD récents et celles dont le diagnostic avait été posé plus de trois ans auparavant étaient considérées comme d'anciens UD.



*Figure 34 Courbes d'incidence cumulée des réinfections, selon les antécédents d'utilisation de drogues injectables (137)*

Dans cette étude les taux de réinfection étaient plus élevés parmi les UD récentes (3,1%) et anciens UD (1,4%) que chez les non UD (0,3%). Les taux de réinfection au niveau de la



population restent élevés après un traitement par AAD chez les UD en raison d'une exposition continue aux risques d'infection. L'engagement des UD dans les services de réduction des risques et dans l'observance des TSO est nécessaire pour prévenir les réinfections. (137)

De ce fait, il est important de ne pas oublier les messages de prévention chez tous les sujets traités avec succès mais qui continueraient à présenter des comportements à risque de contamination.

#### **IV -Impact de la COVID sur la prise en charge de l'hépatite C**

La COVID 19 a exercé une pression importante sur les systèmes de santé du monde entier à un moment critique dans le contexte de l'élimination de l'hépatite C. Elle a entraîné le ralentissement ou l'arrêt complet de nombreux programmes. Un retard d'un an dans le diagnostic et le traitement de l'hépatite pourrait entraîner 44 800 CHC supplémentaires et 72 300 décès dus au VHC dans le monde d'ici 2030. (138)

## CONCLUSION

---

Dans le cadre du bulletin épidémiologique du 8 février 2022, Santé publique France a rapporté les données épidémiologiques faisant suite aux recommandations en vue de l'élimination de l'hépatite C. Sur la période 2005-2020, les taux de patients hospitalisés avec hépatite C chronique est passé de 0,45% en 2005 à 0,10% en 2020 avec une diminution plus marquée à partir de 2016 (arrivée des traitements pangénotypiques). Sur cette même période le nombre de décès hospitaliers a également diminué de 58% passant de 526 en 2005 à 220 en 2020. Cette étude montre donc une diminution du nombre de patients hospitalisés pour une hépatite C chronique et du nombre de décès hospitaliers entre 2005 et 2020. L'évolution des données reflète une baisse de la prévalence de l'hépatite C chronique dans la population générale au cours de la période d'étude. (139) L'éradication de l'hépatite C est donc en bonne route, mais les efforts fournis ne doivent pas être relâchés si l'on veut que les objectifs soient atteints en 2025 ; d'autant plus que les chiffres des deux ans de pandémie de COVID 19 ne sont pas pris en compte dans ce bulletin.

Le pharmacien d'officine a donc toute sa place dans le parcours de soin de l'hépatite C et pour son éradication au cours des prochaines années. C'est l'arrivée des AAD dirigés spécifiquement contre le VHC qui a permis de fixer cet objectif. En effet ces traitements révolutionnaires dans la prise en charge de l'hépatite C ont une tolérance et une efficacité remarquables, bien plus élevées que celles des précédents traitements. De plus leur action pangénotypique permet de guérir plus de 95% des patients sans se soucier du génotype.

Mais le traitement seul ne suffit pas pour éradiquer la maladie. La prévention des risques d'infection au VHC est la première étape pour l'éradication de cette maladie. Le pharmacien d'officine est un maillon essentiel par sa proximité avec les patients. Il sensibilise aux gestes qui protègent, il aide à la réduction des risques chez les UD, il oriente les patients vers les structures médico-sociales spécialisées.

Le dépistage est une des clés pour l'éradication de l'hépatite C. En effet le réservoir caché doit être identifié afin de traiter les patients et d'éviter la contamination d'autres personnes. Le pharmacien d'officine pourrait être une solution à ces problématiques en augmentant son rôle dans le dépistage. La mise à disposition de TROD s'avère être un outil puissant pour élargir le dépistage. Cette solution est d'autant plus plausible par l'élargissement des missions du pharmacien avec notamment le remboursement des TROD contre les angines à streptocoques à l'officine au cours de l'année 2020 et son implication dans le dépistage de l'infection à SARS-CoV2.

Le pharmacien d'officine joue également un rôle dans la prise en charge médicamenteuse des patients infectés par le VHC. Il dispense les traitements à l'officine et doit donc détecter les potentielles interactions médicamenteuses, conseiller le patient sur son traitement, identifier les facteurs de non-adhésion, insister sur l'observance et prévenir des risques de réinfection.

Connu avant tout pour être le professionnel qui délivre les traitements aux personnes malades, le métier de pharmacien est sans cesse en évolution et voit ainsi ses missions se multiplier depuis la loi HPST de 2009. Vaccination, dépistage, téléconsultation, éducation à la santé, coopération avec les autres professionnels de la santé, entretien pharmaceutique... Autant de nouvelles missions auxquelles peut s'ajouter l'augmentation de son rôle dans la politique d'éradication de l'hépatite C.

La réflexion et les recherches me permettant de traiter le sujet de cette thèse m'ont fait prendre conscience de l'importance du rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge globale d'une pathologie, dans l'accompagnement du patient et dans l'importance de développer les relations entre professionnels de santé et avec les intervenants des structures médico-sociales et associations. J'ai la conviction désormais, de devoir développer et renforcer tous ces aspects de la relation d'aide et du suivi thérapeutique dans mon quotidien futur de pharmacien d'officine.

## BIBLIOGRAPHIES

---

1. Principaux repères sur l'hépatite C [Internet]. 2021 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Simplification de l'accès au traitement contre l'hépatite C [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/simplification-de-l-acces-au-traitement-contre-l-hepatite-c>
3. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 21 avr 1989;244(4902):359-62.
4. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control - *Journal of Hepatology* [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30405-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30405-6/fulltext)
5. MOUREZ T, BURREL S, BOUTOLLEAU D, PILLET S. Chapitre 28 Virus de l'hépatite C. In: *Traité de virologie médicale*, 2e édition. SFM. 2019.
6. Piver E, Bull A, Roingeard P, Meunier JC. Hépatite C : le serial killer photographié plus de 25 ans après sa mise en examen. *Med Sci (Paris)*. 1 août 2017;33(8-9):720-3.
7. Virus Hepatite C [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/hepatite-C-virus.php>
8. Figure 1.4: Hepatitis C virus (HCV), model structure and genome... [Internet]. ResearchGate. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Hepatitis-C-virus-HCV-model-structure-and-genome-organization-49-a-Model\\_fig3\\_320908322](https://www.researchgate.net/figure/Hepatitis-C-virus-HCV-model-structure-and-genome-organization-49-a-Model_fig3_320908322)
9. Pietschmann T, Brown RJP. Hepatitis C Virus. *Trends in Microbiology*. 1 avr 2019;27(4):379-80.
10. Le virus de l'hépatite C : bilan de 30 années de recherche [Internet]. Planet-Vie. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/le-virus-de-l-hepatite-c-bilan-de-30-annees-de-recherche>
11. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.
12. MOUREZ T, BURREL S, BOUTOLLEAU D, PILLET S. Chapitre 28 Virus de l'hépatite C. In: *Traité de virologie médicale*, 2e édition. SFM. 2019.
13. Principaux repères sur l'hépatite C [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
14. Les hépatites : un sourd tribut [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.aides.org/dossier/les-hepatites-un-sourd-tribut>
15. Prévalence de l'hépatite C [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/prevalence-de-l-hepatite-c](http://www.maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/prevalence-de-l-hepatite-c)

16. Weill-Barillet L, Pillonel J, Semaille C, Léon L, Le Strat Y, Pascal X, et al. Hepatitis C virus and HIV seroprevalences, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drug users, a comparison of geographical areas in France, ANRS-Coquelicot 2011 survey. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 sept 2016;64(4):301-12.
17. Hépatite C [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c
18. Hogan CA, Iles J, Frost EH, Giroux G, Cassar O, Gessain A, et al. Epidemic History and Iatrogenic Transmission of Blood-borne Viruses in Mid-20th Century Kinshasa. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 août 2016;214(3):353-60.
19. Transmission de l'hépatite C [Internet]. Hépatites Info Service. 2019 [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.hepatites-info-service.org/transmission-de-l-hepatite-c/>
20. Hépatite C [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite>
21. infection par Hépatite C [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/hepatite-C-infection.php>
22. Lanotte P, Dubois F, Le Pogam S, Guerois C, Fimbel B, Bacq Y, et al. The Kinetics of Antibodies against Hepatitis C Virus May Predict Viral Clearance in Exposed Hemophiliacs. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 août 1998;178(2):556-9.
23. VIRUS\_HEPATITE-C.pdf [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS\\_HEPATITE-C.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-C.pdf)
24. Hépatite C [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2021 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite>
25. Masson E. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/99285/histoire-naturelle-de-l-infection-par-le-virus-de->
26. Guirlet FX. L'hépatite à virus C: Les stratégies thérapeutiques actuelles et en essais cliniques et la place du pharmacien d'officine dans le conseil et la prise en charge des patients. :146.
27. Comment évolue l'hépatite C ? [Internet]. VIDAL. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/hepatite-c/evolution.html>
28. Moirand PR. Maladie alcoolique du foie que doivent savoir les addictologues ? :23.
29. La transplantation hépatique [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/la-maladie/les-traitements/la-transplantation-hepatique/>
30. Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2911891/fr/hepatite-c-prise-en-charge-simplifiee-chez-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911891/fr/hepatite-c-prise-en-charge-simplifiee-chez-l-adulte)
31. Mukherjee R, Burns A, Rodden D, Chang F, Chaum M, Garcia N, et al. Diagnostic et prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C. *J Lab Autom*. 1 oct 2015;20(5):519-38.

32. Salomon J. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. :10.
33. Réaliser des Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) du VIH et/ou du VHC [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/realiser-des-tests-rapides-dorientation-diagnostique-trod-du-vih-etou-du-vhc>
34. Trod-VHC.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ahfmc.fr/wp-content/uploads/2017/10/Trod-VHC.pdf>
35. Laura Z. Haute Autorité de santé. 2013;106.
36. Hépatite C : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-c/symptomes-diagnostic-evolution>
37. Fibrotest [Internet]. [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/fibrotest.php>
38. Formation-pharmaciens-prise-en-charge-VHC\_theorie\_SFLS\_011216.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: [http://sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/SFLS/Commissions/pharmaciens-medicaments/Formation-pharmaciens-prise-en-charge-VHC\\_theorie\\_SFLS\\_011216.pdf](http://sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/SFLS/Commissions/pharmaciens-medicaments/Formation-pharmaciens-prise-en-charge-VHC_theorie_SFLS_011216.pdf)
39. Fibrometres [Internet]. [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/fibrometres.php>
40. Dépister l'hépatite C [Internet]. [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-c/depistage>
41. Hépatite C traitement [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/hepatite-C-traitement.php>
42. 44\_I.-Ruiz-CHC-associé-aux-AAD.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: [https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/02/44\\_I.-Ruiz-CHC-associe%CC%81-aux-AAD.pdf](https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/02/44_I.-Ruiz-CHC-associe%CC%81-aux-AAD.pdf)
43. Traitement de l'hépatite C [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-c/traitement-medical>
44. Les traitements de l'Hépatite C chronique [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hepatites-virales/hepatite-c/traitement-hepatite-c.html>
45. Interféron alfa : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/interferon-alfa-10737.html>
46. Boyer N, Marcellin P. Traitement de l'hépatite C. Med Sci (Paris). 1 mars 2002;18(3):343-52.
47. Interféron pégylé : une nouvelle étape dans le traitement du VHC [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.pistes.fr/transcriptases/91\\_1303.htm](https://www.pistes.fr/transcriptases/91_1303.htm)
48. PEGASYS [Internet]. VIDAL. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/pegasys-22281.html>

49. Meddispar - 3400926980511 - PEGASYS [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/PEGASYS-90-B-](http://www.meddispar.fr/Medicaments/PEGASYS-90-B-1/(type)/letter/(value)/P/(cip)/3400926980511)

[1/\(type\)/letter/\(value\)/P/\(cip\)/3400926980511](http://www.meddispar.fr/Medicaments/PEGASYS-90-B-1/(type)/letter/(value)/P/(cip)/3400926980511)

50. Meddispar - 3400941682391 - RIBAVIRINE BIOGARAN [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/RIBAVIRINE-BIOGARAN-200-FL-28/\(type\)/name/\(value\)/ribavirine/\(cip\)/3400941682391#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/RIBAVIRINE-BIOGARAN-200-FL-28/(type)/name/(value)/ribavirine/(cip)/3400941682391#nav-buttons)

51. RIBAVIRINE MYLAN [Internet]. VIDAL. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ribavirine-mylan-48423.html>

52. biotechnologie C national d'information sur la, Pike B nationale de médecine des ÉU 8600 R, MD B, États-Unis 20894. Protease Inhibitors (HCV) [Internet]. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2016 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548887/>

53. Malcolm BA, Liu R, Lahser F, Agrawal S, Belanger B, Butkiewicz N, et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2006;50(3):1013-20.

54. Webster DP, Klennerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *The Lancet.* 21 mars 2015;385(9973):1124-35.

55. CT-13126\_VICTRELIS\_REEV\_Avis2\_CT13126.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13126\\_VICTRELIS\\_REEV\\_Avis2\\_CT13126.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13126_VICTRELIS_REEV_Avis2_CT13126.pdf)

56. 2019-05\_antiviraux-action-directe-traitement-hepatite-c\_points-de-repere-52\_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2019-05\\_antiviraux-action-directe-traitement-hepatite-c\\_points-de-repere-52\\_assurance-maladie.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2019-05_antiviraux-action-directe-traitement-hepatite-c_points-de-repere-52_assurance-maladie.pdf)

57. PubChem. Simeprevir [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24873435>

58. Hépatite C chronique : ZEPATIER (elbasvir, grazoprevir) désormais disponible en ville [Internet]. VIDAL. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22835-hepatite-c-chronique-zepatier-elbasvir-grazoprevir-desormais-disponible-en-ville.html>

59. biotechnologie C national d'information sur la, Pike B nationale de médecine des ÉU 8600 R, MD B, États-Unis 20894. Simeprevir [Internet]. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018 [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548277/>

60. olysio\_17122014\_synthese\_ct13651.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015->

03/olysio\_17122014\_synthese\_ct13651.pdf

61. OLYSIO [Internet]. VIDAL. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/olysio-64779.html>
62. PubChem. Paritaprevir [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/45110509>
63. Menon RM, Polepally AR, Khatri A, Awni WM, Dutta S. Clinical Pharmacokinetics of Paritaprevir. Clin Pharmacokinet. oct 2017;56(10):1125-37.
64. VIEKIRAX [Internet]. VIDAL. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/viekirax-69267.html>
65. CT-14069\_VIEKIRAX\_EXVIERA\_PIC\_INS\_Avis3\_CT14068\_CT14069.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14069\\_VIEKIRAX\\_EXVIERA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14068\\_CT14069.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14069_VIEKIRAX_EXVIERA_PIC_INS_Avis3_CT14068_CT14069.pdf)
66. Viekira Pak. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548747/>
67. Hépatite C chronique : arrêt de commercialisation d'EXVIERA et VIEKIRAX [Internet]. VIDAL. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22891-hepatite-c-chronique-arret-de-commercialisation-d-exviera-et-viekirax.html>
68. PubChem. Grazoprevir [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44603531>
69. biotechnologie C national d'information sur la, Pike B nationale de médecine des ÉU 8600 R, MD B, États-Unis 20894. Zepatier [Internet]. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548933/>
70. CT-15357\_ZEPATIER\_PIC\_INS\_Avis2\_CT15357.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15357\\_ZEPATIER\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT15357.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15357_ZEPATIER_PIC_INS_Avis2_CT15357.pdf)
71. ZEPATIER [Internet]. VIDAL. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/zepatier-78388.html>
72. Meddispar - 3400930061701 - ZEPATIER [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZEPATIER-50-B-28/\(type\)/letter/\(value\)/Z/\(cip\)/3400930061701](http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZEPATIER-50-B-28/(type)/letter/(value)/Z/(cip)/3400930061701)
73. PubChem. K6BUU8J72P [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/252163522>
74. Glécaprévir : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/glecaprevir-25296.html>



75. MAVIRET [Internet]. VIDAL. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/maviret-83291.html>
76. CT-16434\_MAVIRET\_PIC\_INS\_Avis2\_CT16434.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16434\\_MAVIRET\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT16434.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16434_MAVIRET_PIC_INS_Avis2_CT16434.pdf)
77. VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>
78. Bookshelf\_NBK548803.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548803/pdf/Bookshelf\\_NBK548803.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548803/pdf/Bookshelf_NBK548803.pdf)
79. PubChem. 0570F37359 [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/252300246>
80. Taylor JG, Zipfel S, Ramey K, Vivian R, Schrier A, Karki KK, et al. Discovery of the pan-genotypic hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor voxilaprevir (GS-9857): A component of Vosevi®. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 15 août 2019;29(16):2428-36.
81. Inhibiteurs de la protéine NS5A du virus de l'hépatite C : une seule cible pour deux actions antivirales | INSB [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/inhibiteurs-de-la-proteine-ns5a-du-virus-de-lhepatite-c-une-seule-cible-pour-deux-actions>
82. Kohler JJ, Nettles JH, Amblard F, Hurwitz SJ, Bassit L, Stanton RA, et al. Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *IDR*. 5 mars 2014;7:41-56.
83. PubChem. Daclatasvir [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25154714>
84. DAKLINZA (daclatasvir) : nouvel antiviral à action directe dans la prise en charge de l'hépatite C chronique [Internet]. VIDAL. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/14345-daklinza-daclatasvir-nouvel-antiviral-a-action-directe-dans-la-prise-en-charge-de-l-hepatite-c-chronique.html>
85. daklinza\_pic\_ins\_avis2\_modifiele22012015\_ct13899.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-01/daklinza\\_pic\\_ins\\_avis2\\_modifiele22012015\\_ct13899.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-01/daklinza_pic_ins_avis2_modifiele22012015_ct13899.pdf)
86. DAKLINZA [Internet]. VIDAL. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/daklinza-66982.html>
87. PubChem. 013TE6E4WV [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/162108680>
88. Lédipasvir : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ledipasvir-24326.html>
89. PubChem. Ombitasvir [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54767916>
90. Gentile I, Buonomo AR, Borgia G. Ombitasvir: a potent pan-genotypic inhibitor of NS5A

for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* sept 2014;12(9):1033-43.

91. PubChem. Elbasvir [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71661251>

92. PubChem. KCU0C7RS7Z [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/223370437>

93. Velpatasvir : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/velpatasvir-25029.html>

94. PubChem. 2WU922TK3L [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/252163521>

95. PubChem. WJ6CA3ZU8B [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/135267508>

96. Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2014;39(5):478-87.

97. CT-13392\_SOVALDI\_Insc\_PIC\_Avis\_1\_CT13392.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13392\\_SOVALDI\\_Insc\\_PIC\\_Avis%201\\_CT13392.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf)

98. HARVONI [Internet]. VIDAL. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/harvoni-68500.html>

99. CT-18889\_HARVONI\_PIC\_EI\_AvisDef\_CT18889&18894.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18889\\_HARVONI\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18889&18894.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18889_HARVONI_PIC_EI_AvisDef_CT18889&18894.pdf)

100. EPCLUSA 400 mg/100 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/epclusa-400-mg-100-mg-cp-pellic-172378.html>

101. CT-18991\_EPCLUSA\_PIC\_EI\_AvisDef\_CT18990&18991.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18991\\_EPCLUSA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18990&18991.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18991_EPCLUSA_PIC_EI_AvisDef_CT18990&18991.pdf)

102. VOSEVI [Internet]. VIDAL. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/vosevi-83292.html>

103. CT-16443\_VOSEVI\_PIC\_INS\_Avis2\_CT16443.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16443\\_VOSEVI\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT16443.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16443_VOSEVI_PIC_INS_Avis2_CT16443.pdf)

104. Bookshelf\_NBK548823.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548823/pdf/Bookshelf\\_NBK548823.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548823/pdf/Bookshelf_NBK548823.pdf)

105. PubChem. DE54EQW8T1 [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/172650756>

106. Dasabuvir : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dasabuvir-24370.html>

107. King JR, Zha J, Khatri A, Dutta S, Menon RM. Clinical Pharmacokinetics of Dasabuvir. Clin Pharmacokinet. oct 2017;56(10):1115-24.
108. Qui sommes-nous ? [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/afef/qui-sommes-nous/>
109. Quelles sont les causes de l'hépatite C ? [Internet]. VIDAL. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/hepatite-c/causes.html>
110. Prévenir l'hépatite C [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-c/prevention>
111. Caillon J, Bouju G, Vénisse JL, Grall-Bronnec M. Focus on pathological gambling. PSN. 17 oct 2014;12(3):61-72.
112. Structures spécialisées en addictologie [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/ou-trouver-laide/structures-specialisees-addictologie>
113. FR01\_-Infectious-risk-reduction-among-injecting-drug-users.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: [https://pro.addictohug.ch/wp-content/uploads/FR01\\_-Infectious-risk-reduction-among-injecting-drug-users.pdf](https://pro.addictohug.ch/wp-content/uploads/FR01_-Infectious-risk-reduction-among-injecting-drug-users.pdf)
114. Dheur M, Mégia F, Martel F, Lemonnier M, Parneix S, Delaforge V, et al. CENTRES D'ACCUEIL ET D'ACCOMPAGNEMENT À LA RÉDUCTION DES RISQUES POUR USAGERS DE DROGUES : :32.
115. Tout savoir sur la salle de consommation à moindre risque [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://mairie10.paris.fr/pages/salle-de-consommation-a-moindre-risque-14415>
116. rapport-scmr-inserm-2021-vf.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/rapport-scmr-inserm-2021-vf.pdf>
117. Recommandations+ordinales++prescription+et+dispensation+des+m%C3%A9dicaments+de+substitution+aux+opiac%C3%A9s.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/376626/1813620/version/1/file/Recommandations%2Bordinales%2B%2Bprescription%2Bet%2Bdispensation%2Bdes%2Bm%C3%A9dicaments%2Bde%2Bsubstitution%2Baux%2Bopiac%25C3%25A9s.pdf>
118. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution)
119. Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, Somaini L, Szerman N, Littlewood R, et al. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 12 déc 2017;18(18):1987-99.
120. Laura Z. Haute Autorité de santé. 2013;106.

121. Le projet Pharmatrod® - Mise en place d'une opération de dépistage combiné VIH / VHC dans les o [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://123dok.net/article/projet-pharmatrod-mise-place-op%C3%A9ration-d%C3%A9pistage-combin%C3%A9-vih.8ydo9xgz>
122. Posters-AFEF-2019.pdf [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2019/10/Posters-AFEF-2019.pdf>
123. depist\_pharma\_avis\_ctis\_hepatites\_popu\_a\_risque.pdf [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/depist\\_pharma\\_avis\\_ctis\\_hepatites\\_popu\\_a\\_risque.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/depist_pharma_avis_ctis_hepatites_popu_a_risque.pdf)
124. P\_018-André-JEAN-REMY.jpg (1200×1697) [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.congres-afef.com/wp-content/uploads/2020/09/P\\_018-Andr%C3%A9-JEAN-REMY.jpg](https://www.congres-afef.com/wp-content/uploads/2020/09/P_018-Andr%C3%A9-JEAN-REMY.jpg)
125. epclusa-pds.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/17411/epclusa-pds.pdf>
126. maviret-fiche-professionnels.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/19331/maviret-fiche-professionnels.pdf>
127. hep c symptoms FR 2017 09 18\_0.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.catie.ca/sites/default/files/hep%20c%20symptoms%20FR%202017%2009%2018\\_0.pdf](https://www.catie.ca/sites/default/files/hep%20c%20symptoms%20FR%202017%2009%2018_0.pdf)
128. Que faire quand on est fatigué ? [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthenie-fatigue/bons-reflexes-cas-faut-consulter>
129. Asthénie (fatigue) : la consultation médicale et le traitement [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthenie-fatigue/consultation-medicale-traitement>
130. Comment calmer un mal de tête et quand consulter ? [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mal-tete/calmer-cas-faut-consulter>
131. Nausées et vomissements : que faire ? [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/nausee-vomissement/que-faire-cas-faut-consulter>
132. Le traitement de la diarrhée chez l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/diarrhee-adulte/traitements.html>
133. RecommandationsAFEFMars2017.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/RecommandationsAFEFMars2017.pdf>
134. MAVIRET\_PM\_FR.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/MAVIRET\\_PM\\_FR.PDF](https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/MAVIRET_PM_FR.PDF)
135. epclusa\_french\_pm\_e186388-gs-008.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur:

[https://www.gilead.ca/-/media/gilead-canada/pdfs/medicines/epclusa\\_french\\_pm\\_e186388-gs-008.pdf?la=fr&hash=2CB9AF93ACCCAEA243C1481523A045F7](https://www.gilead.ca/-/media/gilead-canada/pdfs/medicines/epclusa_french_pm_e186388-gs-008.pdf?la=fr&hash=2CB9AF93ACCCAEA243C1481523A045F7)

136. Comment soigne-t-on l'hépatite C ? [Internet]. VIDAL. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/hepatite-c/traitements.html>

137. Rossi C, Butt ZA, Wong S, Buxton JA, Islam N, Yu A, et al. Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. *Journal of Hepatology*. nov 2018;69(5):1007-14.

138. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, Cai Z, Dugan E, Estes C, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol*. janv 2021;74(1):31-6.

139. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/3-4/2022\\_3-4\\_6.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/3-4/2022_3-4_6.html)

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) PASCAL-MOGAS Faustine .....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n 92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21200854t .....

N° Thèse : ..... 26 .....

Nom et Prénom : PASCAL-MOGAS Faustine .....

Sujet : Prise en charge de l'hépatite C à l'officine - Du dépistage à la guérison .....

Tours, le : 07/06/2022 .....

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

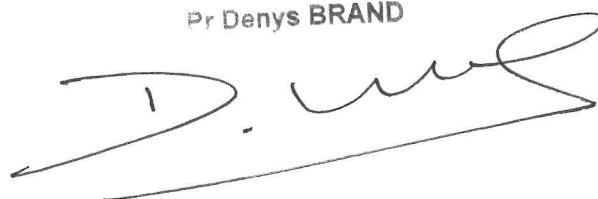


**Vu et Transmis :**

**Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



PASCAL-MOGAS Faustine

Thèse n°26

## **PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE C À L'OFFICINE – DU DÉPISTAGE À LA GUÉRISON**

### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

En 2020 on estimait que 58 millions de personnes étaient porteuses chroniques du virus de l'hépatite C (VHC) dans le monde. Ce virus est responsable d'une infection hépatique qui dans 70% des cas persiste et devient chronique. L'infection est souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique, mais présente des conséquences sévères à long terme, parfois fatales. De nos jours, le principal mode de transmission de cette maladie est l'usage de drogues par voie intraveineuse. Le diagnostic de certitude de l'infection par le VHC est effectué par simple prise de sang. On recherche dans un premier temps les anticorps anti-VHC (test-ELISA ou TROD) puis dans un second temps l'ARN du virus (test PCR).

Le parcours de soin pour le traitement de l'hépatite C a été profondément modifié depuis le développement des antiviraux pan-génotypiques et en vue de répondre à l'objectif d'élimination de l'infection d'ici 2025. Mieux tolérés, ces traitements permettent une guérison pour plus de 95% des malades après seulement 8 à 16 semaines. Cette évolution a débouché sur une stratégie désormais simplifiée et très efficace avec seulement quelques spécialités recommandées.

Dans ce contexte le pharmacien d'officine joue un rôle clef dans la prise en charge globale des patients, par la prévention, le dépistage et l'accompagnement au cours du traitement. L'objectif d'éradication du VHC nécessite une action pluridisciplinaire des acteurs de santé au sein de laquelle le pharmacien d'officine occupe une place importante.

### MOTS-CLÉS

Hépatite C, prise en charge à l'officine, dépistage, guérison

### JURY

PRÉSIDENT : Pr LANOTTE Philippe, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Tours - TOURS

### MEMBRES :

Pr Barin Francis, Professeur émérite, Faculté de Pharmacie de Tours - TOURS

Mme Fièvre Clémentine, Pharmacien, Pharmacie des Tourettes - TOURS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le Mardi 07 Juin 2022 à la Faculté de Pharmacie de Tours