

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE
ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme
de Docteur en Pharmacie

Présenté par :

BOUHENNA Sarah

CHAOUCHE RAMDANE S .Djoumana

Intitulé :

**La gestion des effets secondaires dus à la bithérapie
(Interféron Pégylé + Ribavirine) de l'Hépatite C**

Soutenu le 2 juillet 2012, devant le jury composé de :

Président:

Pr. B. ARBAOUI

Professeur en Hépto Gastroentérologie

Membres:

Dr. B. BENABADJI

Chef de service de microbiologie

Dr. T. HEBRI

Maître assistant en médecine interne

Encadreur:

DR. F .DIB

Maître assistant en Hépto Gastroentérologie

REMERCIEMENTS

Nos premiers remerciements, et sans doute les plus vifs, sont adressés à Monsieur le Maître assistant et Encadreur Docteur F. DIB, au service de Gastro Hépatologie au niveau du C.H.U. Tlemcen. Nous lui sommes reconnaissantes de nous avoir accueillies au sein du service tout en nous laissant une grande liberté de manœuvre quant au déroulement et à l'organisation de notre propre démarche scientifique. Nous saluons sa gentillesse et ses qualités scientifiques, qu'il trouve ici l'expression de notre haute considération, et notre plus profond respect.

Nous exprimons toute notre gratitude à Monsieur le Professeur Docteur B. ARBAOUI chef du service de Gastro Hépatologie, pour l'honneur qu'il nous a fait d'abord en nous recevant dans son service puis en acceptant la présidence du jury, nous lui témoignons notre plus profond respect et toute notre reconnaissance.

Nous tenons également à remercier vivement Monsieur B. BENABADJI chef du service de Microbiologie Parasitologie, d'avoir accepté d'examiner et de juger notre travail avec compétence et beaucoup d'attention. Qu'il nous trouve ici l'assurance de notre grande considération.

Nous adressons nos sincères remerciements et toute notre gratitude à Monsieur T. HEBRI pour avoir consenti d'examiner ce travail avec discernement et à participer à ce jury.

Nous remercions vivement le Docteur Madame ZENAKI, assistante au service de Gastro Hépatologie pour son aide inestimable et sa qualité de Co-promoteur dont nous avons bénéficiée tout au long de cette année pratique.

Une thèse c'est bien sûr une aventure scientifique, mais c'est aussi une aventure humaine. A ce sujet, nous tenons à remercier toutes les personnes que nous avons côtoyées et qui nous ont aidées durant cette dernière année. En particulier, nos collègues de la promotion de 6^e année.

Nous ne saurions oublier non plus tous nos amis et nos proches qui ont suivi de très près la genèse de cette étude, sur le soutien inconditionnel desquels nous avons toujours pu compter.

C'est grâce aux conseils et orientations de membres universitaires compétents que ce travail a été élaboré, de ce fait il nous est agréable de leur présenter nos remerciements les plus sincères et notre plus profonde gratitude.

Enfin, merci à vous tous.

DEDICACE

Je tiens à dédier ce travail à mes amis et mes collègues en particulier mon binôme Melle CHAUCHE RAMDANE S. Djoumana , sans oublier Melle BENALI Samia, Melle KADRI Ahlem, et Mr OULDFEROUKH Samir qui n'ont cessé d'être présents tout au long de mes années d'études.

A toutes les personnes qui me sont proches ; mon frère, ma sœur, mon neveu Yasser, ma grand-mère, et mes parents en particuliers ma mère, pour leur indéfectible soutien et leur grand amour à mon égard. Je ne trouve pas de mots pour définir ce que je ressens, si ce n'est que je remercie Dieu de les avoir à mes côtés.

Sarah

DEDICACE

Je tiens à dédier ce travail à mes amis et mes collègues en particulier mon binôme Melle BOUHENNA Sarah, sans oublier Melle BENALI Samia, Melle KADRI Ahlem, et Mr BENHASIL Mohammed Amine qui n'ont cessé d'être présents tout au long de mes années d'études.

Une pieuse pensée pour mes parents qui malgré leur absence me donne tous les jours la force et le courage de prendre la vie du bon côté, d'être la plus forte et de toujours voir la réalité de façon positive.

Enfin à toutes les personnes qui me sont proches en particulier mon frère, mes sœurs, mes neveux, mes nièces et mes cousines les jumelles, pour leur indéfectible soutien et leur grand amour à mon égard. Je ne trouve pas de mots pour définir ce que je ressens, si ce n'est que je remercie Dieu de les avoir à mes côtés.

Djoumana

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I Mise au point sur l'hépatite C	4
I. Virologie	5
I. 1. Structure.....	5
A. Particules virales et génome viral	5
1. Classification taxinomique	6
2. Génome du virus C	6
B. Génotypages et quasi-espèces	8
1. Variabilité du génome.....	8
2. Facteurs viraux de résistance aux médicaments	9
I. 2. Répartition géographique des génotypes.....	9
II. Epidémiologie.....	10
II. 1. Facteurs de risque	11
A. Risque transfusionnel	11
B. Risque dû à l'usage de drogue	11
C. Transmission nosocomiale	12
D. Risque professionnel	12
E. Transmission familiale	12
1. Transmission sexuelle	12
2. Transmission mère-enfant.....	13
3. La transmission entre sujets vivant sous le même toit.....	13

F. Mode de contamination inconnu	13
G. Actes corporels sans caractère médical avec effraction cutanée	13
H. Les co-infections VIH-VHC	13
II. 2. Les groupes à risque : cibles de dépistage	14
III. Présentation clinique	15
III. 1. Hépatite aiguë	15
III. 2. Hépatite chronique	16
III. 3. Cirrhose et carcinome hépato-cellulaire	16
III. 4. Manifestations extra-hépatiques	16
IV. Diagnostic	17
IV. 1. Démarche diagnostique	17
IV. 2. Bilan décisionnel	19
CHAPITRE II Traitement	21
I. Premier bilan	22
II. Les professionnels impliqués	22
III. L'objectif du traitement contre le virus	23
IV. Indications aux traitements	23
V. Facteurs de bonne réponse aux traitements	24
VI. Comment traiter ?	24
VII. Le traitement	25
VII. 1. Qu'est-ce que le PEG-INF?	25
VII. 2. Qu'est-ce que la RBV?	26
VII. 3. Indications	26

VII. 4. Posologie et mode d'administration	27
VII. 5. Contre indications	29
VII. 6. Interactions	30
VII. 7. Grossesse et allaitement	30
VII. 8. Mode d'action	31
VII. 9. Pharmacocinétique	31
VII. 10. Surdosage	33
VII. 11. Effets secondaires des traitements.....	34
A. INF.....	34
B. RBV.....	43
VII. 12. Cas de l'enfant.....	44
VII. 13. Cas de la con-infection VIH-CHC (patients atteints à la fois d'hépatite chronique C et d'infection par le VIH)	45
VII. 14. Cas de l'infection chez les patients présentant un abus ou une dépendance aux substances psycho actives.....	46
VII. 15. Cas d'infection chez les personnes incarcérées	47
VIII. Nouveautés thérapeutiques	48
VIII. 1. La trithérapie : Quelle place ?	48
VIII. 2. Hépatite C : une nouvelle piste vaccinale	48
CHAPITRE III Notre étude	49
I. Introduction.....	50
II. Objectifs de l'étude	50
III. Matériels et méthodes	51
IV. Contraintes.....	52
V. Résultats.....	53

V. 1. Répartition des patients selon le sexe.....	53
V. 2. Répartition des patients selon l'âge	54
V. 3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe	55
V. 4. Mode de contamination	56
V. 5. Répartition des génotypes tout sexe confondus	56
V. 6. Répartition des génotypes selon le sexe.....	57
V. 7. Répartition des effets secondaires dus au traitement par INF pégylé et RBV par ordre de sévérité	58
V. 8. Prise en charge des effets secondaires	62
V. 9. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon le sexe	75
V. 10. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon la durée du traitement	80
V. 11. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon l'âge	85
V. 12. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon la charge virale	90
V. 13. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon le génotype	95
V. 14. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon le BMI ..	100
VI. Discussion.....	105
CONCLUSION	113

Introduction

Le mot *hépatite* est un terme médical qui signifie inflammation du foie. L'hépatite peut être causée par une infection virale. Il existe plusieurs types de virus responsables de l'hépatite : les virus de l'hépatite A, B, C, D et E.

L'identification du virus de l'hépatite C (VHC) est assez récente puisqu'elle date de 1989. Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un virus a été identifié par son génome avant la mise en place d'un test sérologique mettant en évidence les anticorps anti-VHC spécifiques. Le VHC est reconnu comme l'agent responsable de la majorité des hépatites post-transfusionnelles. Le dépistage systématique des anticorps anti-VHC sur tous les dons de sang est devenu obligatoire en Algérie à partir de 1995 (décret n° 2-9420 du 16 novembre 1995/santé publique).

L'hépatite virale C (HVC) est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. **[3,12]**

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le VHC, avec 170 millions de porteurs chroniques soit 3% de la population générale, est présent dans toutes les régions du monde mais avec des variations géographiques entre Afrique (5.3%), Amérique (1.7%), Méditerranée Orientale (4.6%), Europe (1%), Asie du Sud-est (2.2%) et Pacifique Occidentale (3,9%). L'OMS a même défini des niveaux de prévalence regroupés comme suit: <1% ; 1 - 2.49 %; 2,5 - 4.99 %; 5 - 9.99 % et ≥10%.

Cependant, des hétérogénéités importantes peuvent être observées à l'intérieur d'une même zone, voire à l'intérieur du même pays. La séroprévalence est modérée dans le Maghreb, plus élevée en Lybie et très forte en Egypte. **[3,12]**.

L'ampleur du problème de l'hépatite virale C ne découle pas seulement de sa fréquence, mais également de son potentiel évolutif et donc de ses complications. Elle est le plus souvent asymptomatique et se caractérise par le passage à la chronicité pouvant conduire à une cirrhose puis à un carcinome hépatocellulaire.

L'intérêt de notre étude est lié au traitement qui repose sur la bithérapie associant l'interféron alpha 2-a et la ribavirine qui reste un traitement onéreux dans les pays sans couverture sanitaire généralisée et qu'il présente beaucoup d'effets secondaires, qui imposent la diminution de la posologie voire l'arrêt du traitement.

Nous allons ainsi procéder à un état des lieux sur les connaissances disponibles concernant l'hépatite C avec un intérêt particulier pour le traitement et les effets secondaires qu'il engendre. Le but est de caractériser l'ampleur du problème en termes de santé publique, et ceci a été la motivation première de notre étude. Il est indispensable que les effets secondaires soient contrôlés et mieux connus car leur prise en charge doit commencer avant la première prise de médicaments.

CHAPITRE I

Mise au point sur l'Hépatite C

I. Virologie :**I. 1. Structure :**

L'identification de l'agent du virus de l'hépatite C (VHC), fut réalisée en 1989 grâce à des techniques de biologie moléculaire de clonage et de séquençage. Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un virus était identifié par son génome sans qu'ait été isolée la particule virale elle-même. L'identification de ce génome a ouvert la voie à la mise au point de trousse diagnostiques permettant soit la recherche d'anticorps témoignant d'un contact avec le VHC (anti-VHC) soit la mise en évidence de la présence du génome du virus (recherche de l'ARN du VHC). [3,16]

A. Particules virales et génome viral :

Le VHC est un petit virus enveloppé d'environ 50 à 60nm de diamètre. L'ARN virale est contenu dans une capsid protéique elle-même située à l'intérieur d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont insérées les protéines virales d'enveloppe. Du fait de l'absence de système de répllication in vitro ou de conditions d'infection naturelle permettant la production suffisantes de particules virales, les virions n'ont pas pu être totalement caractérisées de façon morphologique ou biochimique. Seule l'organisation génomique du VHC a été identifiée (figure 1). [3,16]

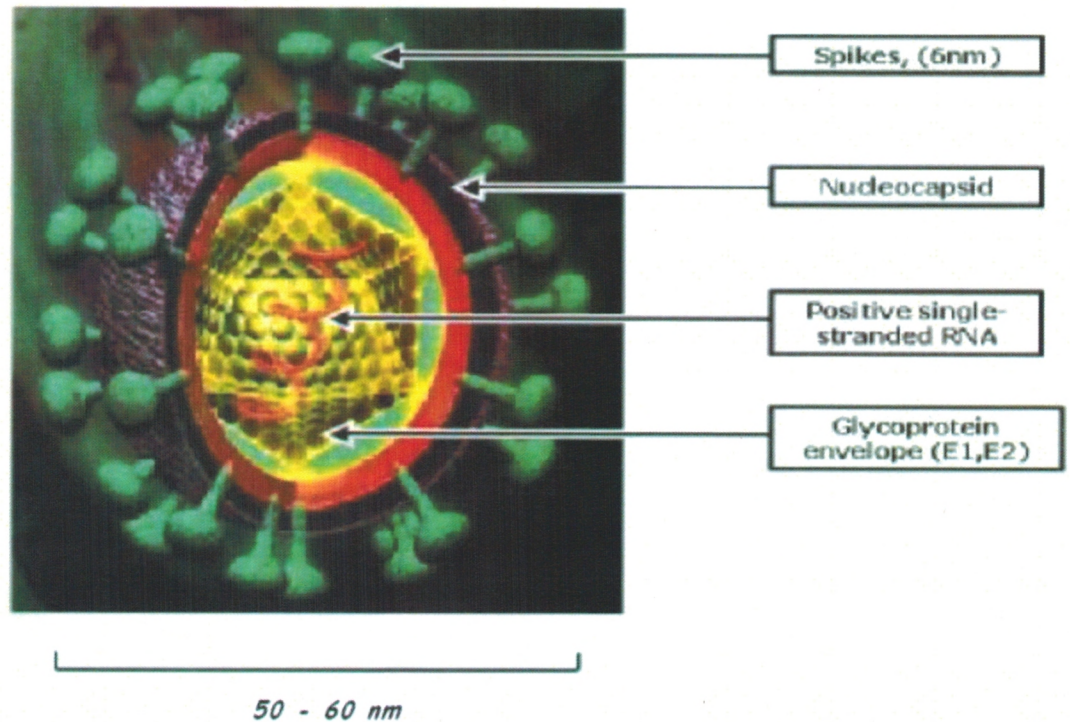


Figure 1 : Représentation schématique du VHC [3,16].

1. Classification taxinomique :

Par analogie avec d'autres virus à ARN de polarité positive (picornavirus et flavivirus notamment), le VHC a été classé dans la famille des *flaviviridae* comprenant deux genres les *Flavivirus* et les *Pestivirus*. L'absence de vecteur, l'existence d'un seul hôte naturel (l'homme), la possibilité d'infection chronique, ont conduit à constituer un nouveau genre au sein de cette famille : les *Hépacivirus*. [2,145]

2. Génome du virus C :

- ARN simple brin (monocaténaire). [2,145]
- Polarité positive (environ 9400 nucléotides). [2,145]
- Le génome comporte trois parties : [2,146]

- Région non codante : c'est la partie la plus conservée (constante) parmi les différents sous types de VHC.
- Région codant les protéines structurales : c'est la partie codant les protéines de la capsid et de l'enveloppe.

Elle comporte 3 gènes :

C → codant pour la protéine de la capsid.

E1 et E2 → codant pour les protéines de l'enveloppe.

- Région codant pour les protéines non structurales (enzymes nécessaires à la réplication) comporte 4 domaines :
 NS2 et NS3 : codant une sérine protéase.
 NS4 : intervenant dans la maturation.
 NS5 : codant l'ARN polymérase.

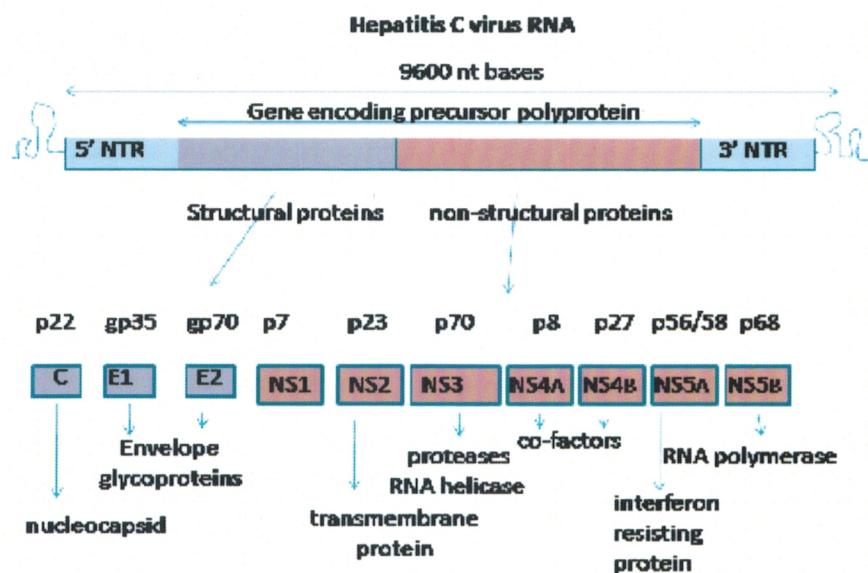


Figure 2 : Organisation génomique du VHC [3,17].

B. Génomotypages et quasi-espèces :

1. Variabilité du génome :

Est une caractéristique du VHC, elle est la cause de l'émergence au cours du temps de génotypes viraux. Il existe six types principaux numérotés de 1 à 6 subdivisés en sous-types identifiés par des minuscules (a,b...) [2,146].

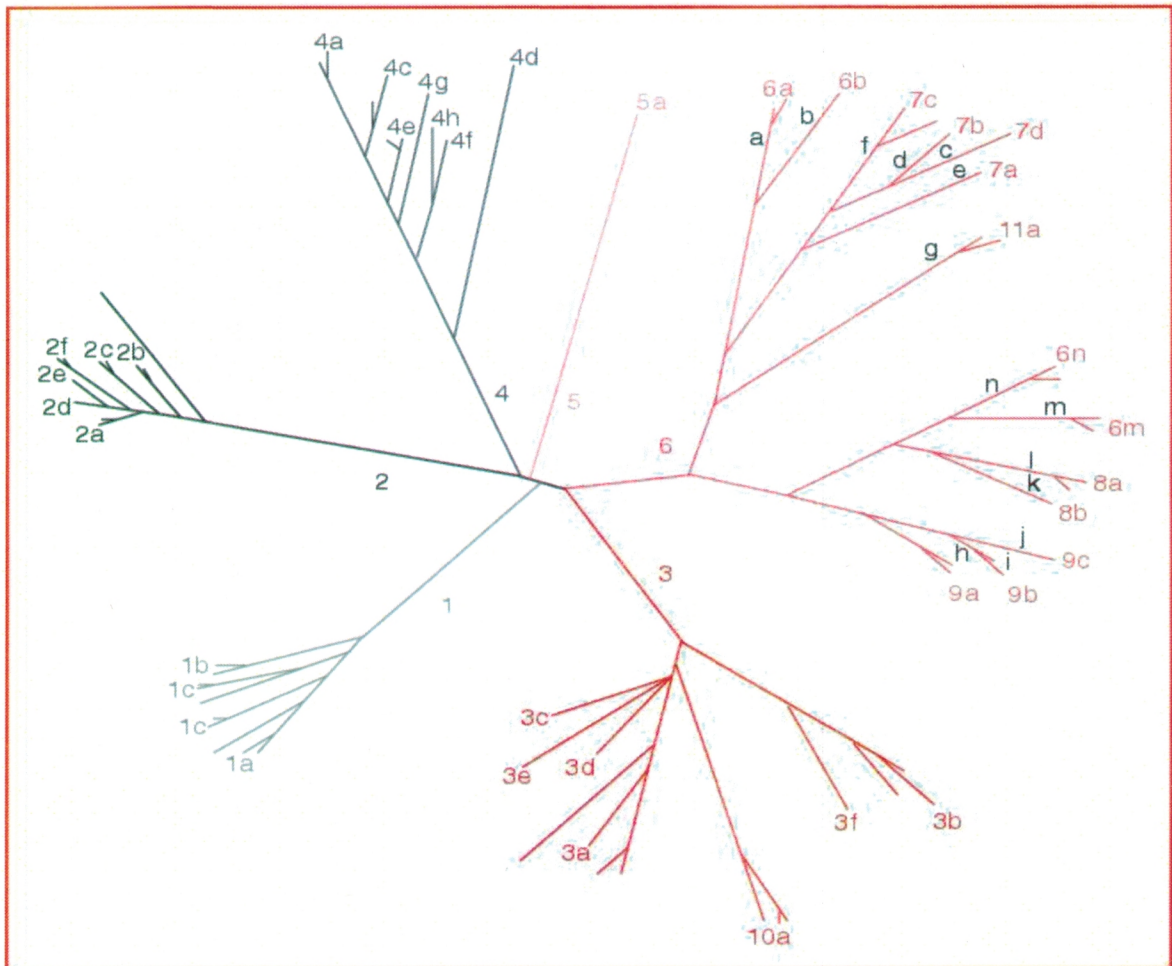


Figure 3 : Arbre phylogénique représentant les différents génotypes et sous-types du VHC [3,18].

2. Facteurs viraux de résistance aux médicaments (INF et RBV) :

- **Génotype** : le génotype (1a et 1b) répond moins bien que les génotypes 2 et 3, cependant les génotypes 4 et 5 sont aussi de mauvais répondeurs [2,147].
- **Charge virale** : L'expression «l'hépatite C de la charge virale" se réfère à la quantité de l'hépatite C dans le sang d'une personne. Les résultats de ce test (connu comme un test d'ARN viral ou l'ARN du VHC test) sont généralement exprimées en unités internationales /ml (UI /ml) ou des copies ARN /ml. Une personne avec un niveau de 1 million UI / ml ou plus est considéré comme ayant une charge virale élevée. La mesure de la charge virale d'un patient peut aider le médecin de prédire la réussite du traitement.une fois que l'activité du virus est démontrée, il s'agit de connaître l'intensité de sa réplication. Pour cela, il faut mettre en œuvre une technique délicate de PCR quantitative. Cette technique permet de connaître la charge virale. En dessous de 100 virus par ml de sang, le test n'est pas fiable. Une charge virale est élevée avec 800 000 copies par ml.

I. 2. Répartition géographique des génotypes :

Le VHC est ubiquitaire. La distribution géographique de ce virus et de ses génotypes provient des brassages de population et du développement de la toxicomanie et de la transfusion sanguine. Les génotypes 1, 2 et 3 sont responsables de la majorité des hépatites C en Europe de l'Ouest, aux Etats Unis et au Japon. Cependant, il existe des génotypes qui sont exclusifs ou très prévalent dans certains continents. Le génotype 4 est, par exemple, très fréquent en Afrique Centrale, en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. Le génotype 5 prédomine en Afrique du Sud alors que le génotype 6 est très présent dans le Sud-est asiatique. Le génotype 3, avec de nombreux sous-types de 3a à 3x, est particulièrement fréquent [3,18] en Inde et aurait probablement été ramené en Europe par des toxicomanes. On a récemment découvert plusieurs sous-types 1 et 2 en Afrique de l'Ouest, ce qui indique une situation probablement endémique dans cette région. Dans une même

région, la répartition des génotypes dépend, en fait, surtout des groupes à risque [3,19].



Figure 4 : Répartition géographique des génotypes HVC.

II. Epidémiologie :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 3% de la population mondiale (plus de 170 millions de personnes) est atteint du virus de l'hépatite C.

Relevons aussi qu'on note de fortes différences entre pays, par exemple en France, ce taux est plus bas et est de l'ordre de moins de 1% (environ 400'000 personnes porteurs du VHC).

La prévalence de l'hépatite C en Algérie est de 1 à 3%.

Il y a près de 300 000 décès par an.

Au monde 1 patient sur 4 est coinfecté par le VIH.

Des données récentes montrent que le virus VHC (virus de l'hépatite C) représente parmi toutes les hépatites (A, B, C,...) 20% des cas d'hépatite aiguë, 70% des cas d'hépatite chronique, 40% des cas de cirrhose hépatique, 60% des cas de carcinome hépatocellulaire et 30% des cas de transplantation du foie dans les pays développés.

II. 1. Facteurs de risque :

Les modes de transmission les mieux connus sont liés à l'inoculation de sang contaminé par le virus. Si la présence du VHC a été clairement prouvée dans le sang de sujets infectés, elle très controversée dans les autres liquides biologiques (spermes, urines, sécrétions vaginales et lait maternel). Il en découle que les modes de transmission principaux du VHC sont la transfusion sanguine, la toxicomanie par voie intraveineuse et l'utilisation de matériel souillé mal stérilisé [4,87].

A. Risque transfusionnel :

Elle a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection jusqu'en 1990. Ces dernières années ont été marquées par une diminution progressive du risque d'hépatite post-transfusionnelle en rapport avec l'introduction d'étapes d'inactivation virale dans la préparation des produits dérivés du sang et l'éviction des donneurs du sang à risque.

La mise en place, depuis 2001, du dépistage génomique viral systématique pour tout don du sang, devrait encore réduire le risque résiduel de transmission par transfusion du VHC en éliminant la possibilité d'un don de sang par un sujet récemment infecté dont les anticorps ne seraient pas encore apparus [3,29].

B. Risque dû à l'usage de drogue :

Le risque de transmission ne se limite pas à l'échange de seringue, le matériel de préparation (cupule, coton... pour l'usage intraveineux) ou le partage de la paille (pour la prise nasale) semble être à l'origine de contaminations [4,88]

C. Transmission nosocomiale :

L'étude de chaîne de transmission a permis de prouver qu'en dehors de toute transfusion, la transmission du VHC est possible dans les centres d'hémodialyse. Elle s'explique par le non respect des règles d'hygiène et des précautions universelles à la suite d'un acte médical comme par exemple la pose de cathéters. La possibilité de transmettre le VHC à la suite d'exploration invasive telle qu'une endoscopie avec biopsies a été aussi démontrée. Ce type d'observation laisse supposer que tout acte (médical ou non) pour lequel les règles d'hygiène ne sont pas respectées peut être à l'origine d'une transmission du VHC. Les soins dentaires ou les tatouages en sont un exemple. Ce type d'exposition au risque, dont l'identification n'est pas toujours aisée, explique très probablement la plupart des infections par le VHC considérées comme d'origine inconnue [4,89].

D. Risque professionnel :

Pour les professions de santé, le risque est faible, mais il ne doit pas être négligé. Il se limite pour l'essentiel aux accidents d'exposition au sang avec une aiguille creuse ayant servi aux soins d'un patient infecté par le VHC. Dans cette circonstance, le risque a été estimé à 1,2% [4,89].

E. Transmission familiale :

1. Transmission sexuelle :

La transmission sexuelle a été évoquée devant la constatation d'une séroprévalence majorée chez les conjoints de sujets infectés par le VHC. Ce risque est très faible et les études [4,88] de séroprévalence ne permettent pas d'affirmer la transmission par l'intermédiaire des sécrétions vaginales ou du sperme. En effet la transmission pourrait être sanguine suite au partage d'objets de toilette tels que : rasoir, coupe-ongles, brosse à dent...etc. [4,89]. Elle aurait lieu aussi en cas de lésions des muqueuses génitales, ou de rapports au moment des règles [2,152].

2. Transmission mère-enfant :

La contamination est probablement périnatale et l'allaitement maternel ne constitue pas un facteur de risque augmentant significativement le risque de transmission. La transmission materno-fœtale est globalement inférieure à 5% dans la plupart des séries. Le risque de transmission est majoré en cas de charge virale élevée, situation plus fréquente chez les mères co-infectées par le VIH. En revanche, il est estimé à 20% chez les mères co-infectées VIH/VHC. Une étude récente a montré que la césarienne programmée diminuait significativement le risque de transmission par rapport à la voie basse ou la césarienne en urgence [4,89].

3. La transmission entre sujets vivant sous le même toit :

Elle pourrait être également liée au partage d'objets de toilette responsables de petites plaies et favorisée par une promiscuité forte et des conditions d'hygiène défectueuses [3,32].

4. Mode de contamination inconnu :

Dans environ un tiers des cas, il n'est retrouvé aucune source de contamination [2,153].

5. Actes corporels sans caractère médical avec effraction cutanée :

Certaines pratiques sont concernées par le risque de transmission du VHC : tatouages, piercing, perçage du lobe de l'oreille par les bijoutiers, des pratiques de scarifications rituelles des pays d'Afrique.....

Il est difficile d'évaluer le risque lié à ces pratiques [3,32].

6. Les co-infections VIH-VHC :

En raison de leur voie de transmission commune, la co-infection par le VHC et le VIH est fréquente. Une infection par le VHC touche ainsi 10 à 30 % des sujets infectés par le VIH aux Etats-Unis [51]. Si l'infection virale C ne semble pas avoir d'influence sur la progression de l'infection VIH, à l'inverse, l'infection VIH a un effet néfaste sur l'infection VHC. Chez les patients co-infectés, une augmentation de la

charge virale C est habituelle, pouvant rendre compte d'une plus fréquente transmission mère-enfant ou sexuelle du VHC [3,33].

II. 2. Les groupes à risque : cibles de dépistage

En janvier 2001, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) a défini des recommandations actualisées de dépistage de l'hépatite C. La notion de facteur de risque a été élargie par rapport aux précédentes recommandations des Conférences de Consensus. Ces recommandations ne reviennent pas sur le choix de la méthode de dépistage qui reste la pratique d'une sérologie ELISA.

La politique d'un dépistage ciblé est maintenue, les groupes à risque étant clairement identifiés [3,35].

A. Les sujets exposés à des actes médicaux ou ayant des comportements à risque de contamination quantifié et élevé (prévalence > 2 %) :

Il s'agit des :

- sujets ayant reçu des produits sanguins stables avant 1988 ou des produits sanguins labiles avant 1992 ou une greffe de tissu, de cellules ou d'organe avant 1992. La transfusion n'étant pas toujours connue, il convient de dépister le VHC chez les sujets ayant pu être transfusés du fait de la gravité des traitements médicaux ou chirurgicaux effectués : intervention chirurgicale lourde, séjour en réanimation, accouchement difficile, hémorragie digestive, etc. Une attention particulière doit être portée à repérer les sujets qui ont pu être transfusés du fait de soins en néonatalogie ou en pédiatrie : anciens grands prématurés, enfants nés avec une pathologie grave, antécédents d'exsanguino-transfusion, etc. [3,35] ;
- sujets ayant utilisé au moins une fois dans leur vie des drogues par voie intraveineuse, quelle que soit la date d'utilisation. De plus, les toxicomanes qui restent actifs doivent être dépistés régulièrement ;
- enfants nés de mère séropositive pour le VHC ;
- patients hémodialysés ;

- sujets découverts séropositifs pour le VIH [3,36].

B. Les sujets ayant un facteur d'exposition avec un risque non quantifié ou faible (prévalence < 2 %)

Il s'agit :

- des partenaires sexuels de sujets contaminés par le VHC ;
- de l'entourage familial des patients contaminés, vu le risque d'exposition au VHC par le partage d'objets souillés de sang (objets de toilette notamment) ;
- des sujets incarcérés ou ayant été incarcérés, du fait des antécédents possibles de toxicomanie et des risques possibles liés à la promiscuité ;
- des sujets ayant eu un tatouage ou un piercing avec du matériel non à usage unique ;
- des sujets ayant eu de la mésothérapie sans matériel à usage unique ou de l'acupuncture sans utilisation d'aiguilles personnelles ou à usage unique ;
- des sujets avec un taux élevé d'ALAT sans cause connue ;
- des sujets originaires ou ayant reçu des soins dans des pays réputés ou présumés à forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Afrique, Amérique du Sud) [3,36].

III. Présentation clinique :

III. 1. Hépatite aiguë :

L'infection aiguë passe le plus souvent inaperçue. Après une incubation de 7 semaines en moyenne, les signes cliniques sont le plus souvent pauvres (nausées, fièvres, frissons, malaises, fatigue, hépatalgie). Une douleur de l'hypocondre droit et l'asthénie sont les signes les plus fréquemment retrouvés. Le nombre de patients présentant une infection aiguë avec ictère est estimée à 10%. Une élévation variable de l'activité sérique de l'ALAT (allant de 2 à 10 fois la normale) est observée quelques semaines après le début de l'infection. La phase symptomatique, quand elle existe, peut durer de 2 à 12 semaines. La survenue d'hépatites fulminantes se limiterait aux co-infections B et C [4,98].

III. 2. Hépatite chronique :

L'hépatite chronique C est en règle générale asymptomatique. La symptomatologie se limite le plus souvent à une asthénie dont le manque de spécificité permet rarement d'orienter le diagnostic. La sévérité de l'évolution de la maladie est fonction de l'âge au moment de la contamination, du sexe, d'une consommation chronique d'alcool et du statut immunitaire. Dans la moitié des cas, l'infection conduit à une hépatite chronique minime. Dans l'autre moitié, la maladie hépatique est plus active, l'évolution vers la cirrhose survenant 10 à 20% des cas [4,99].

L'infection chronique est définie par la présence durable dans le sang de l'ARN du VHC associé à une activité sérique de l'ALAT élevée, fluctuante voire normale.

III. 3. Cirrhose et carcinome hépato-cellulaire :

La cirrhose induite par l'hépatite chronique C dite cirrhose compensée, peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. Les signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépato-cellulaire apparaissent tardivement. Elle est découverte lors de la biopsie hépatique. Dans d'autres cas, la cirrhose est diagnostiquée à l'occasion d'une complication, dite décompensée (hémorragie par rupture de varices œsophagiennes, ascite, ictère, encéphalopathie). Dans certains cas, le diagnostic est fait au stade de carcinome hépato-cellulaire. L'examen clinique, l'échographie et les tests hépatiques peuvent suggérer l'existence d'une cirrhose [6,10]

III. 4. Manifestations extra-hépatiques :

De nombreuses manifestations extra-hépatiques ont été décrites en association avec l'infection par le VHC. Certaines sont bien démontrées alors que d'autres pourraient être fortuites. La maladie la plus clairement liée au VHC est la cryoglobulinémie mixte, celle-ci est habituellement asymptomatique. Le syndrome

clinique de cryoglobulinémie avec arthralgies, syndrome de Raynaud et purpura (jambes) est rare. La glomérulonéphrite et la neuropathie sont rares et peuvent être sévères. L'infection par le VHC favorise l'expression clinique de la porphyrie cutanée tardive. Le VHC pourrait également jouer un rôle dans certains lymphomes non hodgkiniens de bas grade de malignité.

Les manifestations psychiatriques et psycho-comportementales sont fréquentes au cours de l'hépatite C. Parmi ces manifestations, la plus fréquente est la dépression puis viennent les manifestations anxieuses, voire une psychose ou des troubles bipolaires. Ces anomalies pourraient avoir un impact dans les actes de la vie quotidienne et professionnelle et être source d'anxiété voire de symptômes dépressifs. Le virus de l'hépatite C pourrait infecter directement le système nerveux central et entraîner des perturbations du métabolisme cérébral [6,11].

IV. Diagnostic :

Différents tests permettent le diagnostic d'une infection par le VHC. Certains reposent sur la recherche d'anticorps témoignant d'un contact avec le virus, d'autres signes la présence du virus en recherchant l'ARN du VHC ou un antigène de capsid du VHC [4,91].

IV. 1. Démarche diagnostique :

Les différents outils du diagnostic sérologique permettent de se situer dans l'histoire naturelle de l'infection en répondant aux questions suivantes :

- Existe-t-il une trace sérologique d'un contact avec le VHC ?
- Existe-t-il une trace sérologique de la présence du VHC ?
- Si le virus est détecté, s'agit-il d'une infection récente ou chronique ?
- Si le virus n'est pas détecté, peut-on affirmer la guérison ?

Les profils sérologiques répondant à chacune de ces interrogations sont présentés dans le tableau II [4,95].

Tableau I : Démarche du diagnostic sérologique d'une infection par le VHC
[4,95]

Profil sérologique			ALAT	Exposition au risque	Démarche diagnostic	Conclusion
Anti-VHC	ARN du VHC	Interprétation				
-	+	Infection actuelle	Elevée	Récente	Surveillance de la séroconversion anti-VHC et de la persistance ou non de l'ARN du VHC	Hépatite aiguë
+	+	Infection actuelle	Elevée	Récente	Faible positivité du profil immunoblot. Surveillance de l'évolution de l'immunoblot ¹ et de la persistance ou non de l'ARN du VHC	Hépatite aiguë
+	+	Infection actuelle	Elevée ou Normale	Ancienne	forte positivité de l'immunoblot ² ; contrôle de l'ARN du VHC ³	Infection chronique
+	-	Contact avec le VHC	Normale	Ancienne	En cas de forte positivité de l'immunoblot ² , => contrôle de l'ARN du VHC. Surveillance de l'évolution de l'immunoblot vers une séroréversion des anti-VHC	Guérison

1 → L'accentuation de la positivité des réactivités déjà présentes et/ou apparition d'autres réactivités sur des prélèvements successifs permet de poser le diagnostic de contact récent avec le VHC.

2 → Une forte positivité du test immunoblot associe au moins une forte positivité (3 ou 4 +) anti-capside et anti-NS3.

3 → Le diagnostic d'infection chronique ne doit pas reposer sur une seule détermination de l'ARN du VHC.

IV. 2. Bilan décisionnel : [3,23]

Il précise les arguments en faveur et en défaveur de l'instauration d'un traitement antiviral.

- A.** Le bilan biologique comprend des tests hépatiques.
- B.** La détermination du génotype viral est indispensable. En cas de virus de génotype 2 ou 3, les traitements actuels sont plus efficaces et leur durée plus brève.
- C.** La charge virale est prédictive de la réponse au traitement.
- D.** La recherche d'une comorbidité doit inclure : les sérologies VIH et VHB, un bilan d'auto-immunité, une fonction rénale, une glycémie et un bilan lipidique (syndrome dysmétabolique) et un bilan martial.
- E.** Une échographie abdominale est effectuée pour étudier le parenchyme hépatique et chercher des signes d'hypertension portale.
- F.** Fibrotest.
- G.** La Ponction Biopsie Hépatique (PBH) permet d'établir le bilan lésionnel.

1. Indication de la PBF :

En cas d'hépatite C chronique, la PBF est un examen d'importance capitale. En effet, les corrélations entre les signes cliniques, biologiques et les lésions histologiques sont relativement mauvaises. La PBF est le seul examen permettant une évaluation précise des lésions du foie : nécrose, inflammation, fibrose. Elle est donc indiquée lors du bilan initial et dans le suivi de la maladie **[2,161]**.

2. Biopsie hépatique initiale :

La PBF est le seul moyen de connaître exactement le degré d'activité et le stade de fibrose de l'atteinte hépatique d'un malade donné. Elle est indispensable avant de décider un traitement antiviral cela dit, il doit être $\geq A_2F_2$ (A_1F_2 et A_2F_1 y compris)(voir tableau II) **[2,162]**

Tableau II : Score de METAVIR [6,14]

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

I. Premier bilan :

Un test Élixa positif doit être confirmé par un deuxième test.

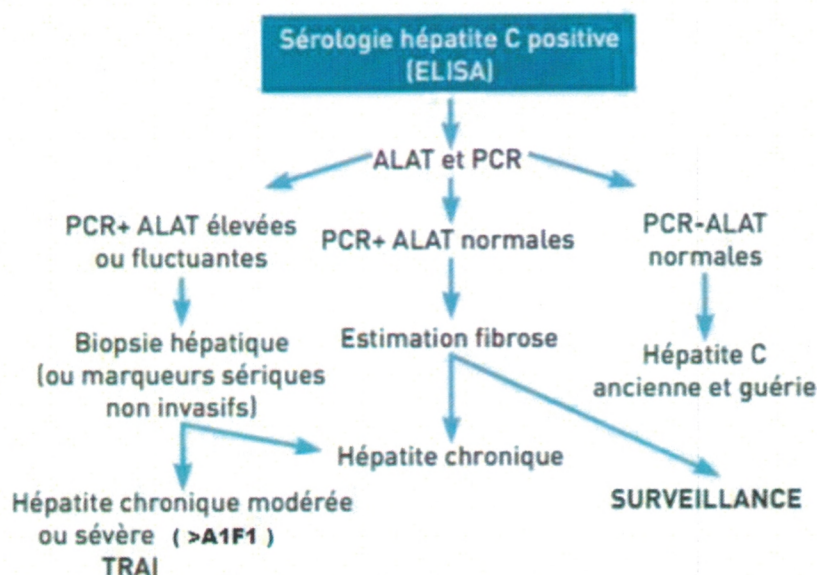


Figure 5 : Les examens et le suivi médical [6,13].

Devant un sujet ayant une sérologie positive, le premier examen à effectuer est la recherche de l'ARN viral (généralement effectuée par un test de PCR qualitative).

- Une PCR négative signifie que l'infection est ancienne, que le sujet est guéri
- Une PCR positive signifie que l'infection est chronique, il faut alors élargir le bilan par le génotype, les transaminases, les gamma GT, et l'échographie abdominale.

Faire un questionnaire systématique d'évaluation de l'usage de substances psychoactives, y compris l'alcool [6,14].

II. Les professionnels impliqués :

Ce premier bilan est réalisé par le médecin traitant ou par un spécialiste hépato-gastro-entérologue. Plusieurs consultations sont nécessaires. Il peut vous être prescrit une *biopsie du foie*, toujours réalisée par un spécialiste.

Une visite chez l'ophtalmologiste et/ou le psychiatre peut être indiquée (afin de dépister d'éventuels troubles oculaires et/ou psychiatriques existants susceptibles d'être aggravés par le traitement, s'il est nécessaire). Selon votre situation, l'avis d'autres spécialistes ou des bilans complémentaires peuvent être demandés.

D'autres professionnels peuvent être aussi très utiles afin de vous aider à vivre avec votre maladie dans les meilleures conditions possibles : assistants sociaux, psychologues, médecins du travail, médecin des dépendances, etc. [7,4].

III. L'objectif du traitement contre le virus :

Les buts du traitement sont [3,25] :

- L'éradication du virus permettant la guérison de l'infection ;
- La prévention de la cirrhose et de ses complications ;
- La réduction des symptômes extra-hépatiques ;
- La prévention de la contamination

IV. Indications aux traitements :

Le traitement s'adresse aux malades adultes atteints d'une infection chronique par le VHC, authentifiée par la présence d'ARN VHC dans le sérum (PCR+).

En cas d'hépatite C aiguë, le traitement doit être prescrit le plus rapidement possible, la guérison étant de 80 %.

En cas d'hépatite C chronique, les indications du traitement reposent principalement sur l'évolution des lésions histologiques du foie, évaluées par la PBH ou désormais par d'autres techniques comme les marqueurs biologiques de fibrose ou le FibroScan® qui mesure l'élasticité du foie, sans facteur aggravant (obésité, co-infection VIH-VHC, consommation excessive d'alcool ou de drogue, etc.), une simple surveillance tous les 6 mois sans traitement est recommandée.

Lorsque la décision ne dépend pas du résultat de l'histologie et que le but est l'éradication virale, il est alors possible de traiter sans pratiquer la PBH. On peut

toutefois évaluer la fibrose en prescrivant un test indirect de fibrose sanguin ou un FibroScan® dans les cas suivants:

- Infection par les génotypes 2 et 3 en l'absence de comorbidité (insuffisance rénale, consommation excessive d'alcool) ;
- Femmes ayant un projet de grossesse ;
- Cryoglobulinémie symptomatique ;
- Co-infection par le VIH si la priorité est donnée au traitement de l'hépatite C ;
- Hémophilie, etc.

Si, par ailleurs, l'infection par le VIH est stabilisée. La restauration immunitaire due à l'efficacité des antiprotéases pourrait paradoxalement aggraver de façon transitoire les lésions hépatiques. [2,150]

V. Facteurs de bonne réponse aux traitements :

La condition principale pour avoir une réponse virologique prolongée (ce qui signifie une guérison dans la plupart des cas) est l'observance du traitement. Il faut que le patient soit accompagné et soutenu pendant son traitement : par son entourage et une équipe multidisciplinaire (médecin généraliste, hépatologue, psychiatre, infirmière, pharmacien, assistante sociale).

Il existe des facteurs prédictifs de bonne réponse : une charge virale faible (inférieure à 2 000 000 de copies/ml), une fibrose peu sévère (F0-F1-F2) et surtout les génotypes 2 et 3 pour lesquels le taux de guérison avoisine 80 % [6,15].

VI. Comment traiter ?

Les progrès thérapeutiques ont été considérables ces dernières années.

Les personnes malades contaminées par les génotypes 2, 3 et 5 ont 80 % de chance d'obtenir une réponse virologique prolongée avec un traitement de 24 semaines. Ce taux est ramené à 40 % pour les patients contaminés par les génotypes 1, 4 et 6 avec un traitement de 48 semaines.

L'observance doit être optimale, ce qui suppose un suivi et un accompagnement de proximité.

Le traitement de référence associe le PEG-INF à la RBV.

En cas de contre-indication à la RBV, une monothérapie avec le PEG-INF peut être proposée. Les indications du traitement doivent aussi tenir compte de l'âge, d'éventuelles pathologies associées et du risque d'effets secondaires [6,16].

VII. Le traitement :

Le traitement de l'hépatite chronique virale C repose aujourd'hui sur l'association PEG-INF et RBV. Ce traitement permet de guérir plus de la moitié des patients. Néanmoins, il apparaît comme relativement long (6 à 12 mois) et parfois pénible. Son efficacité dépend de la possibilité de pouvoir apporter la bonne dose de chacune des deux molécules pendant la bonne durée. Un malade sur cinq abandonne son traitement avant son terme. Informer un patient ne suffit pas, il faut déterminer ses besoins spécifiques, établir une relation de confiance et le soutenir tout au long de son traitement. L'efficacité du traitement dépend en partie de la qualité de ce soutien [8,7].

Le traitement de référence de l'hépatite chronique virale C est aujourd'hui une association d'interféron alpha pégylé et de RBV (La bithérapie) [8,9].

VII. 1. Qu'est-ce qu'un PEG-INF?

L'INF est une substance fabriquée par votre organisme en réponse à un virus dans votre système. Le PEG-INF est une version de synthèse de cette substance chimique à laquelle on a ajouté une molécule de polyéthylène glycol (PEG) afin de garder les taux d'INF plus élevés dans votre circulation sanguine pendant des périodes plus longues.

Il existe deux formes de PEG-INF pour le traitement du VHC. Les deux se sont révélées efficaces. Le PEG-INF alpha-2a porte le nom de **Pegasys**. Le PEG-INF alpha-2b est appelé **Pegetron** (lorsqu'il est vendu en association avec la RBV) [5,11].

VII. 2. Qu'est-ce que la RBV?

La RBV (Copegus ®) analogue nucléosidique de la guanosine, cette molécule est utilisée dans des traitements antiviraux, souvent en association avec d'autres molécules. Elle est essentiellement prescrite dans le traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus syncytial respiratoire (VRS). [11]

VII. 3. Indications :

A. La RBV :

La RBV est indiquée dans le traitement de l'hépatite C chronique et doit être utilisée uniquement en association avec l'INF alfa-2a (chez l'adulte) ou l'INF alfa-2b (chez l'adulte, l'enfant âgé de 3 ans et plus et l'adolescent). La RBV ne doit pas être utilisée en monothérapie.

Il n'y a pas de données de sécurité d'emploi ou d'efficacité sur l'utilisation de RBV avec d'autres formes d'INF (c'est-à-dire autre que l'INF alfa-2b) chez l'adulte ou sur Patients naïfs :

- Adulte :

La RBV est indiquée, en association avec le PEG-INF alfa-2a ou l'INF alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique, avec des ALAT élevées, et qui ont un ARN-VHC sérique positif .

- Enfant et adolescent :

La RBV est destinée à être utilisée, en association avec l'INF alfa-2b, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et des adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif.

La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents.

Patients rechuteurs :

- Adulte : La RBV est indiquée, en association avec l'INF alfa-2a ou l'INF alfa-2b, dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant préalablement répondu (avec une normalisation des ALAT à la fin du traitement) à un traitement avec l'INF alpha en monothérapie mais ayant ensuite rechuté. [11]

B. INF :

Traitement de l'hépatite chronique B.

Traitement de l'hépatite chronique C chez l'adulte. Les patients ne doivent pas présenter de décompensation hépatique et l'hépatite chronique C doit être attestée par des marqueurs sériques (Ac anti-VHC, ARN ou VHC) en règle générale, il convient que le diagnostic soit confirmé par un examen histologique.

La meilleure façon d'utiliser Pegasys dans cette indication est de l'associer à la RBV.

La monothérapie est essentiellement indiquée en cas d'intolérance ou de contre indication à la RBV. [11]

VII. 4. Posologie et mode d'administration :

- La dose de RBV lors de traitement associé avec Pegasys dépend du génotype viral : elle est de 800 mg/j p.o en présence du génotype 2 ou 3 et de 1000- 1200mg/j p.o en présence du génotype 1, en fonction du poids corporel (voir tableau IV) Les gélules de RBV sont administrées quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.
- L'INF pégylé: *, Pegasys* en sous cutané au niveau de l'abdomen ou de la cuisse, la forme pégylé diminue la clearance rénale donc prolonge sa demie vie 1 seule injection 180 µg /Sem au lieu de 3.

Tableau III : Recommandation posologiques pour le traitement combiné chez les patients atteints d'hépatite C [11]

Génotype	Dose de Pegasys	Dose de RBV	Durée
Génotype 1 LVL avec RVR*	180 µg /Sem	<75Kg= 1000mg ≥75Kg= 1200mg	24 semaines ou 48 semaines
Génotype 1 HVL avec RVR*	180 µg /Sem	<75Kg= 1000mg ≥75Kg= 1200mg	48 semaines
Génotype 4 avec RVR*	180 µg /Sem	<75Kg= 1000mg ≥75Kg= 1200mg	24 semaines ou 48 semaines
Génotype 1 ou 4 sans RVR*	180 µg /Sem	<75Kg= 1000mg ≥75Kg= 1200mg	48 semaines
Génotype 2 ou 3 LVL avec RVR**	180 µg /Sem	800mg	16 semaines ou 48 semaines
Génotype 2 ou 3 HVL avec RVR**	180 µg /Sem	800mg	24 semaines
Génotype 2 ou 3 sans RVR**	180 µg /Sem	800mg	24 semaines

- La durée du traitement dépend du génotype :

Pour les génotypes 2, 3 et 5 un traitement de 24 semaines est recommandé.

Pour les génotypes 1, 4 ou 6, la durée de traitement dépend de la réponse virologique précoce à la 12^e semaine (définie par une diminution de 2 log de la charge virale). En cas de réponse favorable, la poursuite du traitement est recommandée jusqu'à 48 semaines au total.

Une réduction de la durée de traitement en fonction de la réponse est en cours d'évaluation chez les patients infectés par les génotypes 2 et 3 ainsi que chez les patients infectés par le génotype 1 et ayant une faible charge virale [6,17].

VII. 5. Contre indications :

A. INF pégylé :

- cirrhose décompensée
- troubles psychiatriques (dépression psychose)
- Epilepsie
- Transplantation d'organe (sauf hépatique)
- Grossesse : contraception
- Neutropénie inf. 1000/mm³
- Thrombopénie inf. 50000/mm³
- Insuffisance rénale (cl inf. 50ml/min)
- Insuffisance cardiaque. [11]

B. RBV :

- Grossesse allaitement
- Troubles psychiatriques (dépression)
- Insuffisance cardiaque insuffisance rénale
- Cirrhose décompensée
- Dysthyroïdie non contrôlée
- Thalassémie. [11]

VII. 6. Interactions :

Une administration concomitante d'antiacides et de RBV a démontré une légère diminution de la biodisponibilité de la RBV. Par contre, cette diminution ne semble pas être cliniquement significative. *In vitro*, la phosphorylation des analogues de la pyrimidine tels la zidovudine et le d4T est inhibée tandis que la phosphorylation des analogues de la purine comme la didanosine est augmentée par la RBV diminuant ou augmentant leur activité antivirale respectivement. La pertinence clinique de cette interaction n'est pas connue mais l'association doit être utilisée avec prudence. Les médicaments qui inhibent la recaptation de l'adénosine tel le dipyridamole peuvent théoriquement diminuer le transport intracellulaire de la RBV ce qui pourrait diminuer son activité clinique.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été notée entre la RBV et le pegasys lors d'une étude pharmacocinétique en dose multiple. [11]

VII. 7. Grossesse et allaitement :**A. Grossesse :**

La RBV est contre-indiquée chez les patientes enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes. Le traitement par RBV ne doit être débuté qu'après obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant quatre mois après son arrêt ; un test de grossesse doit être réalisé tous les mois pendant cette période. Si une grossesse survient au cours du traitement ou dans les quatre mois qui suivent son arrêt, la patiente doit être avertie qu'il existe un risque tératogène significatif. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les partenaires des patients traités par RBV. La RBV s'accumule dans l'espace intracellulaire et est éliminée très lentement de l'organisme. On ne sait pas si la RBV présente dans le sperme peut provoquer des effets tératogènes ou génotoxiques chez l'embryon/fœtus humain. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être

informés de l'obligation d'utiliser un préservatif afin de réduire au cours des rapports sexuels l'exposition à la RBV de leur partenaire. [11]

B. Allaitement :

L'excrétion dans le lait maternel de la RBV n'est pas connue. En raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu avant le début du traitement. [11]

VII. 8. Mode d'action :

L'INF alfa-2a inhiberait la réplication virale en empêchant l'adhésion du virus à la cellule hôte, en inhibant l'induction des protéines et des ribonucléotides intracellulaires et en stimulant les lymphocytes T. Ce mécanisme d'action lui procure une activité antivirale et immunomodulatrice.

La RBV est un nucléoside synthétique analogue à la guanosine. Tout comme celui de l'INF, le mécanisme d'action exact de la RBV n'est pas élucidé. La RBV semble interférer avec la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) et de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ce qui inhibe la synthèse des protéines et la réplication de certains virus. La RBV semble également agir comme un stimulant du système immunitaire. De plus, la RBV inhiberait la réponse pro-inflammatoire de l'infection virale, ce qui diminuerait les dommages hépatocytaires.

Cependant, la RBV en monothérapie n'a démontré aucune action inhibitrice contre les enzymes spécifiques du virus de l'hépatite C, ni contre la réplication de ce virus. [11]

VII. 9. Pharmacocinétique :

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'INF alfa-2a et de la RBV sont présentés au tableau IV. L'administration parentérale de l'INF est nécessaire, car sa biodisponibilité est presque nulle lors d'une administration orale. Une

administration SC permet d'atteindre une concentration adéquate et une distribution tissulaire rapide.

La RBV est rapidement absorbée au niveau de l'intestin grêle et transportée activement dans presque toutes les cellules de l'organisme. La nourriture ralentit la vitesse d'absorption de la RBV et augmente légèrement la biodisponibilité. Au niveau intracellulaire, la RBV est phosphorylée principalement en RBV triphosphate. La RBV doit être déphosphorylée pour être transportée au niveau extracellulaire. Les érythrocytes ne possèdent pas les enzymes nécessaires à la déphosphorylation de la RBV intracellulaire. On observe ainsi une accumulation plus importante de RBV dans les érythrocytes. Des études effectuées chez les animaux suggèrent que seule l'hémolyse permettrait la libération de la RBV. Une diminution de la demi-vie des érythrocytes a d'ailleurs été observée [11].

Tableau IV : Paramètres pharmacocinétiques de l'INF alpha-2a et de la RBV [11]

PARAMÈTRES	INF	RBV
Biodisponibilité	Orale : minimale SC : 80 %	Orale :50-64 %
Demi-vie plasmatique	2-3 heures si injection SC	44 heures après une dose unique de 600 mg 298 heures après des doses multiples (600 mg bid)
Métabolisme	Dégradation extensive par les enzymes du tractus gastro-intestinal et le rein	Hépatique : deux métabolites sont formés dont un avec une activité antivirale similaire à la ribavirine
Élimination	Principalement rénale sous forme de métabolites	Principalement rénale sous forme de métabolites
Liaison aux protéines plasmatiques	Non disponible	Minimale

VII. 10. Surdosage :

Lors des études cliniques avec la RBV utilisée en association avec le pegasys, le surdosage maximal rapporté a été une dose totale de 10 g de RBV (50 gélules à 200 mg) et 39 MUI de pegasys (13 injections sous-cutanées de 3 MUI chacune) en une journée chez un patient dans le cadre d'une tentative de suicide. Le

patient a été placé en observation pendant deux jours en service de réanimation, sans qu'aucun effet indésirable associé au surdosage n'ait été noté [11].

VII. 11. Effets secondaires des traitements :

A. Interféron :

1. Effets secondaires précoces (peu sévères) :

1. 1. Syndrome pseudo grippal :

La survenue d'un syndrome pseudogrippal regroupant plusieurs symptômes (fièvre, frissons, sueurs, céphalées, sensation de malaise, arthralgies et myalgies) est très fréquente (plus de 50% des cas). Ce syndrome est le plus souvent maximal dans les heures qui suivent la première injection d'INF et son intensité est d'autant plus marqué que la dose est élevée. En général, il a tendance à s'amender passées les premières semaines de traitement. L'asthénie est également un symptôme très fréquent (plus de 50% des cas) ; subjective, elle est difficile à quantifier, mais peut être invalidante dans la vie quotidienne. Elle peut être majorée par l'anémie et les troubles du sommeil. Après quelques semaines de traitement, d'autres manifestations générales comme l'anorexie et la perte de poids (entre 3 et 5 kg en moyenne) surviennent fréquemment. Il faut noter que l'anorexie peut être favorisée par la perte ou la modification du goût (sensation de goût métallique) induite par la RBV [1,192].

1. 2. Céphalées :

Environ 40 à 60 pour cent des patients éprouveront des maux de tête allant de légers à graves mais, pour la plupart d'entre eux, il s'agira d'un mal de tête léger qui va et vient [5,20].

2. Tardives (peu sévères) :

2. 1. Manifestations du comportement :

- Difficultés de concentration
- Apathies

- Irritabilité
- Troubles du sommeil

2. 3. Manifestations respiratoires :

- Toux
- Dyspnée d'efforts
- Pharyngite
- Sinusite

2. 4. Manifestations dermatologiques :

Les manifestations cutanées sont fréquentes, mais elles sont généralement bien tolérées et n'imposent pas l'arrêt du traitement. Leur régression après l'arrêt du traitement est habituelle [1,193].

- Perte des cheveux (alopécie) : Même si la perte des cheveux est relativement courante, elle n'est grave que chez environ cinq pour cent des personnes traitées [5,34].
- Irritation au point d'injection (réactions au point d'injection) : Certaines personnes peuvent ressentir de la douleur et une enflure ou une irritation peuvent se manifester sur la peau à l'endroit où est administrée l'injection de PEG-INF. C'est ce que l'on appelle une réaction au point d'injection [5,36].
- Un prurit est susceptible d'apparaître également dans un tiers des cas.
- Le traitement par INF peut aggraver un psoriasis ou un lichen plan préexistant.
- Eruption cutanée : (Rash, Urticaire, Erythème) Des éruptions cutanées (papules) violacées extrêmement prurigineuses ou des plaques blanches peuvent apparaître sur la face interne de la peau des poignets et des chevilles, au bas des jambes, au dos, sur les ongles et sur les organes génitaux.

Cette éruption peut être causée par une maladie appelée lichen plan qui peut aussi occasionner des plaies douloureuses sur les muqueuses, y compris dans la bouche.

- Une sécheresse cutanée, souvent associée à une sécheresse oculaire et des muqueuses [1,193].

2. 5. Manifestations digestives :

- Sécheresse de la bouche (xérostomie) : La sécheresse de la bouche s'installe lorsque les glandes salivaires ne produisent pas suffisamment de salive pour maintenir votre bouche humide. Cela peut entraîner un risque accru de problèmes dentaires comme la carie dentaire, les problèmes de gencives, les plaies à la bouche et autres infections buccales.

Le PEG-INF réduit la production de salive naturelle [5,25].

- Selles molles ou liquides (diarrhée) : Les selles molles ou liquides qui surviennent trois fois par jour ou plus portent le nom de diarrhée. La perte rapide du liquide de votre organisme lors d'épisodes de diarrhée peut provoquer la déshydratation. La diarrhée est un effet secondaire du traitement d'association par PEG-INF et RBV utilisé [5,26].

- Perte d'appétit (anorexie) : De nombreuses personnes souffrant d'hépatite C perdent l'appétit. Cette baisse d'appétit peut faire en sorte que vous ne mangiez pas suffisamment pour rester en bonne santé. Une piètre alimentation cause parfois une perte de poids, ce qui inclut une réduction de la masse musculaire. L'absorption incomplète des aliments digérés due à la cirrhose du foie entraîne parfois une carence ou un excès d'un ou de plusieurs des vitamines et minéraux ou autres substances essentielles au bon fonctionnement de votre organisme.

La perte d'appétit peut être causée par l'hépatite C ou par le PEG-INF. Les symptômes pseudogrippaux comme la nausée et les vomissements peuvent aussi affecter vos habitudes alimentaires [5,27].

- Nausées : Le mot nausée désigne la sensation très désagréable aussi appelée mal de cœur qui précède les vomissements. Les nausées sont l'un des symptômes les plus fréquents de l'infection au VHC. Il s'agit aussi d'un effet secondaire courant du PEG-INF [5,28].

- Altération du goût (agueusie) : Votre sens du goût peut être altéré; ce changement est décrit habituellement comme un goût métallique dans la bouche [5,30].
- Dyspepsie.
- Douleurs abdominales.

3. Effets secondaires sévères :

3. 1. Altérations de l'humeur :

a. Incidence et délai de survenue :

La survenue de manifestations psychiatriques au cours du traitement de l'hépatite chronique C est rapportée avec une prévalence dépassant 20%. Celles-ci sont principalement liées à l'INF. La RBV ne semble pas aggraver les manifestations psychiatriques dues à l'INF, en particulier l'incidence de la dépression. Les manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première semaine de traitement, mais sont particulièrement marquées entre le premier et le troisième mois. L'incidence et la sévérité des symptômes psychiatriques semblent liées à la dose et à la durée du traitement. L'incidence dépend plus de la posologie d'INF que de la dose cumulée [1,195].

b. Nature et sévérité :

Les manifestations psychiatriques occupent un large spectre, allant des symptômes mineurs très fréquents comme l'asthénie, les troubles de la concentration, l'absence de motivation, l'irritabilité, l'anxiété, les troubles du sommeil et la diminution de la libido, à des symptômes plus sévères mais heureusement moins fréquents, comme la dépression avec des idées suicidaires, des états psychotiques ou maniaques et des suicides. Ainsi, l'asthénie est rapportée dans près de 70% des cas, les troubles du sommeil dans 30% des cas, l'irritabilité dans 20 à 30% des cas et l'anxiété dans 10 à 20% des cas. Il est important de noter que ces symptômes peuvent être parfois difficiles, en pratique, à distinguer des symptômes neurovégétatifs induits par l'INF. Cependant, ces derniers sont en général rythmés

par les injections, s'amendent au cours du temps et répondent aux traitements symptomatiques par antipyrétiques et antalgiques.

Le mot dépression désigne un état émotionnel de grande tristesse qui dure des semaines, voire des mois à la fois. La dépression est bien pire qu'une déprime passagère parce qu'elle s'accompagne aussi d'un sentiment d'impuissance. Vous n'avez pour ainsi ne dire plus aucun plaisir à vous adonner aux activités qui vous rendaient heureux auparavant. Votre niveau d'énergie peut diminuer au point où même les tâches les plus simples comme s'habiller le matin semblent trop exigeantes. Il est parfois difficile de reconnaître la dépression parce qu'elle s'installe graduellement au fil des semaines ou des mois. Vous ne vous rendrez peut-être même pas compte que votre humeur a changé jusqu'à ce que l'un de vos proches vous dise quelque chose comme : « Tu n'as pas l'air dans ton assiette depuis quelque temps » ou vous demande « Comment se fait-il que tu sois si tranquille? ».

La dépression est la manifestation sévère la plus fréquente, rapportée dans la littérature avec une incidence allant de 0 à 52% avec l'INF standard. Dans les études plus récentes utilisant l'INF pégylé, cette prévalence, probablement plus proche de la réalité, est comprise entre 16 et 31%. Cette variabilité importante doit inciter à la prudence dans l'interprétation des résultats de ces études. La pertinence et la sensibilité des outils utilisés pour le diagnostic de dépression sont des éléments importants à prendre en compte. En effet, la plupart des études ont utilisé un examen clinique non standardisé ou les réponses à des questionnaires ou à des échelles, outils qui, pour la dépression, sont de faible valeur descriptive et diagnostique. Le diagnostic de dépression requiert des critères précis comme ceux édictés par le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de la Société américaine de psychiatrie (DSM-IV *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition*). Ces symptômes doivent induire une souffrance cliniquement significative [1,196] :

- Plus de difficultés à s'activer ou à compléter les activités quotidiennes normales;
- Moindre capacité de participer à des loisirs comme l'exercice ou les sorties sociales;
- Plus de difficultés à garder la cadence au travail;

- Perte d'emploi entraînant une baisse du revenu et la fin d'une routine quotidienne;
- Changement des rôles à la maison entraînant l'impression d'avoir perdu sa place au sein de la famille;
- Capacité moindre de planifier **[5,41]**
- suicide

Le tableau V : Sert un guide pour vous aider à déterminer si vous souffrez de dépression sans le savoir. Les changements sont ceux qui surviennent le plus souvent chez les personnes qui sombrent dans la dépression [5,42].

CHANGEMENTS CARACTÉRISANT LA DÉPRESSION	
Changements de votre état physique	▪ Vous avez plus d'appétit ou moins d'appétit, vous avez pris ou perdu du poids. ▪ Vous dormez davantage ou vous dormez moins. ▪ Vous êtes plus actif ou moins actif. ▪ Vous consommez plus d'alcool, de cigarettes ou de drogues. ▪ Vous avez moins d'énergie.
Changements dans vos rapports sociaux	▪ Vous passez plus de temps seul ou vous vous sentez isolé. ▪ Vous pensez davantage que personne ne vous comprend ou ne se soucie de vous. ▪ Vous passez plus de temps à vous quereller avec les gens. ▪ Vous passez moins de temps avec vos amis ou vos proches. ▪ Votre désir sexuel a diminué.
Changements de votre état mental	▪ Vous avez plus de difficultés à vous concentrer sur vos tâches. ▪ Vous avez plus de difficultés à vous souvenir des choses. ▪ Vous avez plus de difficultés à prendre des décisions. ▪ Vous avez moins confiance en vous au travail. ▪ Vous pensez à la mort ou au suicide.
Changements de votre état émotionnel	▪ Vous pleurez plus souvent. ▪ Vous ressentez plus de frustration. ▪ Vous vous mettez plus souvent en colère ou vous êtes irritable.

	▪ Vous avez un sentiment d'échec ou de culpabilité. ▪ Vous vous sentez impuissant ou dépassé. ▪ Vous manquez de motivation. ▪ Vous manquez d'enthousiasme.
Changements sur le plan spirituel	▪ Vous avez une sensation de vide. ▪ Vous avez perdu espoir que les choses s'améliorent ou vous attendez au pire. ▪ Vous avez l'impression de ne pas avoir de but dans la vie, que la vie n'a pas de sens. ▪ Vous avez perdu intérêt pour la spiritualité. ▪ Vous avez moins confiance aux gens en général.

L'irritabilité est aussi un symptôme fréquent au cours du traitement antiviral, rapportée avec une prévalence de 24 à 35% dans les essais pivotaux, proche de celle de la dépression dans ces études (respectivement, 22 et 31%). Lorsqu'il existe une humeur irritable prédominante, il convient de rechercher soigneusement des éléments maniaques afin de faire le diagnostic différentiel avec les états mixtes, qui comprennent à la fois les critères diagnostiques de dépression et de manie. Il est possible que la prévalence des symptômes maniaques ait été sous-estimée ou négligée jusqu'à présent, la plupart des études s'étant focalisées sur la symptomatologie dépressive.

Il semble donc que les manifestations psychiatriques induites par l'INF obéissent à une classification plus complexe que celle de la simple dépression, en raison notamment de la présence simultanée très fréquente de symptômes d'irritabilité.

3. 2. Neutropénie, thrombopénie et anémie:

Anémie : Une toxicité médullaire de l'INF a été décrite, L'interféron pégylé exerce un effet myélosuppresseur, de plus il peut accroître l'apoptose des précurseurs de la lignée érythroblastique, induire une hémolyse auto-immune et

aggraver la fonction rénale. Mais cependant il ne joue que peu ou pas de rôle dans l'anémie observée sous traitement.

Neutropénie : Les globules blancs (neutrophiles, lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles) font partie du système immunitaire et protègent l'organisme contre des substances étrangères nuisibles. Si l'organisme présente une baisse de numération des globules blancs, il aura plus de difficulté à lutter contre les infections. Le fait d'avoir une numération faible de globules blancs est appelé neutropénie.

Thrombopénie : Les plaquettes sont des cellules qui renferment des protéines responsables de la coagulation sanguine. Elles jouent un rôle dans l'arrêt des saignements. Un faible taux de plaquettes porte le nom de thrombocytopénie. Lorsqu'elle est grave, la thrombocytopénie accroît le risque d'ecchymoses et d'hémorragies. Chez les personnes souffrant d'un trouble de la coagulation, ce trouble peut être très dangereux.

La neutropénie et la thrombopénie sont en rapport avec l'INF, survenant dans environ 30% des cas. La thrombopénie peut survenir très rapidement après le début du traitement mais la stabilisation du nombre de plaquettes est souvent rapide. En revanche, les leucocytes peuvent continuer à diminuer progressivement tout au long du traitement. L'apparition de ces complications est d'autant plus fréquente que les patients ont une neutropénie ou une thrombopénie préexistante, notamment en cas de cirrhose [1,192].

3. 3. Manifestations thyroïdiennes :

Les dysthyroïdies liées à l'INF sont les plus fréquents des effets secondaires rares (1 à 5% des cas). Elles touchent surtout la femme, plus fréquemment sous forme d'hypothyroïdie que l'hyperthyroïdie. Le plus souvent, elles n'ont pas d'expression clinique et sont diagnostiquées par le dosage trimestriel de la TSH. Il est recommandé de rechercher systématiquement une atteinte thyroïdienne avant le traitement en dosant la TSH et en recherchant des anticorps antithyroïdiens, dont la présence est prédictive d'un risque accru de survenue de dysthyroïdie [1,193].

3. 4. Autres effets :

D'autres effets secondaires beaucoup plus rares ont été décrits. Ils comprennent des troubles du rythme cardiaque, des atteintes neurologiques (neuropathies périphériques, convulsions), des atteintes rénales (glomérulopathies), des atteintes pulmonaires (pneumopathies interstitielles), des atteintes ORL (perte de l'audition). Signalons la possibilité, pour l'INF, de révéler ou de déclencher un diabète insulino-dépendant, et enfin, la gravité, malgré leur rareté, des atteintes ophtalmiques, notamment rétinienues [1,193].

B. RBV :

1. Effets secondaires peu sévères :

- Toux
- Dyspnée d'efforts
- Irritabilité
- Insomnie
- Démangeaisons de la peau (prurit) : Un érythème cutané prurigineux (démangeaisons) affecte parfois les mains et les pieds. Certaines personnes éprouvent des démangeaisons à la grandeur de leur corps. Ces éruptions ne sont pas dangereuses, à moins qu'elles ne s'infectent.
- La sécheresse cutanée est un effet secondaire de la RBV. [5,35]
- Plaies (ulcères) dans la bouche: Les plaies (ulcères) à la bouche peuvent être extrêmement douloureuses et interféreront avec votre alimentation et votre qualité de vie en général. Elles peuvent survenir à n'importe quel moment durant le traitement [5,29]

2. Effets secondaires sévères :

2. 1. Anémie hémolytique (principal effet secondaire) :

C'est l'effet secondaire le plus fréquent de la RBV, quasiment constant. Il s'agit d'une anémie hémolytique. Elle est dose-dépendante, directement liée aux propriétés pharmacologiques de la RBV et notamment à son accumulation dans les érythrocytes. La concentration d'hémoglobine commence à diminuer dès la

première semaine de traitement, pour atteindre un plateau stable, par la suite, après 4 semaines de traitement. La diminution du taux d'hémoglobine est, en moyenne, d'environ 2 g/dl par rapport au niveau pré thérapeutique. Le retour à la concentration de base s'effectue dans les 4 à 8 semaines suivant l'arrêt du traitement. Cette anémie peut aggraver une maladie cardiovasculaire ancienne ou actuelle [1,192].

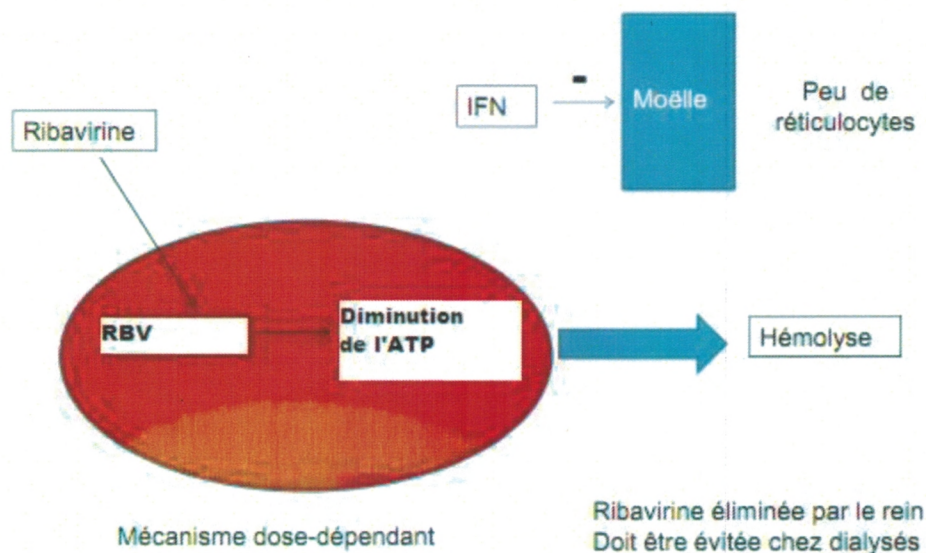


Figure 6 : Mécanismes de l'anémie. [12]

2. 2. Teratogénécité (embryolétal) :

Il ne faut pas oublier l'effet tératogène lié à l'utilisation de la RBV. Une contraception efficace est donc indispensable, chez l'homme et chez la femme, durant toute la durée du traitement et durant au moins les 4 mois suivant l'arrêt du traitement pour la femme et 7 mois pour l'homme [1,193].

VII. 12. Cas de l'enfant :

Les résultats du traitement par l'association RBV et INF alfa-2a chez les enfants porteurs chroniques du virus C sont proches de ceux obtenus chez les adultes. Dans la mesure où l'hépatite C chez l'enfant est dans la majorité des cas une maladie sans gravité et que le profil de tolérance du traitement est

problématique (incertitudes concernant l'impact sur la croissance et importance des troubles psychiatriques), son utilisation doit être pesée au cas par cas dans cette population [6,17].

VII. 13. Cas de la con-infection VIH-CHC (patients atteints à la fois d'hépatite chronique C et d'infection par le VIH) :

En France, l'infection par le VHC est associée dans 24,3 % des cas au VIH.

Elle est désormais la première cause de mortalité des patients atteints par le VIH et traités par les antirétroviraux.

L'infection par le VIH accélère l'évolution des lésions hépatiques dues à l'hépatite C, ce qui expose les malades à une survenue plus précoce de la cirrhose et de ses complications dont le carcinome hépatocellulaire.

Le PEG-INF alpha-2a associé à la RBV a reçu une indication (AMM) pour cette population de patients.

Les règles de prescription du traitement de l'hépatite C chez les personnes co-infectées par le VIH sont les mêmes que chez les patients non infectés par le VIH, mais les associations IFN pégylé/RBV avec l'AZT, le D4T et le DDI sont contre-indiquées. L'association de la RBV à l'AZT semble provoquer des anémies et des neutropénies plus importantes et plus fréquentes.

La Co-administration de RBV avec le DDI ou le D4T peut majorer le risque d'acidose lactique ou de toxicité mitochondriale ou une décompensation chez les cirrhotiques.

La charge virale du VIH n'est pas modifiée par le traitement anti-VHC qui entraîne en revanche une diminution du chiffre absolu des lymphocytes CD4 (mais pas du pourcentage) due à la neutropénie.

Le taux de réponse au traitement est d'environ 20 à 60 % selon les génotypes et inférieur à celui obtenu chez les patients VIH négatifs [6,17].

VII. 14. Cas de l'infection chez les patients présentant un abus ou une dépendance aux substances psycho actives :

L'usage de drogues par voie intraveineuse est devenu la première cause de contamination par le VHC. En France, en 2004, la séroprévalence du VHC chez les usagers de drogue ayant injecté ou/et sniffé au moins une fois dans leur vie est estimée à 59,8 %, la prévalence chez les usagers de moins de 30 ans étant de 28 %.

Les programmes d'échange de seringues ont beaucoup diminué la transmission du VIH mais ont été moins efficaces pour celle du VHC. En effet, le virus du VHC est plus résistant que le virus du VIH et le risque de contamination par le VHC est 150 à 800 fois plus élevé. Le facteur de risque principal est actuellement le partage des filtres et des récipients de préparation qui est bien plus fréquent que le partage des seringues.

Certaines particularités épidémiologiques favorables caractérisent l'infection par le VHC acquise par toxicomanie IV ou per nasale: le diagnostic et la prise en charge se font en général à un âge plus jeune, la durée de l'infection est plus courte, l'atteinte histologique est le plus souvent minime et la prévalence du génotype 3 est forte.

En règle générale, le traitement est indiqué, comme chez les non usagers de substances psycho actives. Les indications thérapeutiques doivent être larges chez les usagers de drogue du fait de la plus grande fréquence des facteurs de réponse virologique favorable.

Une évaluation précise des usages doit être effectuée en ce qui concerne l'alcool et les drogues illicites. Le sevrage est souhaitable mais lorsque l'abstinence paraît impossible, une information adaptée et des aménagements ou une consommation contrôlée peuvent rendre possible l'initiation d'un traitement antiviral. Un traitement de substitution doit être systématiquement envisagé en cas de dépendance majeure aux opiacés. Le traitement de substitution par méthadone peut être prescrit dans un centre de soins spécialisés pour toxicomanes (CSST) ou par

tout praticien des établissements publics de santé, avec relais possible en ville. Le traitement de substitution par Subutex® peut être prescrit par tout médecin.

Le traitement de l'hépatite C par INF et RBV est compatible avec un traitement de substitution.

Il est indispensable que le patient soit accompagné par une équipe multidisciplinaire pendant le traitement : généraliste, hépatologue, psychiatre, infirmière, assistante sociale, éducateur, etc.

Cet accompagnement permettra d'évaluer la stabilité psychologique, relationnelle et sociale et la nécessité d'une surveillance psychologique, de s'enquérir de l'usage ou non de psychotropes et d'informer le patient et son entourage.

Chez une personne stabilisée, l'usage ponctuel de drogues ne s'oppose pas à un traitement [6,18].

VII. 15. Cas d'infection chez les personnes incarcérées :

Au cours de l'incarcération, il conviendra de proposer un dépistage systématique de l'hépatite C compte tenu de la population particulièrement exposée et fréquemment en marge du système de soins. Dans de nombreux établissements pénitentiaires, la proximité avec divers intervenants sanitaires (généralistes, hépatologues, psychiatres, etc.) sensibilisés aux problématiques des détenus constitue une réelle opportunité d'initier une prise en charge dans un contexte d'atténuation des conduites à risques (arrêt ou au moins réduction de la consommation de substances psycho actives, prise en charge sanitaire d'une dépendance, substitution, traitement des comorbidités psychiatriques...). L'usage des marqueurs biologiques de fibrose doit être privilégié.

Le relais postpénal doit être envisagé dès l'initiation du traitement afin d'éviter toute rupture thérapeutique. Une consultation psychiatrique devrait être, au moins initialement, systématiquement proposée en raison de la fréquence des effets secondaires psychiatriques [6,19].

VIII. Nouveautés thérapeutiques :**VIII. 1. La trithérapie : Quelle place ?**

La bithérapie par IFN pégylé et RBV, traitement de référence de l'hépatite chronique C depuis des années, permet de guérir globalement 55% des patients, tous génotypes confondus et 45% de ceux infectés par le génotype 1, le plus fréquent. La guérison, définie par une négativation de la virémie 24 semaines après l'arrêt du traitement, est associé à une amélioration pronostique des patients par le biais d'une diminution de la mortalité et de la morbidité.

Le développement de nouvelles molécules antivirales C efficaces contre les souches de génotype 1, deux inhibiteurs de protéase, le Bocéprévir ou le Télaprévir, permet, en association avec l'IFN pégylé et la RBV, de guérir 70 à 75% des patients, avec une réduction à 24 semaines de la durée de traitement pour la moitié des patients. Ceci représente un véritable tournant dans la prise en charge, en modifiant les indications, les schémas thérapeutiques, la surveillance virologique, les facteurs prédictifs de réponse au traitement et la gestion de sa tolérance. Le risque «nouveau» de ces trithérapies est le développement de mutation génotypique et l'apparition de nouveaux effets secondaires.

Ces progrès thérapeutiques permettront une diminution de la mortalité liée à cette maladie. Cette avancée thérapeutique pourrait selon certaines estimations tripler le nombre de patients à traiter en 2012.

La trithérapie incluant des inhibiteurs de protéase semble être ainsi plus efficace que la bithérapie [3,27].

VIII. 2. Hépatite C : une nouvelle piste vaccinale :

Pour la première fois, les chercheurs sont parvenus à produire chez l'animal des anticorps à large spectre contre le virus de l'hépatite C. Publiés en août 2011, ces résultats ouvrent la voie à la mise au point d'un vaccin contre l'hépatite C et plus largement, vers une nouvelle technologie pour le développement de vaccins contre d'autres infections (VIH, dengue...) [3,28].

CHAPITRE III

Notre étude

I. Introduction :

Tandis que le traitement combiné INF pégylé, RBV contre l'hépatite C est plus efficace en obtenant une réponse virologique soutenue, ses toxicités et ses effets secondaires ont émergé comme le principal facteur limitant pour aller jusqu'au bout du traitement.

Une meilleure compréhension de ces effets secondaires et de leur gestion de la part du patient, du médecin et du pharmacien, va conduire vers de meilleurs résultats cliniques.

II. Objectifs de l'étude :

- Recenser les effets secondaires dus au traitement par bithérapie (PEG-INF et RBV) de l'Hépatite C.
- Comparer les résultats obtenus avec la littérature.
- Trouver s'il y a une corrélation entre les effets secondaires, le sexe, l'âge, le génotype, la charge virale, la durée du traitement.
- La gestion de ces effets secondaires.
- Prise en charges des effets secondaires, améliorer la tolérance et la réponse au traitement.

II. Matériels et méthodes :

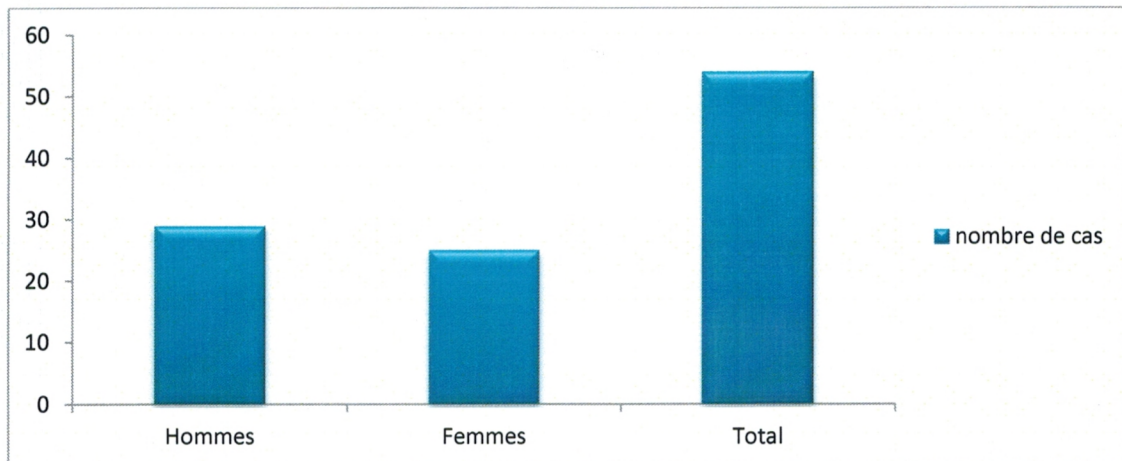
Une population de 54 patients (29 hommes et 25 femmes) porteurs chroniques du VHC ont été traités avec le PEG-INF et RBV en conformité avec les directives actuelles pour le traitement des maladies chroniques des infections par le VHC. Les enquêteurs étaient libres d'adapter le traitement à certains de leurs patients selon leurs situations cliniques en prescrivant le régime combiné de 24 ou 48 semaines. Les patients ayant un test positif du sérum qualitatif pour l'ARN-VHC et des transaminases élevées à des tests répétés ont été considérés comme ayant une infection chronique par le VHC. Le génotype viral et la charge virale ont été enregistrés pour chaque patient.

Les traitements ont été administrés en conformité avec les directives standard: PEG-INF alfa-2a (Pegasys®), 180 µg sous-cutané en une seule injection par semaine et la RBV (Copegus®), 1000 mg / j (poids du corps 75 kg) ou de 1200 mg/ j (poids corporel ≥ 75 kg) en deux doses orales quotidiennes. Pour certains patients avec VHC de génotype 2 ou 3, la RBV a été limitée à 800 mg / j, indépendamment du poids du corps afin de se conformer aux lignes directrices publiées au cours de l'étude. Les recommandations consensuelles ont été appliquées pour le suivi des patients. La thérapeutique était suivie durant toute la durée du traitement.

Les effets indésirables ont été notés à chaque visite, les enquêteurs ont posé des questions ouvertes pour rechercher les effets indésirables. L'analyse a défini le nombre d'événements indésirables survenant pendant le traitement. L'efficacité a été basée sur des critères communément admis pour la réponse virologique soutenue (RVS) après la fin du traitement. Tous les patients ayant reçu au moins une injection ont été retenus pour l'intention de traiter l'analyse.

IV. Contraintes :

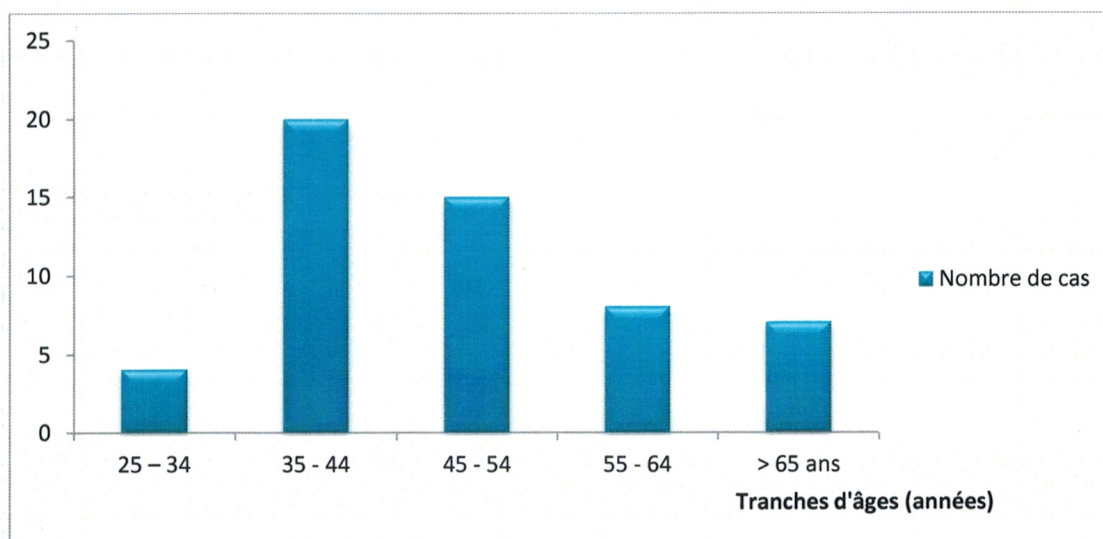
- La durée du travail est courte pour une étude d'aussi grande importance.
- Deux dossiers malades ne répondaient pas au téléphone pour remplir le questionnaire donc ils ont été écartés de l'étude.
- Difficulté d'expression des malades à propos des symptômes manifestés à cause du traitement.

V. Résultats :**V. 1. Répartition des patients selon le sexe :**

	Pourcentage	Nombre de cas
Hommes	53,70%	29
Femmes	46,30%	25

Figure 7 : Répartition des patients atteints du VHC hommes et femmes sur une cohorte de 54 patients.

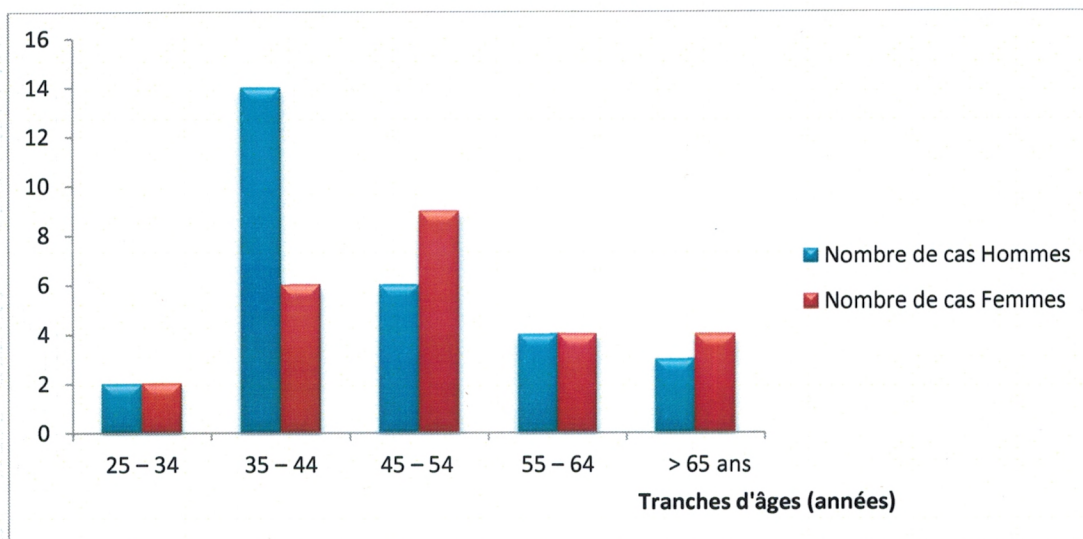
V. 2. Répartition des patients selon la tranche d'âge :



Tranche d'âge (années)	Pourcentage	Nombre de cas
25 - 34	7,40%	4
35 - 44	37,03%	20
45 - 54	21,77%	15
55 - 64	14,81%	8
> 65 ans	12,96%	7

Figure 8 : Répartition des patients selon l'âge tout sexe confondu.

V. 3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe :



Tranche d'âge (années)	Pourcentage Hommes	Nombre de cas Hommes	Pourcentage Femmes	Nombre de cas Femmes
25 – 34	6,89%	2	8%	2
35 – 44	48,27%	14	24%	6
45 – 54	20,68%	6	36%	9
55 – 64	13,79%	4	16%	4
> 65 ans	10,34%	3	16%	4

Figure 9 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

V. 4. Mode de contamination :

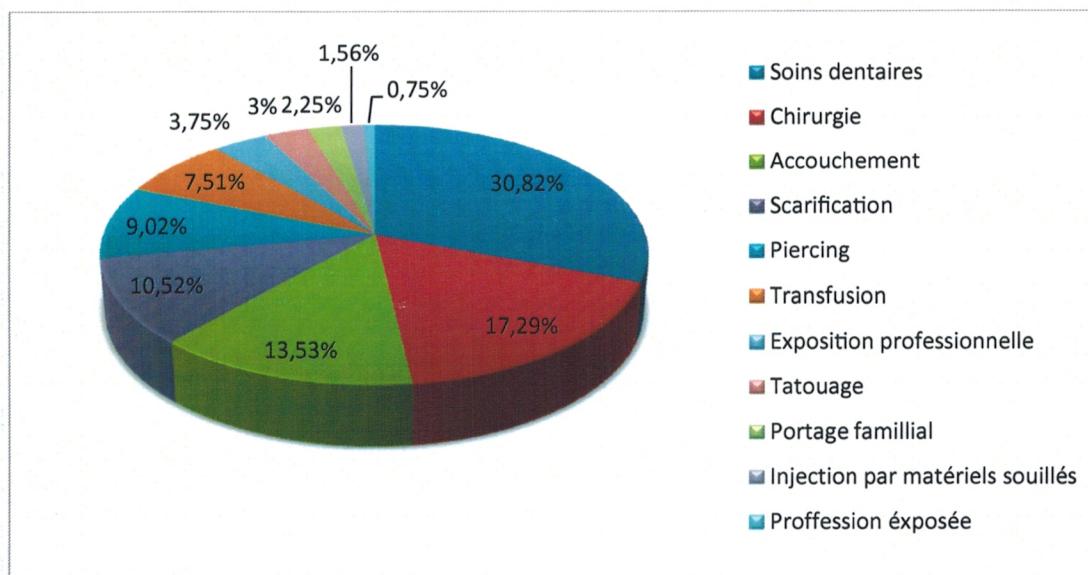
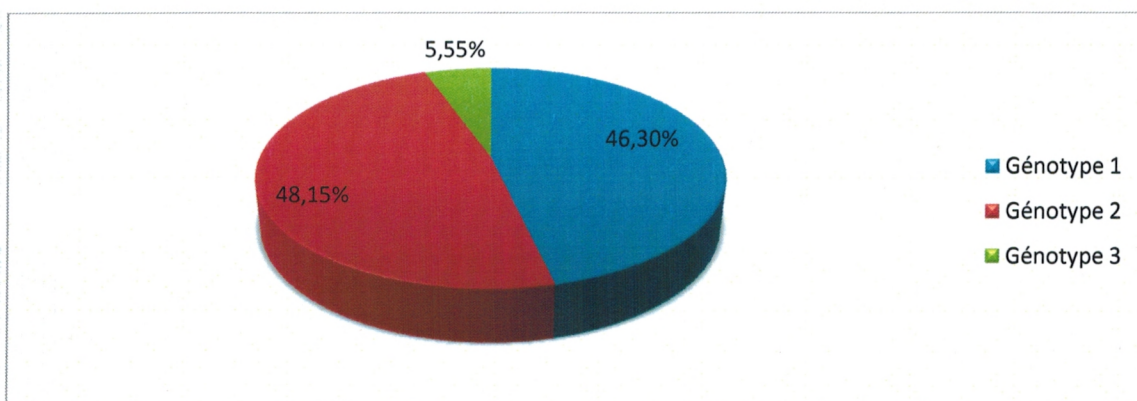


Figure 10 : modes de contaminations en pourcentage.

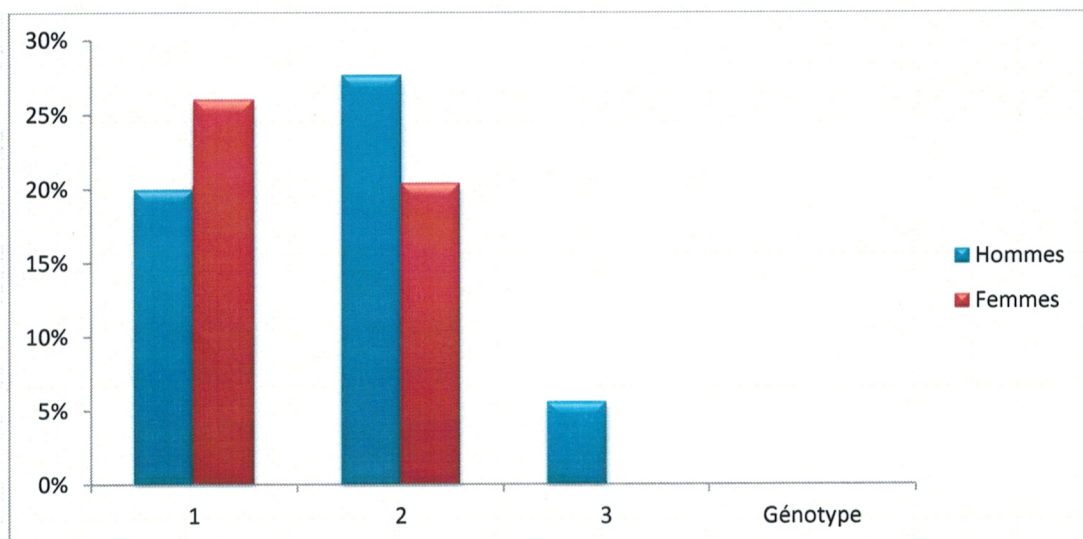
V. 5. Répartition des génotypes tout sexe confondu :



Génotype	Pourcentage	Nombre de cas
1	46,3%	25
2	48,15%	26
3	5,55%	3

Figure 11 : pourcentages des génotypes dans notre série d'étude.

V. 6. Répartition des génotypes selon le sexe :



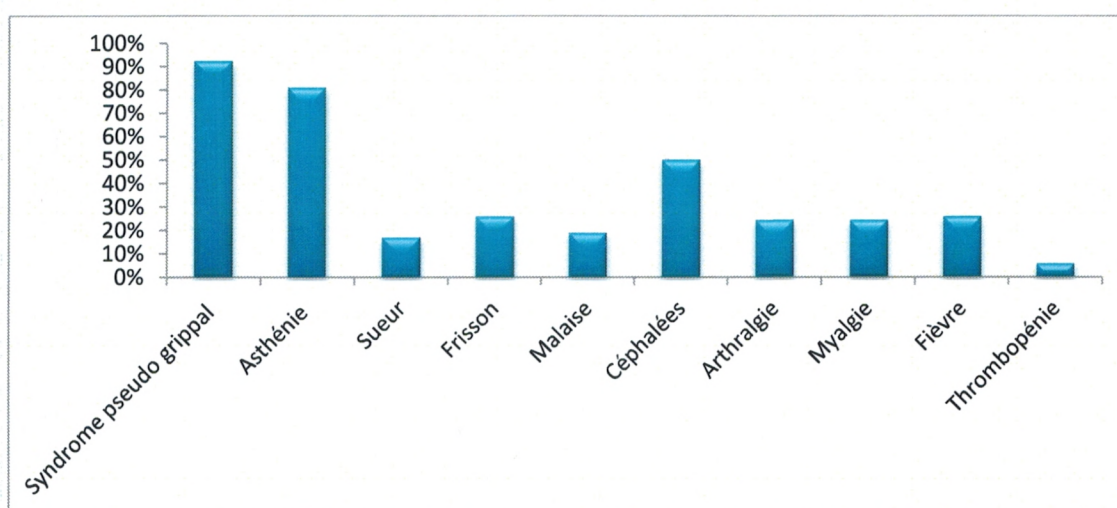
Génotype	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas
	Hommes	Hommes	Femmes	Femmes
1	20%	11	26%	14
2	27,65%	15	20,40%	11
3	5,55%	3	/	/

Figure 12 : Pourcentage des génotypes selon le sexe.

V. 7. Répartition des effets secondaires dus au traitement par INF pégylé et RBV par ordre de sévérité :

Dans notre étude nous avons préféré séparer les effets secondaires entre ceux qui surviennent précocement (premières semaines), et ceux qui surviennent tardivement (4^e semaine jusqu'à la fin du traitement) et par ordre de sévérité.

A. Effets secondaires précoces et peu sévères :

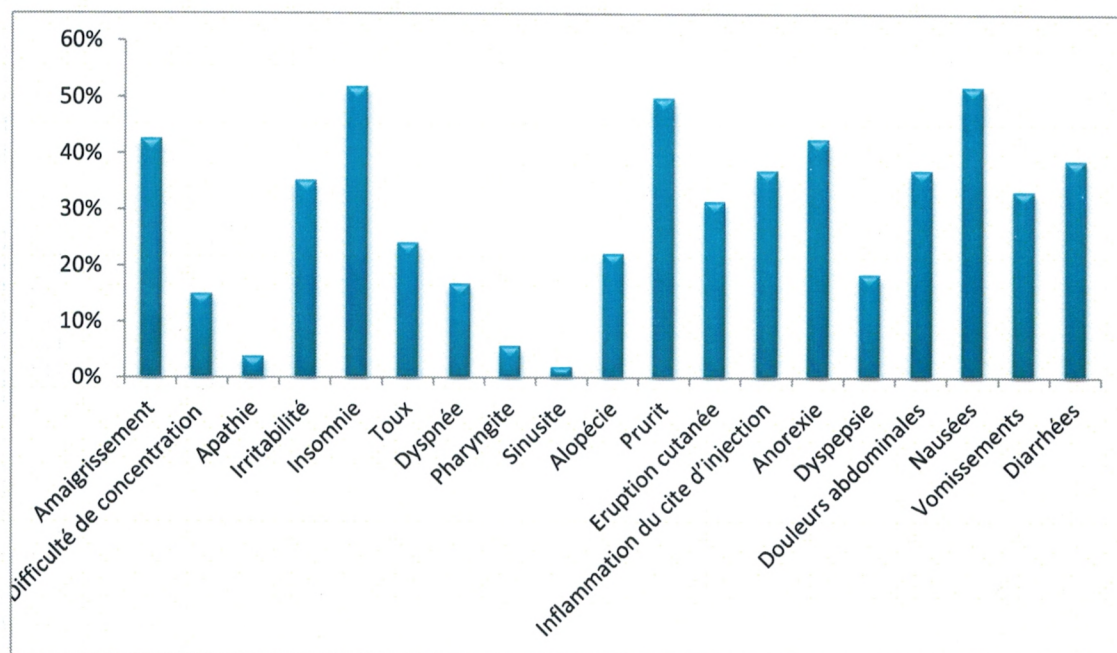


Effet II	Pourcentage	Nombre de cas
Syndrome pseudo grippal	92%	50
Asthénie	81%	44
Sueur	16,66%	9
Frisson	25,92%	14
Malaise	18,51%	10
Céphalées	50%	27
Arthralgie	24%	13
Myalgie	24%	13
Fièvre	25,92%	14

Thrombopénie	5,55%	3
--------------	-------	---

Figure 13 : Répartition des effets secondaires peu sévères précoces tout sexe confondu.

B. Effets secondaires tardifs et peu sévères :



Effet II	Pourcentage	Nombre de cas
Amaigrissement	42,59%	23
Difficulté de concentration	14,81%	8
Apathie	3,70%	2
Irritabilité	35,18%	19
Insomnie	51,85%	28
Toux	24,07%	13
Dyspnée	16,66%	9
Pharyngite	5,55%	3

Sinusite	1,85%	1
Alopécie	22,22%	12
Prurit	50%	27
Eruption cutanée	31,48%	17
Inflammation du cite d'injection	37,03%	20
Anorexie	42,59%	23
Dyspepsie	18,51%	10
Douleurs abdominales	37,03%	20
Nausées	51,85%	28
Vomissements	33,33%	18
Diarrhées	38,88%	21

Figure 14 : Répartition des effets secondaires peu sévères tardifs tout sexe confondu.

Anémie hémolytique	64,81%	35
Métrorragie	1,85%	1
Pétéchie	1,85%	1
Epistaxis	9,25%	5
Leucopénie	3,70%	2
Palpitations	3,70%	2
Pancréatite	1,85%	1
Perte du goût	1,85%	1

Figure 15 : Répartition des effets secondaires sévères tardifs tout sexe confondu.

V. 8. Prise en charge des effets secondaires :

A. Syndrome pseudo grippal :

Syndrome pseudo grippal intense dès la 1^{ère} semaine d'injection d'INF, puis atteint le maximum jusqu'à la 4^e semaine, chez 92% des malades : la majorité ont répondu à un comprimé de Paracétamol à 1000mg avant chaque injection voire 2g sans dépasser cette dose.

⇒ *Prescription :*

Ibuprofène - PROF400® : Un comprimé 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés par jour (soit 1200 mg par jour).

Paracétamol/Codéine - CODOLIPRANE® : 500mg/20mg, 1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense, sans dépasser 6 comprimés par jour.

Tramadol : comprimé à 50mg, 2 à 3 fois par jour sans dépasser la dose de 200mg

Hydroxychloroquine - PLAQUENIL® : comprimé de 100 à 200mg / jour.

Phytothérapie : Organisation socio professionnelle, voire éducation thérapeutique.

B. Effets indésirables neuropsychiatriques:

Ces symptômes sont secondaires à l'INF, surviennent dès les 2 premières semaines de traitement pour arriver à un maximum à la 12^e semaine et continuer en plateau jusqu'à la fin du traitement.

1. Effets moins sévères (très fréquents) :

- Asthénie :

La fatigue représente un symptôme majeur au cours du traitement de l'hépatite chronique C, elle atteint jusqu'à 81,48% (44 cas) des malades. Cependant ce n'est guère un facteur nécessitant la réduction des doses ou bien l'arrêt de l'INF Pégylé, elle peut éventuellement affaiblir les muscles.

Conseils : Nécessité de débiter un programme d'exercice en douceur, planifier les injections afin de pouvoir se reposer la journée suivante, faire plusieurs siestes courtes plutôt de se reposer une longue période, voire demander de l'aide au prêt des parents.

- **Troubles de concentration** : à 14,81% des malades (8 cas), l'absence de motivations voire l'anxiété et l'irritabilité à 35,18% (19 cas).

- **Insomnie** : apparait chez 51,85% des patients (28 cas),

⇒ Prescription de *Succinate de doxylamine* - SULAMINE® : sirop 1^e cuillère à café le soir.

2. Effets plus sévères (moins fréquents) :

- *Dépression* :

Elle représente 7,40% des malades (4 cas). Dans notre série les cas de suicides sont inexistant, seulement il y a eu un seul cas de tentative de suicide présentant aussi un état psychotique nécessitant une réduction de dose de l'INF voire même arrêt des injections puis une reprise du traitement après quelques semaines, la patiente en question n'a pas répondu au traitement.

⇒ Mise en route rapide d'un traitement, recours aux psychiatres et aux psychologues :

- **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :**

Paroxetine - *DEROXAT®*: comprimé à 20mg / jour pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin d'assurer la disparition des symptômes.

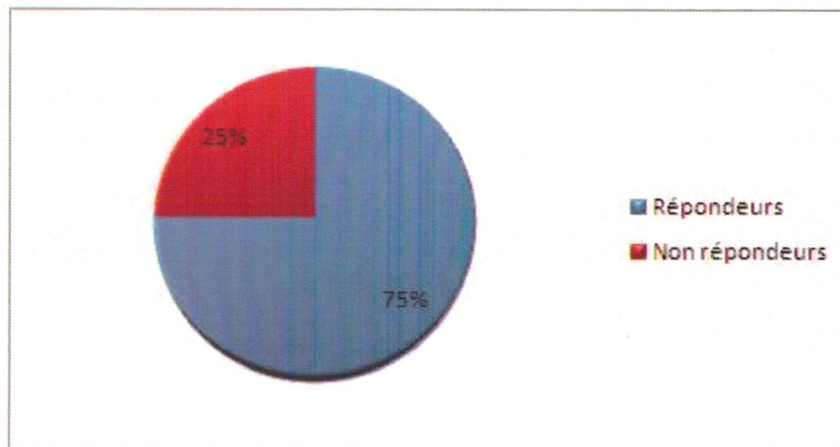
Fluoxétine - *PROZAC®*: comprimé à 20mg / jour, si la réponse est insuffisante il est possible d'augmenter la dose à 60mg / jour.

Sertraline - *ZOLOFT®*: La dose est débuté avec un comprimé de 25mg / jour, et après une semaine augmenter à 50mg / jour

- **Les benzodiazépines :**

Diazépam - *VALIUM®*: comprimé 20 à 40mg / jour

Nitrazépam - *MOGADON®*: comprimé 5mg / jour avant le coucher



Réponse = amélioration des scores de dépression (3/4).

Figure 16: Réponse au traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Psychothérapie :

Rôle de psychologue du service qui, en opposition aux antidépresseurs ne comporte aucun effet secondaire, par contre elle requiert du temps (6 séances au moins).

Il a été conseillé de faire de l'exercice tous les jours, et expliquer aux proches pour qu'il y ait une affection et un encouragement de leur part.

C. Symptomatologie respiratoire :

- **Toux et dyspnée** : fréquente chez 24,07% (13 cas), peut être due à l'INF pégylé comme à la RBV apparaissent dès la fin du traitement.

On a réalisé pour nos malades un téléthorax et un EFR (épreuve fonctionnelle Respiratoire) pour éliminer une pneumopathie.

⇒ Prescription des antitussifs : *BRONCHOCALM*® sirop pour

adulte 1^e cuillère à soupe 3 fois / jour.

Corticoïdes en inhalation : en cas d'asthme, *Budezonide* - *BUDECORT*® : 1mg/2ml suspension pour inhalation par nébuliseur.

Pour nos malades nous avons indiqué 2 inhalations 2 fois / jour.

La toux cède en général dans 2 ou 3 jours qui suivent le traitement.

D. Troubles dermatologiques :

- **Sécheresse cutanée** : Elle est due à la RBV, cependant elle affecte les mains et les pieds, elles ne sont pas dangereuses à moins qu'elles s'infectent ce qui n'a pas été le cas dans notre série.

⇒ Prescription de crèmes hydratantes comme *DEXERYL*® (glycérol, vaseline, paraffine liquide), huile d'amande douce.

Conseils : Frictionner la peau plutôt de la gratter, garder les ongles courts, boire beaucoup d'eau, utilisation de savon renfermant de fortes teneurs en huiles, porter des vêtements amples, éviter les douches et les bains chauds prolongés.

- **Sécheresse cutanéomuqueuse** : gingivite, douleurs dentaires, gênes à l'alimentation, surinfection mycosique (1 seul cas).

⇒ Prescription d'*Amphotéricine B* - *FUNGIZONE*® : 1,5 à 2g par 24h, soit 3 à 4 cuillères à café (15 à 20 ml) par 24h.

Conseils : Utiliser des bains de bouches au bicarbonate 3 fois par jours.

- **Eruption cutanée prurigineuse** : apparaît chez 50% des malades (27 cas). Elles sont diffuses, eczématiformes, urticariennes, lésions de grattage.

⇒ Prescription d'antihistaminiques :

Dexchlorphéniramine - *HISTAGAN*® : un comprimé de 2mg/ jour le soir.

Loratadine - *CLARYTINE*® : un comprimé de 10mg / jour le soir

Cétirizine- *ZYRTEC*® : solution buvable, 10mg / jour (20 gouttes).

Des corticoïdes locaux : *Bétaméthasone* - *DIPROLENE*®, *DIPROSONE*® :

crème 0,05%, 1^e ou 2 applications/jour

Hydrocortisone 17-butyrate - LOCOID® : crème 0,1%, 2 applications / jour.

- **Un cas ayant une poussée de psoriasis** : Heureusement pour notre malade son psoriasis n'était pas étendu, dans le cas contraire ça aurait obligé un arrêt du schéma => Prescription de corticoïdes locaux.

DIPROLENE®, DIPROSONE®.

Demander un avis spécialisé dermatologiques.

- **Sécheresse oculaire** : Cet effet peut être un effet secondaire dû au traitement, mais il faut éliminer un syndrome auto immun secondaire au VHC.

=> utiliser les larmes artificielles en collyre : 1^e goutte 4 fois / jour dans les deux yeux.

- **Sécheresse vaginale** : induisant une baisse de la libido, donc un rapport douloureux.

Conseils : utiliser des gèles lubrifiants.

- **Inflammation au site d'injection** : apparaissent chez 37,03% (20 cas), cependant l'injection d'INF en sous-cutanée cause des douleurs, voire enflures ou irritations à l'endroit d'injection.

=> Application de l'alcool, laisser sécher pendant 15 secondes avant l'injection, injecter le médicament à angle de 90° et surtout ne pas masser le point d'injection.

Conseils : choisir un endroit différent à chaque injection, il faut alterner les points d'injections entre l'abdomen et la cuisse, et pour les rougeurs appliquer une poche de glace à l'endroit.

Avec une bonne éducation du personnel soignant et des malades, ces manifestations ont nettement diminué.

- **Alopécie** : rencontré chez 22,22% des malades (12 cas), elle est minime et réversible, les cheveux repoussent lors de la fin du traitement. Elle est aussi masculine que féminine.

⇒ Prescrire une supplémentation vitaminique en particulier la vit. B6 (cystine/pyridoxine 500mg/50mg : 4 comprimés/jour en 2 prises à prendre au cours des repas).

Conseils : Eviter les séchoirs, utilisation des champoings revitalisants comme ALPHACTIF®, voire adapter une coupe de cheveux plus courte.

E. Douleurs musculaires :

Les myalgies sont assez fréquentes 24% (13 cas) apparaissent au début du traitement,

⇒ On donne des myorelaxant : *Tetrazépam - MIOCED®* : 50mg, un comprimé le soir au coucher.

F. Troubles digestifs :

- **Anorexie / Amaigrissement** : L'amaigrissement représente aussi un symptôme important, au cours du traitement on a observé 42,59% des malades (23 cas), la perte de poids est de 2 à 5 Kg, nécessitant rarement une réduction de la dose de RBV sauf dans 2 cas, une perte de poids assez importante de 6 à 8 Kg nécessitant une réduction de dose de RBV de 1200mg à 1000mg.

⇒ Il faut stimuler l'appétit, prendre un comprimé de cyprohéptadine –

HEPTAGYL® 4mg/ jour. *Conseils* : Fractionner les repas et rassurer le patient, il est aussi conseillé de consommer énormément de fruits.

- **Nausées / vomissements** : Représentent 33,33% des malades (18 cas), secondaires au Pegasys, et la RBV, apparaissent après quelques semaines du traitement.

==> Prescription de *Métoclopramide* – *PRIMPERAN* ®, *Dompéridone* – *MOTILIUM* ®

Conseils : Il faut éviter les boissons gazeuses, il est aussi conseillé de prendre les comprimés de RBV au milieu des repas.

- **Dyspepsie / Douleurs abdominales** : chez 18,51% des malades (10 cas), surviennent aussi tardivement.

==> Prescription de : IPP Oméprazole : comprimé 20mg, un comprimé 2 fois/jour.

Phloroglucinol – *SPASFON-LYOC*® : un comprimé à renouveler si la douleur persiste.

- **Troubles du transit (diarrhées)** : chez 38,88% des malades (21 cas).

==> Prescription de ralentisseurs de transit comme *Lopéramide* – *IMODIUM* ® : 4mg en une prise, puis 2 mg 1 à 3 fois/j et de pansements digestifs comme *SMECTA* ®, *BEDELIX*®

Conseils : Il est recommandé de boire beaucoup d'eau, fractionner les repas, consommer des aliments riches en Potassium comme les bananes.

- **Perte complète du goût (Agueusie)** : Un seul cas apparaissant dans notre étude, l'altération du goût est due au Pegasys, elle a été progressive au début il y avait une sensation de goût métallique, l'agueusie persiste jusqu'à la fin du traitement. Dans la théorie le goût ne réapparaît que 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Conseils : Il a été recommandé d'éviter les aliments en conserve, faire un bon assaisonnement des salades, masquer le goût en utilisant des épices, moutardes, jus, vinaigre.

Conseils : Se rincer la bouche avec du Bicarbonate avant de prendre les repas quotidiens.

G. Troubles thyroïdiens :

Un seul cas d'hypothyroïdie. TSH = 4,8 UI.

⇒ Prescription de *Levotyroxine* – *LEVOTYROX®* : 50µg / 100µg / 200µg et adapter la dose jusqu'à euthyroïdie après avis du médecin interniste.

Le malade a reçu 150µg puis au fur et à mesure on lui a adapté la dose en fonction de son TSH.

H. Diabète :

Un seul cas avec glycémie 2,4g/L

⇒ Insulinisation *NOVORAPID-FLEXPEN®* : 6 U à midi, et 6 U le soir, en fonction de la glycémie.

Le malade a été bien pris en charge, et gère très bien son diabète.

I. Effets indésirables hématologiques :

Les effets hématologiques de la bithérapie INF-PEG et RBV sont fréquents, incluant des anémies, des leuco neutropénies et des thrombopénies.

1. Anémie hémolytique :

Principalement du à la RBV, le taux d'hémoglobine (Hb) chute en dessous de 10 g/dL dans près de 64,81% des cas (35 cas), avec une réduction moyenne de 2 à 3 g/dL durant le premier mois de traitement.

a. Relation anémie – posologie de la RBV:

En ce qui concerne l'adaptation des doses, il y a eu réduction de la dose de la

RBV de 800mg à 600mg pour un taux d'hémoglobine = 8,9g/dL, dans 30% des cas dès la 7^e semaine de traitement, voire arrêt de la RBV pour un taux d'hémoglobine = 7,7g/dL dans 16% des cas dès la 13^e semaine de traitement, Reprise du traitement à 400mg puis à 600mg de RBV après stabilisation de l'hémoglobine à un taux = 10,1g/dL dès la 16^e semaine puis arrêt prématuré dès la 23^e semaine à cause d'une re diminution du taux d'Hb à 8,5g/dL.

Il est recommandé de consommer d'avantage de viande rouge afin d'augmenter l'apport en Fer.

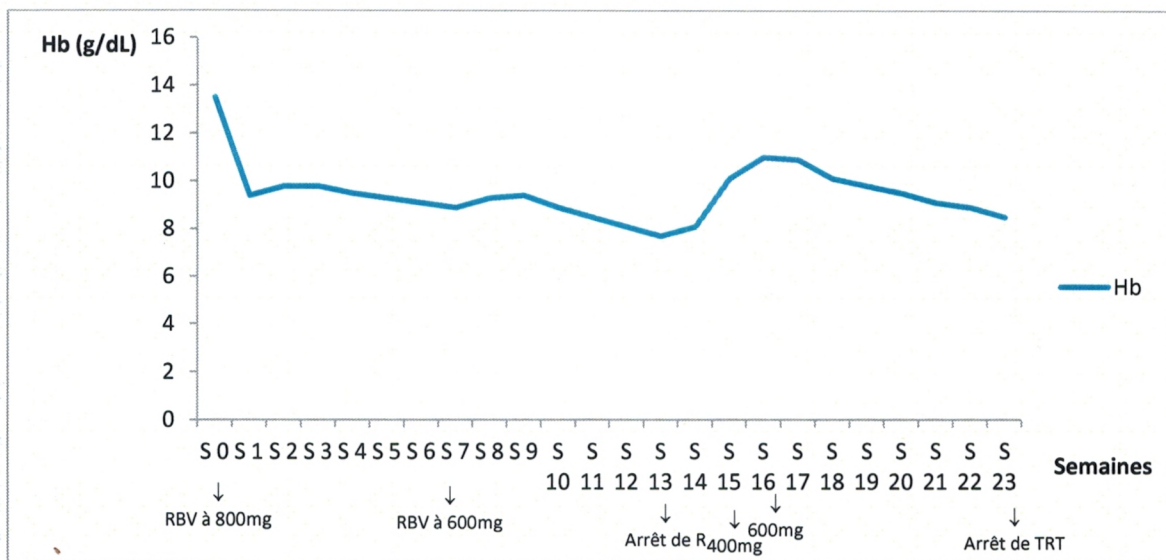


Figure 17 : Graphe représentant les variations des taux d'Hb en fonction des semaines et selon l'adaptation des doses de RBV.

b. Utilisation de l'EPO :

L'érythropoïétine (EPO) est une glycoprotéine principalement synthétisée par le rein en réponse à l'hypoxie tissulaire, elle été utilisé dans 18,51% des cas afin d'éviter de réduire la dose de RBV qui semble très efficace pour l'éradication virale, à une dose de 40000 UI par voie sous-cutanée hebdomadaire jusqu'à atteindre la

dose cible d'Hb située entre 10 à 12 g/dL.

2. Thrombopénie :

Une thrombopénie apparaît chez 5,55% (3 cas) des malades en raison de l'effet myélosuppressif de l'INF, 2 malades seulement nécessitant une réduction des doses de l'INF voire l'arrêt temporaire du traitement.

Habituellement les plaquettes baissent progressivement en 8 semaines, réduction de la dose d'INF à 90µg pour un taux de PQT = 44000/mm³ dès la 17^e semaine puis reprise de la dose initiale (180µg) pour un taux = 154000/mm³ dès la 19^e semaine. Réduction à 135µg dès la 22^e semaine pour un taux = 49000/mm³, voire arrêt à la 26^e semaine. Reprise à 180µg dès la 31^e semaine pour un taux = 72000/mm³, voire réduction à 135µg dès la 38^e semaine pour un taux = 50000/mm³, et enfin arrêt à la 48^e semaine.

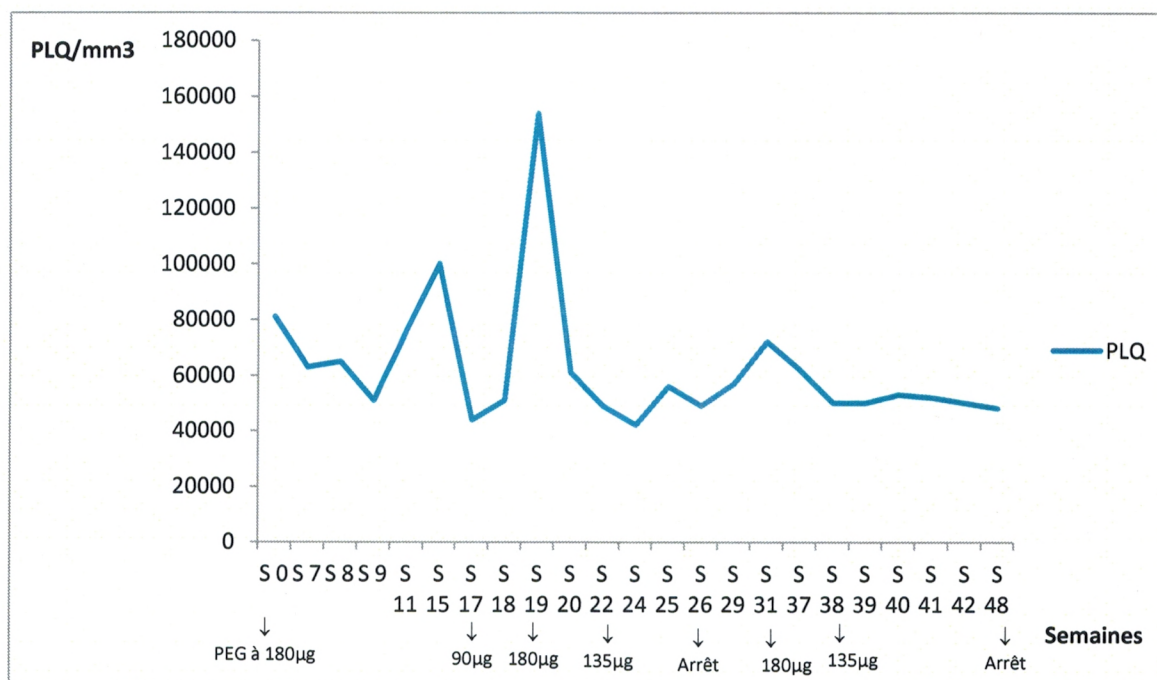


Figure 18 : Graphe représentant les variations des taux de plaquettes en fonction des semaines et selon les adaptations de doses de PEG-INF.

3. Leuco-neutropénie :

La leuco-neutropénie a été observée chez 3,70% des cas (2 cas) seulement, secondaire au PEGASYS®, elle fait partie des cas rares, cependant on a procédé à un arrêt temporaire du PEGASYS®, et l'administration du Neupogène 300 µg injection en sous-cutanée pendant 5 jours, puis reprise des injections d'INF après l'écoulement des 5 jours d'injections du Neupogène pour un taux de leucocytes = 454/ mm³

Surtout une surveillance FNS régulière pendant toute la durée du traitement.
Remarque : le Neupogène est facteur stimulant les colonies de granulocytes qui accroissent la production de neutrophiles.

J. Certains patients ont présenté des effets rares :

- Embolie pulmonaire : on a dû arrêter le traitement, le malade a été hospitalisé en unité de soins intensifs.
- Pancréatite aigue : on a arrêté le traitement et le malade a été hospitalisé.
- Neuropathie périphérique : on a arrêté temporairement le traitement pendant une semaine. Un traitement vitaminique à base de vitamine B1, B6 lui a été prodigué puis on a repris notre schéma.
- La goutte : on a continué le traitement avec adjonction de *La colchicine* : comprimé de 1mg à la dose de : 3 comprimés le 1^{er} jour, 2 comprimés le 2^e jour et 1 comprimé les autres jours.

K. Cas particuliers nécessitant un arrêt précoce du traitement (80% du traitement) :

- Arrêt précoce des deux dernières doses de RBV à cause d'une anémie sévère.
- Arrêt précoce des deux dernières injections d'INF à cause de troubles psychiatriques sévères voir une tentative de suicide.
- Arrêt précoce deux dernières injections d'INF à cause d'une diarrhée sévère.

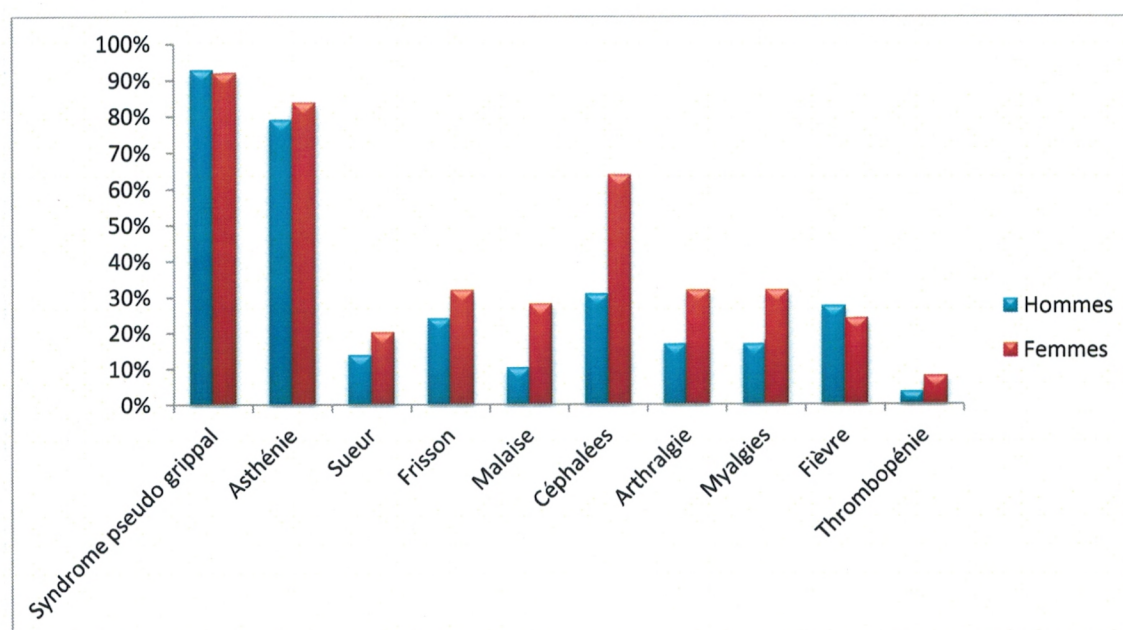
L. Réponse virologique prolongé :

- La réponse virologique prolongée dans le cas du génotype 1 pour une durée de traitement de 48 semaines et une bithérapie (PEG-INF=180µg et RBV=1000/1200mg) est de 82,60% (19/23).
- La réponse virologique prolongée dans le cas du génotype 2/3 pour une durée de traitement de 24 semaines et une bithérapie (PEG-INF=180µg et RBV=800mg) est de 96% (24/25).
- Le pourcentage des non répondeurs est de 10,41% (5/48)
- Bien sur dans notre étude il restait 6 patients au cours de traitement.

Analyse

V. 9. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon le sexe :

A. Effets secondaires précoces et peu sévères :

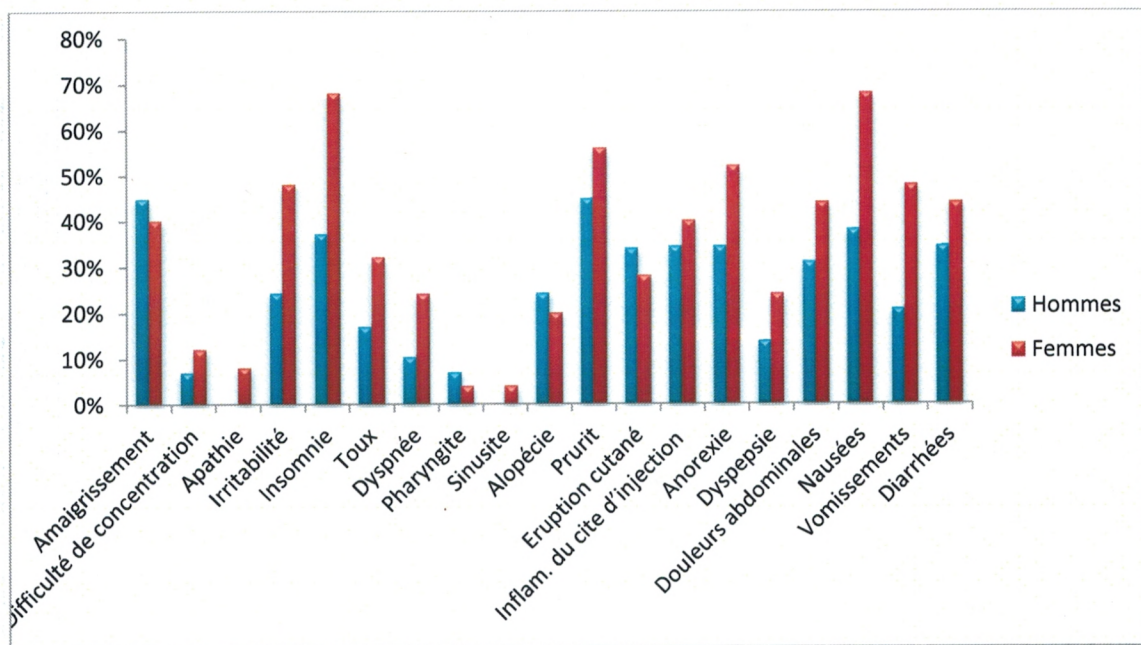


Effet II	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas
	Hommes	Hommes	Femmes	Femmes
Syndrome pseudo grippal	93,10%	27	92%	23
Asthénie	79,31%	23	84%	21
Sueur	13,79%	4	20%	5
Frisson	24,13%	7	32%	8
Malaise	10,34%	3	28%	7
Céphalées	31,03%	9	64%	16

Arthralgie	17%	5	32%	8
Myalgies	17%	5	32%	8
Fièvre	27,58%	8	24%	6
Thrombopénie	3,44%	1	8%	2

Figure 19 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon le sexe.

B. Effets secondaires tardifs et peu sévères :

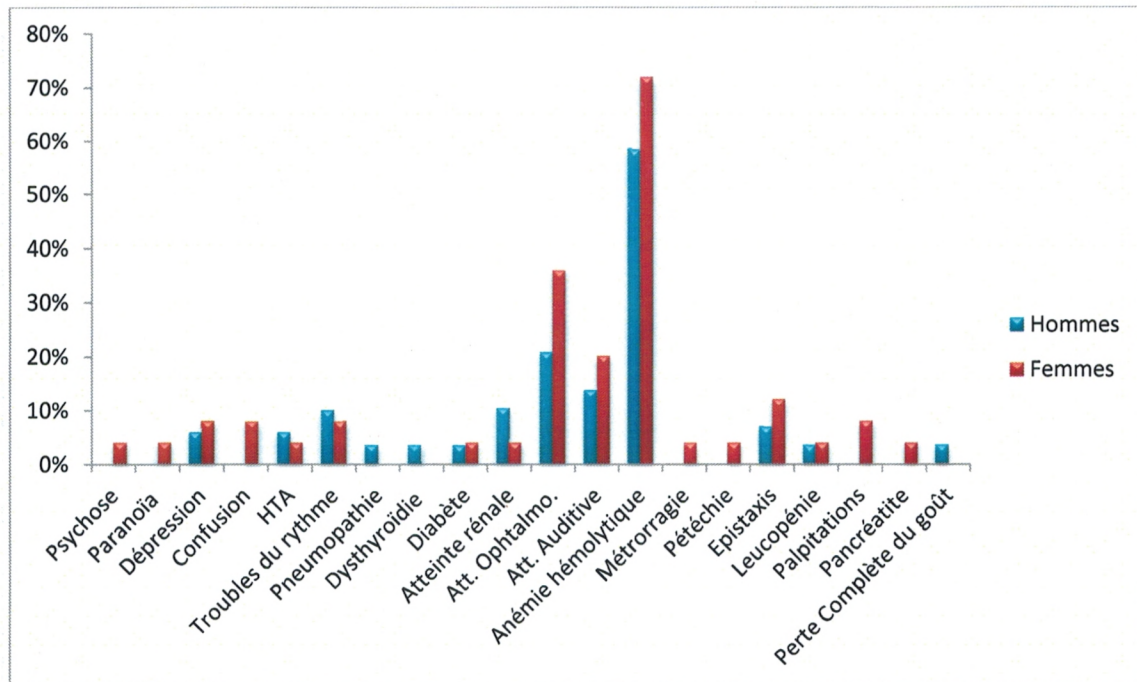


Effet II	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas
	Hommes		Femmes	
Amaigrissement	44,82%	13	40%	10
Difficulté de concentration	6,89%	2	12%	6

Apathie	/	/	8%	2
Irritabilité	24,13%	7	48%	12
Insomnie	37%	11	68%	17
Toux	17%	5	32%	8
Dyspnée	10,34%	3	24%	6
Pharyngite	6,89%	2	4%	1
Sinusite	/	/	4%	1
Alopécie	24,13%	7	20%	5
Prurit	44,82%	13	56%	14
Eruption cutané	34%	10	28%	7
Inflam. du cite d'injection	34,48%	10	40%	10
Anorexie	34,48%	10	52%	13
Dyspepsie	13,79%	4	24%	6
Douleurs abdominales	31%	9	44%	11
Nausées	37,93%	11	68%	17
Vomissements	20,68%	6	48%	12
Diarrhées	34,48%	10	44%	11

Figure 20 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon le sexe.

C. Effets secondaires tardifs et sévères :



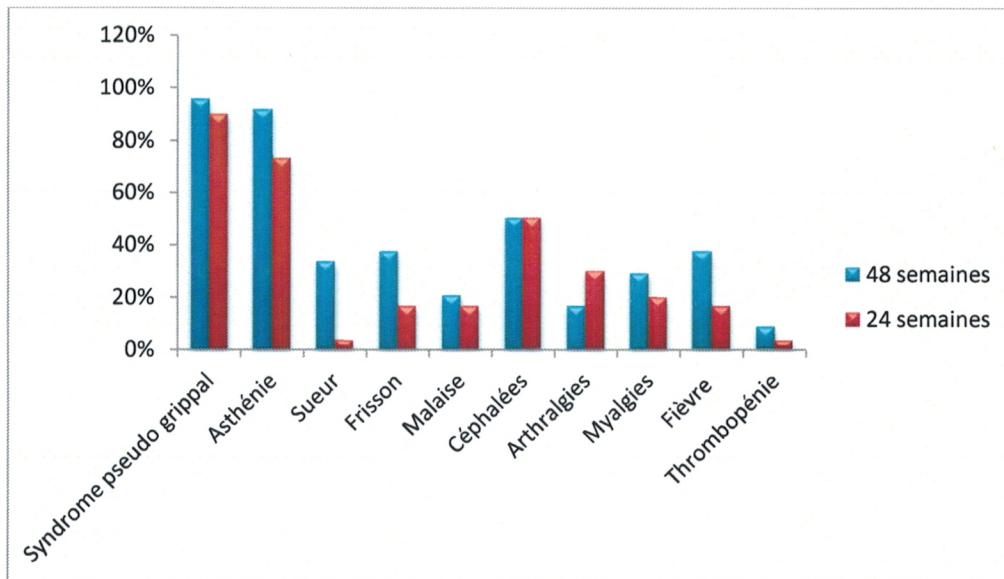
Effet II	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas
	Hommes		Femmes	
Psychose	/	/	4%	1
Paranoïa	/	/	4%	1
Dépression	6%	2	8%	2
Confusion	/	/	8%	2
HTA	6%	2	4%	1
Troubles du rythme	10%	3	8%	2
Pneumopathie	3,44%	1	/	/
Dysthyroïdie	3,44%	1	/	/
Diabète	3,44%	1	4%	1

Atteinte rénale	10,34%	3	4%	1
Att. Ophtalmo.	20,68%	6	36%	9
Att. Auditiv	13,79%	4	20%	5
Anémie hémolytique	58,62%	17	72%	18
Métrorragie	/	/	4%	1
Pétéchie	/	/	4%	1
Epistaxis	6,89%	2	12%	3
Leucopénie	3,44%	1	4%	1
Palpitations	/	/	8%	2
Pancréatite	/	/	4%	1
Perte Complète du goût	3,44%	1	/	/

Figure 21 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon le sexe.

V. 10. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon la durée du traitement :

A. Effets secondaires peu sévères et précoces :

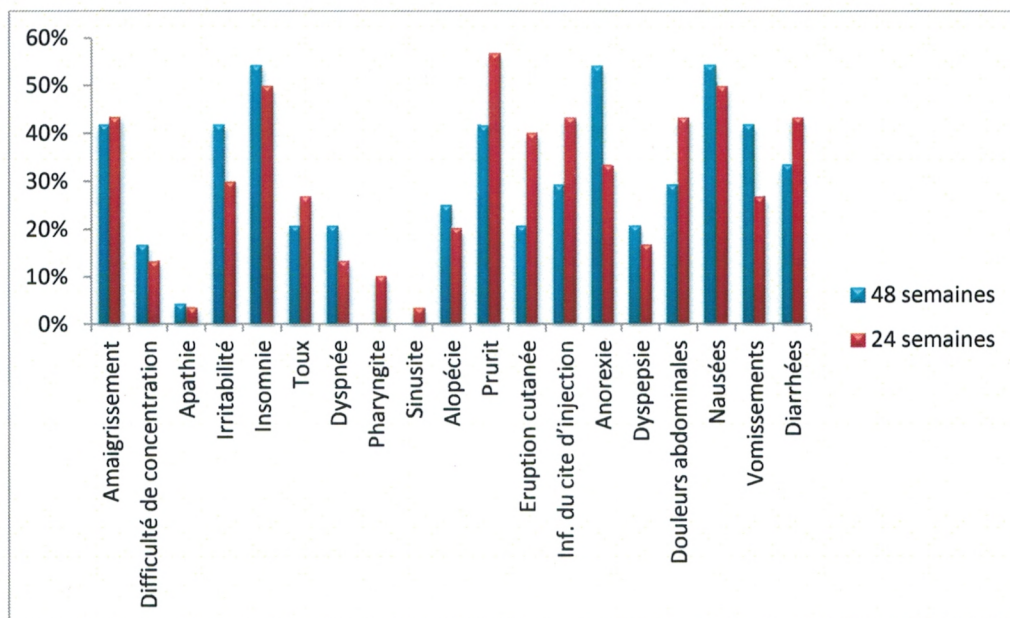


Effets II	48 semaines Pourcentage	48 semaines Nombre de cas	24 semaines Pourcentage	24 semaines Nombre de cas
Syndrome pseudo grippal	95,83%	23	90%	27
Asthénie	91,66%	22	73,33%	22
Sueur	33,33%	8	3,33%	1
Frisson	37,5%	9	16,66%	5
Malaise	20,83%	5	16,66%	5
Céphalées	50%	12	50%	15
Arthralgies	16,66%	4	30%	9
Myalgies	29,16%	7	20%	6

Fièvre	37,5%	9	16,66%	5
Thrombopénie	8,33%	2	3,33%	1

Figure 22 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon la durée du traitement.

B. Effets secondaires peu sévères et tardifs :

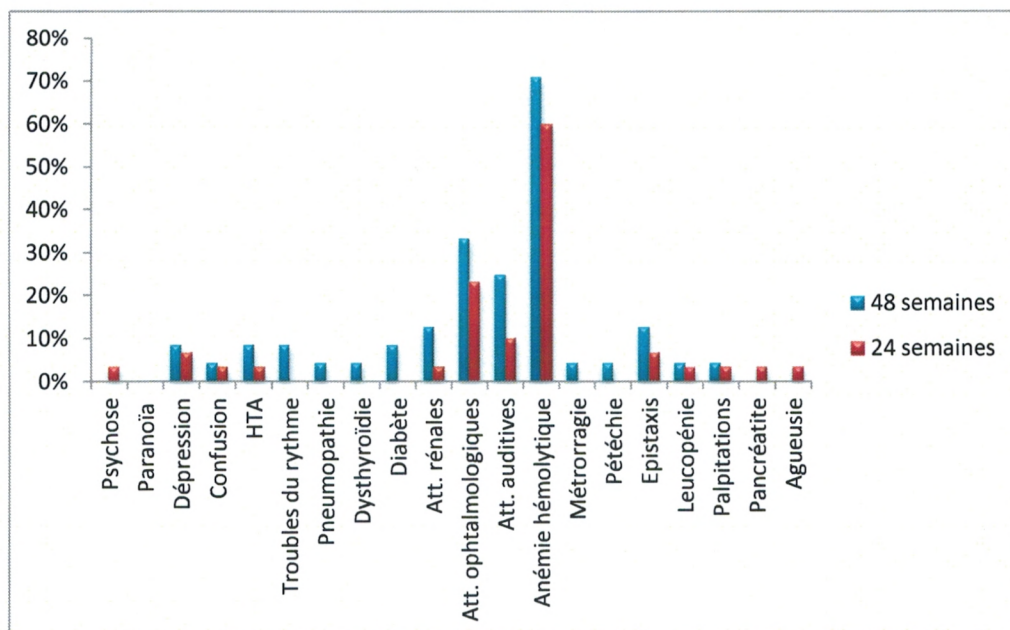


Effets II	48 semaines Pourcentage	48 semaines Nombre de cas	24 semaines Pourcentage	24 semaines Nombre de cas
Amaigrissement	41,66%	10	43,33%	13
Difficulté de concentration	16,66%	4	13,33%	4
Apathie	4,16%	1	3,33%	1
Irritabilité	41,66%	10	30%	9

Insomnie	54,16%	13	50%	15
Toux	20,83%	5	26,66%	8
Dyspnée	20,83%	5	13,33%	4
Pharyngite	/	/	10%	3
Sinusite	/	/	3,33%	1
Alopécie	25%	6	20%	6
Prurit	41,66%	10	56,66%	17
Eruption cutanée	20,83%	5	40%	12
Inf. du cite d'injection	29,16%	7	43,33%	13
Anorexie	54,16%	13	33,33%	10
Dyspepsie	20,83%	5	16,66%	5
Douleurs abdominales	29,16%	7	43,33%	13
Nausées	54,16%	13	50%	15
Vomissements	41,66%	10	26,66%	8
Diarrhées	33,33%	8	43,33%	13

Figure 23 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon la durée du traitement.

C. Effets secondaires sévères et tardifs :



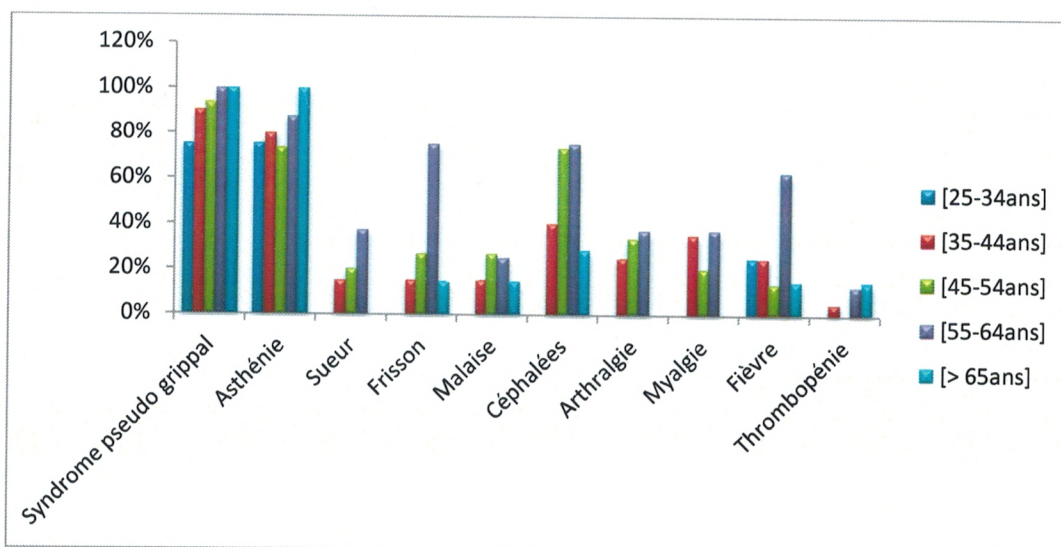
Effets II	48 semaines Pourcentage	48 semaines Nombre de cas	24 semaines Pourcentage	48 semaines Nombre de cas
Psychose	/	/	3,33%	1
Paranoïa	/	/	3,33%	1
Dépression	8,33%	2	6,66%	2
Confusion	4,16%	1	3,33%	1
HTA	8,32%	2	3,33%	1
Troubles du rythme	8,33%	2	/	/
Pneumopathie	4,16%	1	/	/
Dysthyroïdie	4,16%	1	/	/
Diabète	8,33%	2	/	/
Att. rénales	12,5%	3	3,33%	1
Att.	33,33%	8	23,33%	7

ophtalmologiques				
Att. auditives	25%	6	10%	3
Anémie hémolytique	70,83%	17	60%	18
Métrorragie	4,16%	1	/	/
Pétéchie	4,16%	1	/	/
Epistaxis	12,5%	3	6,66%	2
Leucopénie	4,16%	1	3,33%	1
Palpitations	4,16%	1	3,33%	1
Pancréatite	/	/	3,33%	1
Agueusie	/	/	3,33%	1

Figure 24 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon la durée du traitement.

V. 11. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon l'âge :

A. Effets secondaires précoces peu sévères :

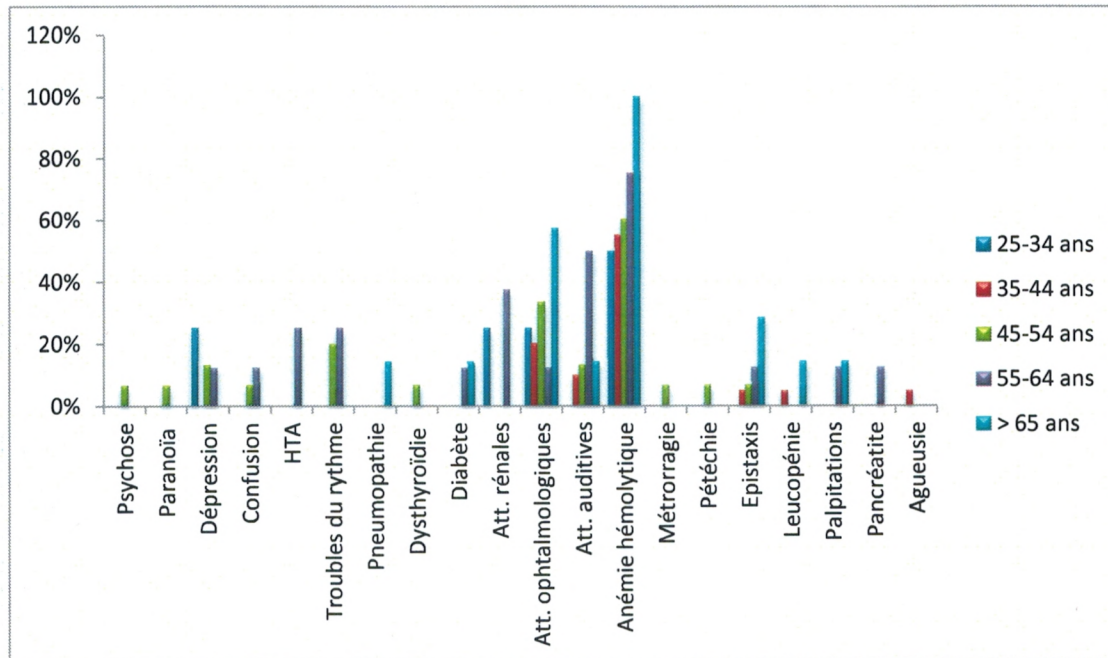


Effet II	[25-34ans]	[35-44ans]	[45-54ans]	[55-64ans]	[> 65ans]
Syndrome pseudo grippal	75%	90%	93,33%	100%	100%
Asthénie	75%	80%	73,33%	87,5%	100%
Sueur	/	15%	20%	37,5%	/
Frisson	/	15%	26,66%	75%	14,28%
Malaise	/	15%	26,66%	25%	14,28%
Céphalées	/	40%	73,33%	75%	28,57%
Arthralgie	/	25%	33,33%	37,5%	/
Myalgie	/	35%	20%	37,5%	/
Fièvre	25%	25%	13,33%	62,5%	14,28%

Insomnie	75%	50%	46,66%	75%	28,57%
Toux	50%	10%	13,33%	37,5%	57,14%
Dyspnée	25%	10%	20%	12,5%	28,57%
Pharyngite	/	5%	13,33%	/	/
Sinusite	/	/	6,66%	/	/
Alopécie	25%	10%	40%	25%	14,28%
Prurit	50%	50%	40%	37,5%	85,71%
Eruption cutanée	75%	25%	33,33%	25%	28,57%
Inf. du site d'injection	/	55%	40%	25%	14,28%
Anorexie	25%	30%	60%	50%	42,85%
Dyspepsie	25%	20%	13,33%	25%	14,28%
Douleurs abdominales	25%	45%	33,33%	62,5%	/
Nausées	50%	50%	40%	87,5%	42,85%
Vomissements	75%	30%	26,66%	50%	14,28%
Diarrhées	75%	45%	33,33%	37,5%	14,28%

Figure 26 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon l'âge.

C. Effets secondaires sévères tardifs :



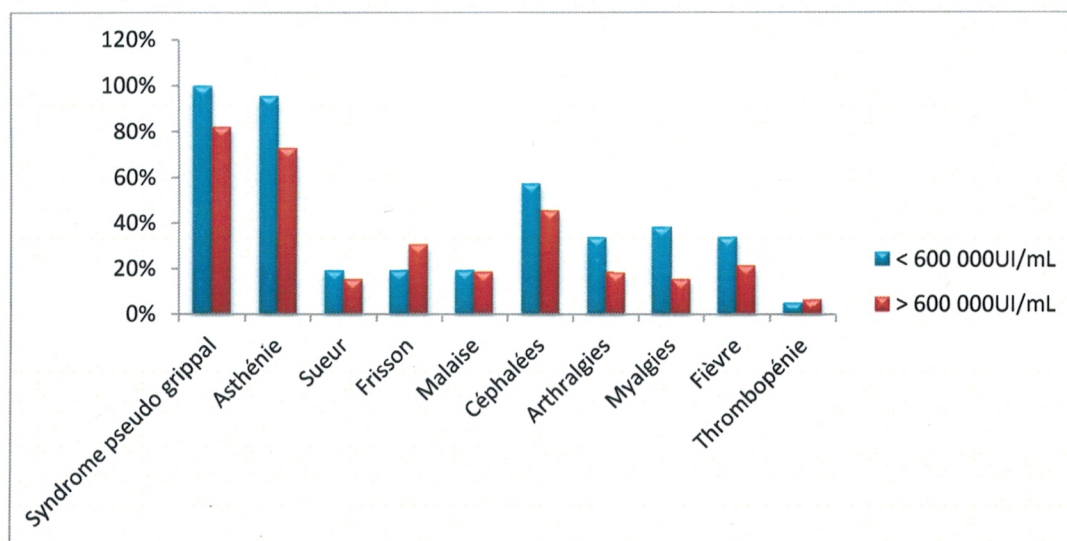
Effet II	[25-34ans]	[35-44ans]	[45-54ans]	[55-64ans]	[> 65ans]
Psychose	/	/	6,66%	/	/
Paranoïa	/	/	6,66%	/	/
Dépression	25%	/	13,33%	12,5%	/
Confusion	/	/	6,66%	12,5%	/
HTA	/	/	/	25%	/
Troubles du rythme	/	/	20%	25%	/
Pneumopathie	/	/	/	/	14,28%
Dysthyroïdie	/	/	6,66%	/	/
Diabète	/	/	/	12,5%	14,28%
Att. rénales	25%	/	/	37,5%	/
Att. ophtalmologiques	25%	20%	33,33%	12,5%	57,14%

Att. auditives	/	10%	13,33%	50%	14,28%
Anémie hémolytique	50%	55%	60%	75%	100%
Métrorragie	/	/	6,66%	/	/
Pétéchie	/	/	6,66%	/	/
Epistaxis	/	5%	6,66%	12,5%	28,57%
Leucopénie	/	5%	/	/	14,28%
Palpitations	/	/	/	12,5%	14,28%
Pancréatite	/	/	/	12,5%	/
Agueusie	/	5%	/	/	/

Figure 27 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon l'âge.

V. 12. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon la charge virale :

A. Effets secondaires peu sévères et précoces :

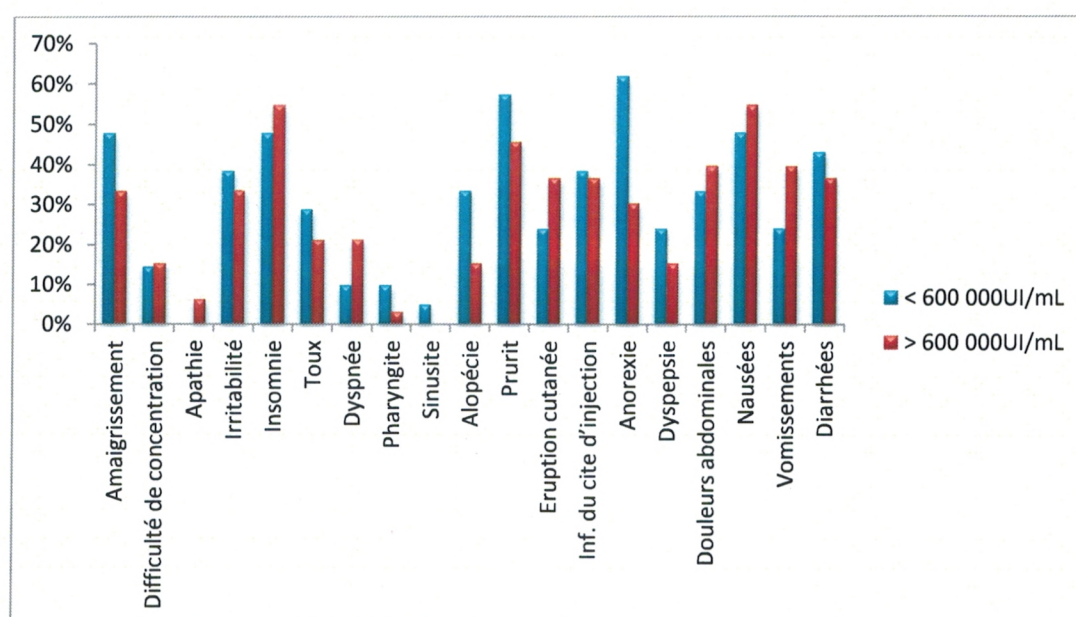


Effets II	<600 000UI/mL Pourcentage	<600 000UI/mL Nombre de cas	>600 000UI/mL Pourcentage	>600 000UI/mL Nombre de cas
Syndrome pseudo grippal	100%	21	81,81%	27
Asthénie	95,23%	20	72,72%	24
Sueur	19,04%	4	15,15%	5
Frisson	19,04%	4	30,30%	10
Malaise	19,04%	4	18,18%	6
Céphalées	57,14%	12	45,45%	15
Arthralgies	33,33%	7	18,18%	6
Myalgies	38,09%	8	15,15%	5
Fièvre	33,33%	7	21,21%	7

Thrombopénie	4,76%	1	6,06%	2
--------------	-------	---	-------	---

Figure 28 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon la charge virale.

B. Effets secondaires peu sévères et tardifs :

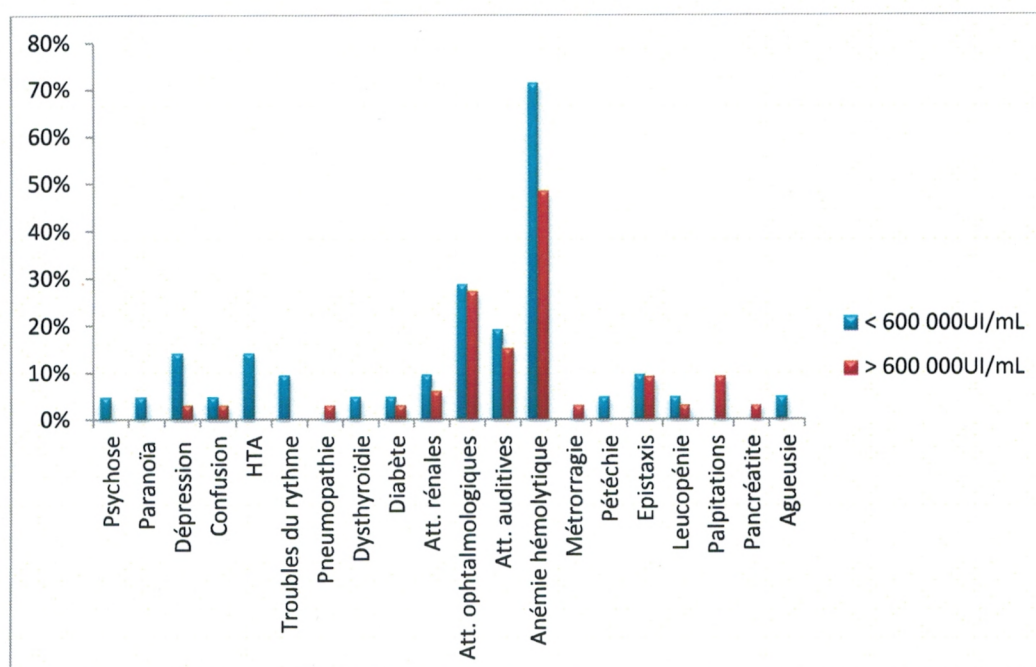


Effets II	<600 000UI/mL	<600 000UI/mL	>600 000UI/mL	>600 000UI/mL
	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas
Amaigrissement	47,61%	10	33,33%	11
Difficulté de concentration	14,28%	3	15,15%	5
Apathie	/	/	6,06%	2
Irritabilité	38,09%	8	33,33%	11

Insomnie	47,61%	10	54,54%	18
Toux	28,57%	6	21,21%	7
Dyspnée	9,52%	2	21,21%	7
Pharyngite	9,52%	2	3,03%	1
Sinusite	4,76%	1	/	/
Alopécie	33,33%	7	15,15%	5
Prurit	57,14%	12	45,45%	15
Eruption cutanée	23,80%	5	36,36%	12
Inf. du site d'injection	38,09%	8	36,36%	12
Anorexie	61,90%	13	30,30%	10
Dyspepsie	23,80%	5	15,15%	5
Douleurs abdominales	33,33%	7	39,39%	13
Nausées	47,61%	10	54,54%	18
Vomissements	23,80%	5	39,39%	13
Diarrhées	42,85%	9	36,36%	12

Figure 29 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon la charge virale.

C. Effets secondaires sévères et tardifs :



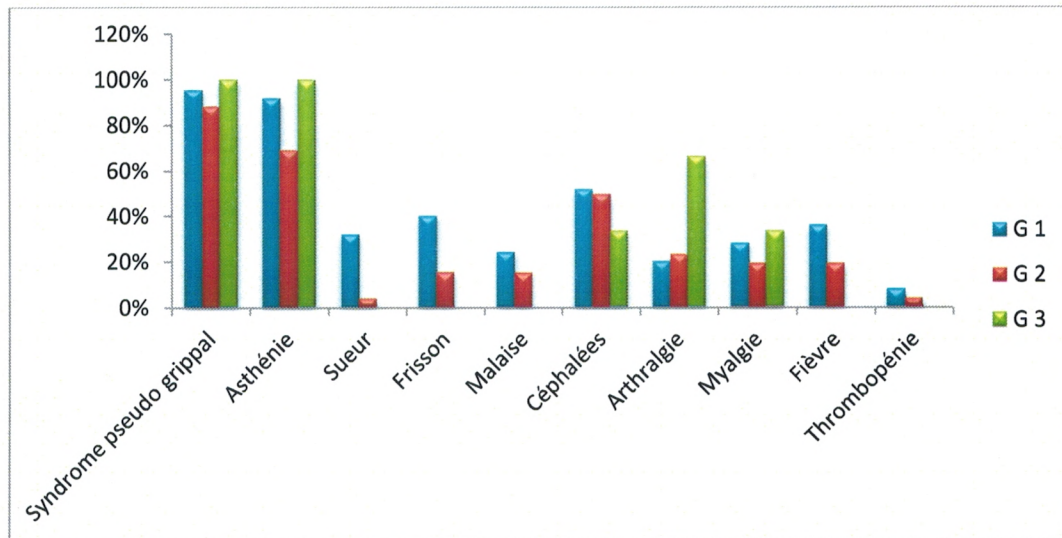
Effets II	<600 000UI/mL Pourcentage	<600 000UI/mL Nombre de cas	>600 000UI/mL Pourcentage	>600 000UI/mL Nombre de cas
Psychose	4,76%	1	/	/
Paranoïa	4,76%	1	/	/
Dépression	14,28%	3	3,03%	1
Confusion	4,76%	1	3,03%	1
HTA	14,28%	2	/	/
Troubles du rythme	9,52%	2	/	/
Pneumopathie	/	/	3,03%	1
Dysthyroïdie	4,76%	1	/	/
Diabète	4,76%	1	3,03%	1

Att. rénales	9,52%	2	6,06%	2
Att. ophtalmologiques	28,57%	6	27,27%	9
Att. auditives	19,04%	4	15,15%	5
Anémie hémolytique	71,42%	15	48,48%	16
Métrorragie	/	/	3,03%	1
Pétéchie	4,76%	1	/	/
Epistaxis	9,52%	2	9,09%	3
Leucopénie	4,76%	1	3,03%	1
Palpitations	/	/	9,09%	2
Pancréatite	/	/	3,03%	1
Agueusie	4,76%	1	/	/

Figure 30 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon la charge virale.

V. 13. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon le génotype :

A. Effets secondaires peu sévères et précoces :

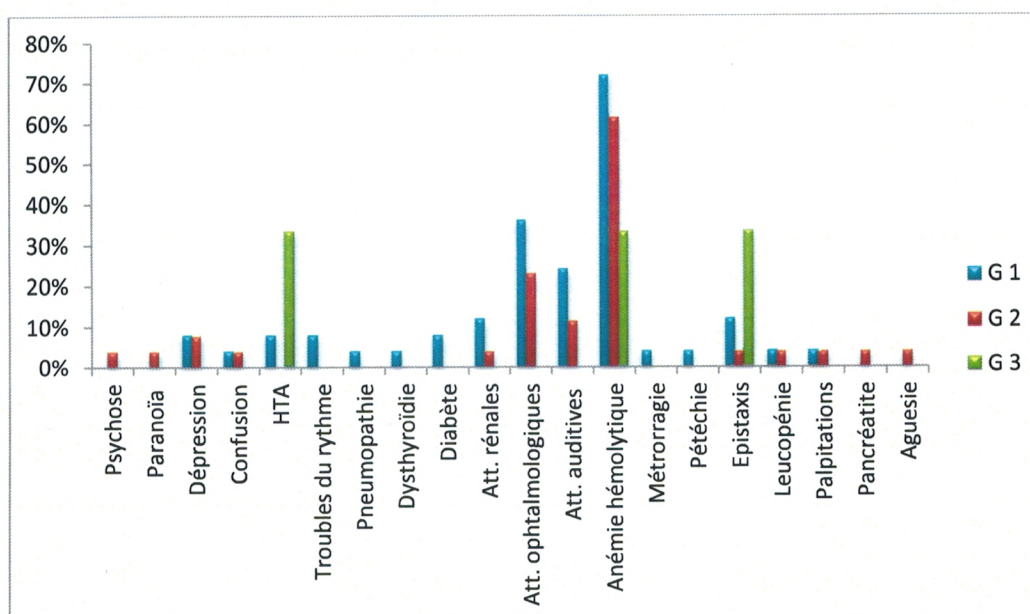


Effets II	G 1 Pourcentage	G 1 nombre de cas	G 2 Pourcentage	G 2 Nombre de cas	G 3 Pourcentage	G 3 Nombre de cas
Syndrome pseudo grippal	96%	24	88,46%	23	100%	3
Asthénie	92%	23	69,23%	18	100%	3
Sueur	32%	8	3,84%	1	/	/
Frisson	40%	10	15,38%	4	/	/
Malaise	24%	6	15,38%	4	/	/
Céphalées	52%	13	50%	13	33,33%	1
Arthralgie	20%	5	23,07%	6	66,66%	2

concentration						
Apathie	4%	1	3,84%	1	/	/
Irritabilité	44%	11	26,92%	7	33,33%	1
Insomnie	52%	13	53,84%	14	33,33%	1
Toux	20%	5	26,92%	7	33,33%	1
Dyspnée	20%	5	15,38%	4	/	/
Pharyngite	/	/	7,69%	2	33,33%	1
Sinusite	/	/	3,84%	1	/	/
Alopécie	24%	6	19,23%	5	33,33%	1
Prurit	40%	10	53,84%	14	100%	3
Eruption	24%	6	42,30%	11	/	/
cutanée						
Inf. du cite d'injection	28%	7	46,15%	12	33,33%	1
Anorexie	56%	14	26,92%	7	66,66%	2
Dyspepsie	20%	5	19,23%	5	/	/
Douleurs	28%	7	50%	13	/	/
abdominales						
Nausées	52%	13	57,69%	15	/	/
Vomissements	40%	10	30,76%	8	/	/
Diarrhées	32%	8	50%	13	/	/

Figure 32 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon le génotype.

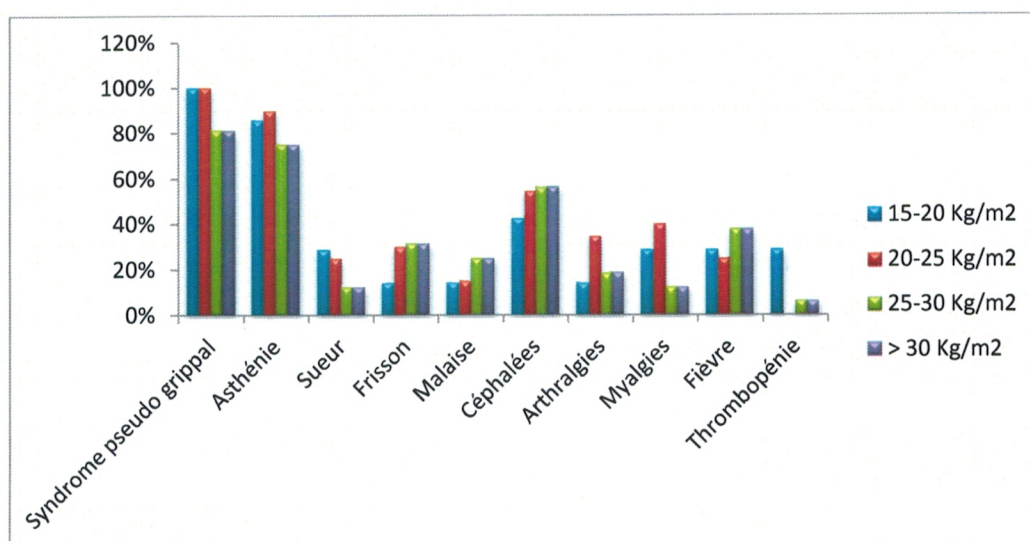
C. Effets secondaires sévères et tardifs :



Effets II	G 1	G 1	G 2	G 2	G 3	G 3
	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas
Psychose	/	/	3,84%	1	/	/
Paranoïa	/	/	3,84%	1	/	/
Dépression	8%	2	7,69%	2	/	/
Confusion	4%	1	3,84%	1	/	/
HTA	8%	2	/	/	33,33%	1
Troubles du rythme	8%	2	/	/	/	/
Pneumopathie	4%	1	/	/	/	/
Dysthyroïdie	4%	1	/	/	/	/
Diabète	8%	2	/	/	/	/
Att. rénales	12%	3	3,84%	1	/	/

V. 14. Répartition des effets secondaires par ordre de sévérité et selon le BMI :

A. Effets secondaires peu sévères et précoces :



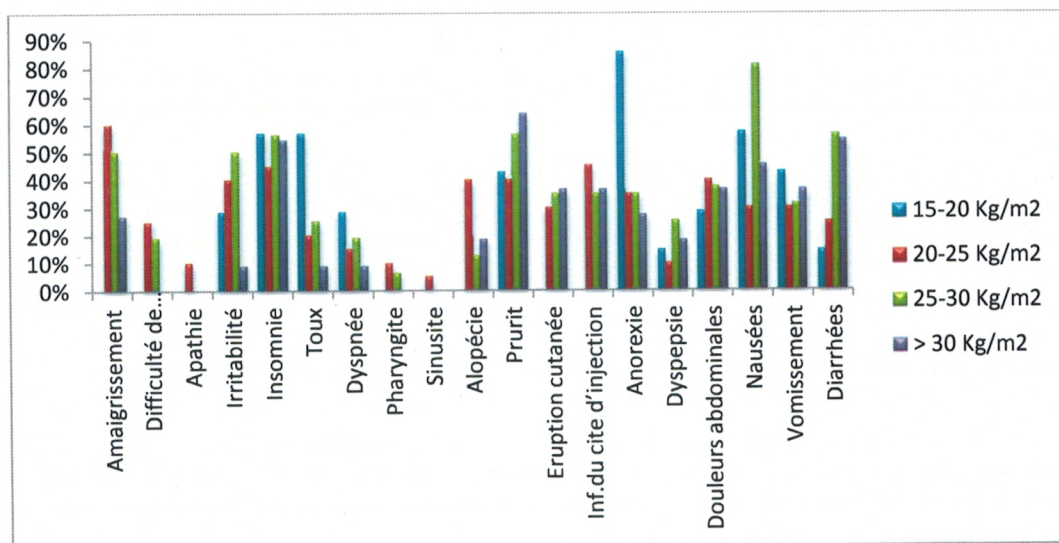
Effets II	15-20Kg/m ² Pourcentage e	15-20Kg/m ² Nomb e de cas	20-25Kg/m ² Pourcentage e	20-25Kg/m ² Nomb e de cas	25-30Kg/m ² Pourcentage e	25-30Kg/m ² Nomb e de cas	> 30Kg/m ² Pourcentage e	> 30Kg/m ² Nomb e de cas
Syndrome pseudo grippal	100%	7	100%	20	81,25%	13	90,90%	10
Asthénie	85,71%	6	90%	18	75%	12	72,72%	8
Sueur	28,57%	2	25%	5	12,5%	2	/	/
Frisson	14,28%	1	30%	6	31,25%	5	18,18%	2
Malaise	14,28%	1	15%	3	25%	4	18,18%	2
Céphalées	42,85%	3	55%	11	56,25%	9	36,36%	4
Arthralgies	14,28%	1	35%	7	18,75%	3	18,18%	2

Myalgies	28,57%	2	40%	8	12,5%	2	9,09%	1
Fièvre	28,57%	2	25%	5	37,5%	6	9,09%	1
Thrombopéni	28,57%	2	/	/	6,25%	1	/	/

e

Figure 34 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon le BMI.

B. Effets secondaires peu sévères et tardifs :

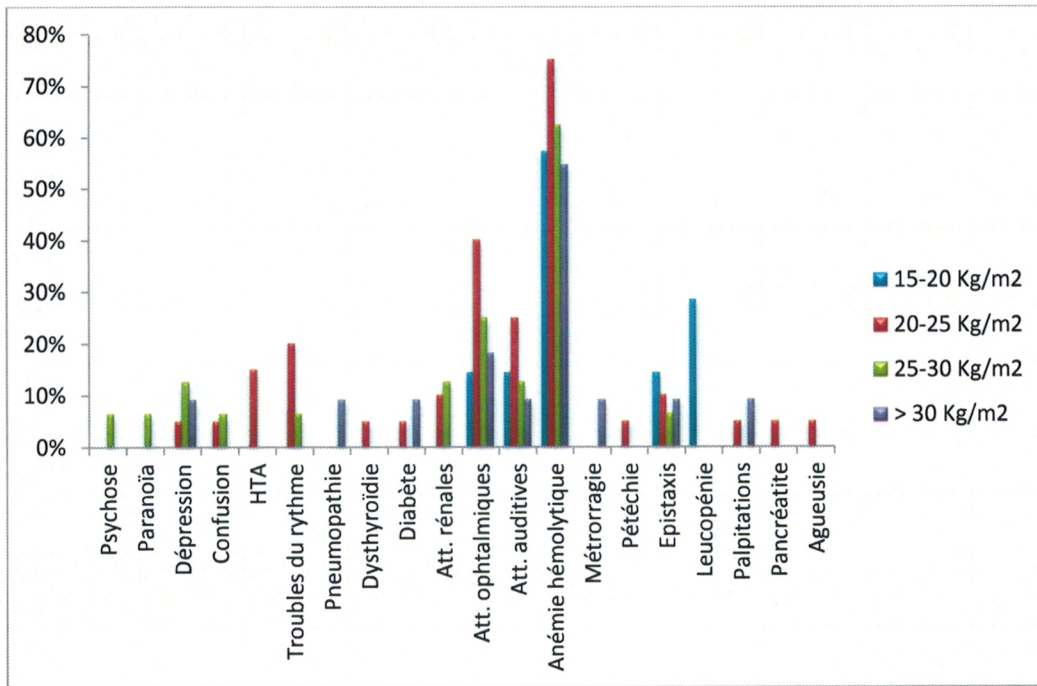


Effets II	15-20Kg/m ² Pourcentage	15- 20Kg/m ² Nombre de cas	20-25Kg/m ² Pourcentage	20- 25Kg/m ² Nombre de cas	25-30Kg/m ² Pourcentage	25- 30Kg/m ² Nombre de cas	> 30Kg/m ² Pourcentage	> 30Kg/m ² Nombre de cas
Amaigrissement	/	/	60%	12	50%	8	27,27%	3
Difficulté de concentration	/	/	25%	5	18,75%	3	/	/
Apathie	/	/	10%	2	/	/	/	/
Irritabilité	28,57%	2	40%	8	50%	8	9,09%	1

Insomnie	57,14%	4	45%	9	56,25%	9	54,54%	6
Toux	57,14%	4	20%	4	25%	4	9,09%	1
Dyspnée	28,57%	2	15%	3	18,75%	3	9,09%	1
Pharyngite	/	/	10%	2	6,25%	1	/	/
Sinusite	/	/	5%	1	/	/	/	/
Alopécie	/	/	40%	8	12,5%	2	18,18%	2
Prurit	42,85%	3	40%	8	56,25%	9	63,63%	7
Eruption cutanée	/	/	30%	6	35%	7	36,36%	4
Inf. du site d'injection	/	/	45%	9	35%	7	36,36%	4
Anorexie	85,71%	6	35%	7	35%	7	27,27%	3
Dyspepsie	14,28%	1	10%	2	25%	5	18,18%	2
Douleurs abdominales	28,57%	2	40%	8	37,5%	6	36,36%	4
Nausées	57,40%	4	30%	6	81,25%	13	45,45%	5
Vomissement	42,85%	3	30%	6	31,25%	5	36,36%	4
Diarrhées	14,28%	1	25%	5	56,25%	9	54,54%	6

Figure 35 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon le BMI.

C. Effets secondaires sévères et tardifs :



Effets II	15-20Kg/m ² Pourcentage	15- 20Kg/m ² Nombre de cas	20-25Kg/m ² Pourcentage	20- 25Kg/m ² Nombre de cas	25-30Kg/m ² Pourcentage	25- 30Kg/m ² Nombre de cas	> 30Kg/m ² Pourcentage	> 30Kg/m ² Nombre de cas
Psychose	/	/	/	/	6,25%	1	/	/
Paranoïa	/	/	/	/	6,25%	1	/	/
Dépression	/	/	5%	1	12,5%	2	9,09%	1
Confusion	/	/	5%	1	6,25%	1	/	/
HTA	/	/	15%	3	/	/	/	/
Troubles du rythme	/	/	20%	4	6,25%	1	/	/
Pneumopathie	/	/	/	/	/	/	9,09%	1
Dysthyroïdie	/	/	5%	1	/	/	/	/
Diabète	/	/	5%	1	/	/	9,09%	1
Att. rénales	/	/	10%	2	12,5%	2	/	/

Att. ophtalmiques	14,28%	1	40%	8	25%	4	18,18%	2
Att. auditives	14,28%	1	25%	5	12,5%	2	9,09%	1
Anémie hémolytique	57,14%	4	75%	15	62,5%	10	54,54%	6
Métrorragie	/	/	/	/	/	/	9,09%	1
Pétéchie	/	/	5%	1	/	/	/	/
Epistaxis	14,28%	1	10%	2	6,25%	1	9,09%	1
Leucopénie	28,57%	2	/	/	/	/	/	/
Palpitations	/	/	5%	1	/	/	9,09%	1
Pancréatite	/	/	5%	1	/	/	/	/
Agueusie	/	/	5%	1	/	/	/	/

Figure 36 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon le BMI

VI. Discussion :

- Le sexe ratio est de 29/25, ces chiffres sont approximativement équivalents, ce qui rend l'étude plus comparative et plus significative.
- Le nombre de malades est assez élevé dans la tranche d'âge [35-44ans] : 20 malades, et [45-54ans] : 15 malades, par ailleurs le nombre est équivalent et faible dans les tranches d'âge [55-64ans] et [> 65ans] : 8 et 7 malades. Dans la tranche d'âge [25-34ans] il y a seulement 4 malades.

Le dépistage ne se faisait pas il n'est devenu systématique qu'il y a quelques années ce qui explique la fréquence chez les jeunes.

Chez les sujets âgés la plupart sont restés méconnus ou ont aboutis à la cirrhose ou à ses complications mortelles.

- Dans la tranche d'âge [25-34ans], [55-64ans] et [>65ans] il n'y a pas de différence significative entre les femmes et les hommes avec un sexe ratio de 2/2, 4/4 et 3/4 respectivement. Par contre dans les tranches d'âges [35-44ans] et [45-54ans] le sexe ratio est de 14/6 et 6/9 respectivement.
- Les soins dentaires représente le plus grand pourcentage de contamination par le VHC (30,82%), en 2^e position on a un pourcentage assez élevé (17,29%) la chirurgie, en 3^e position ; l'accouchement chez les femmes avec un pourcentage de 13,53%. On a aussi les 3 modes de contaminations les plus fréquents : scarification, piercing et la transfusion avec comme pourcentage respectivement ; 10,52% - 9,02% - 7,51%.
- D'après la littérature on a constaté que le génotype 1b est le plus prédominant en Algérie, cependant le génotype 2 présente comme même une prévalence importante dans notre série 48.15%.

- Pour le génotype corrélé au sexe : il y a eu un sexe ratio de 11/14 pour le génotype 1, un sexe ratio de 15/11 pour le génotype 2 et enfin 3 cas hommes seulement pour le génotype 3.
- Pourcentage des effets secondaires en comparaison avec une étude du New England Journal med 2002 ; 347 : 975-82. [14]

Tableau VI : Comparaison entre les pourcentages de notre étude par rapport à ceux de l'étude NEJ. [14]

Effets II	Etude NEJ	Notre étude
Syndrome pseudo grippal	64%	92%
Asthénie	46%	81%
Fièvre	62%	25,92%
Céphalées	48%	50%
Frisson	29%	25,92%
Amaigrissement	21%	42,59%
Arthralgies	21%	24%
Myalgies	56%	24%
Anorexie	32%	42,59%
Diarrhées	22%	38,88%
Nausées	43%	51,85%
Vomissements	14%	33,33%
Troubles de concentration	17%	14,18%
Dépression	31%	7,40%

Insomnie	40%	51,85%
Irritabilité	35%	35,18%
Toux	17%	24,07%
Dyspnée	26%	16,66%
Alopécie	36%	22,22%
Prurit	29%	50%
Rash cutanée	24%	1,85%
Eruption cutanée	24%	31,48%
Inf. au site d'injection	25%	37,03%
Anémie hémolytique	18%	64,81%
Leuco-neutropénie	18%	3,70%

→ Les chiffres en rouge représentent une différence significative vers la hausse entre les chiffres de notre étude et celle de l'étude du NEJ.

Un syndrome pseudo grippal important, un pourcentage assez élevé des troubles digestifs, une proportion mineure de leuco-neutropénie, par contre une anémie hémolytique bien importante.

La dépression n'est pas aussi importante que celle de la série NEJ, peut être due au bon moral des malades et au soutien familial.

- Une étude faite par Manns M. P. et Al montre que les effets secondaires semblent corrélés à la posologie, plus on augmente la dose, plus les effets secondaires sont étendus, il n'y a pas d'effets indésirables spécifiques à l'INF. [17]

- Réponse virologique durable :

Tableau VIII : Réponse virologique durable en fonction du génotype.

	PEG 180µg RBV 800mg 24 semaines	PEG 180µg RBV 1000/1200mg 48 semaines	Notre étude
G 1		52% (29/101)	82,60% (19/23)
G2/3	84% (81/96)		96% (24/25)
Non Répondeurs			10,41% (5/48)

[Ces références ont été prises à partir de la notice publié et révisé en laboratoire Roche du médicament PEGASYS®]. [16]

En comparant ces pourcentages : la réponse virologique durable avec les génotypes 1,2 et 3 est bien améliorée par rapport à ceux de la notice.

Analyse des effets secondaires

- **Selon le sexe :** On a constaté que les femmes sont plus sujettes aux céphalées, aux malaises, aux arthralgies et à la majorité des symptômes précoces, et tardifs notamment l'anémie hémolytique et les atteintes ophtalmologiques.
- **Selon la durée du traitement :** La durée du traitement influence sur les effets secondaires précoces peu sévères en particuliers l'anorexie et l'irritabilité, ainsi que les effets sévères tels que les atteintes ophtalmologiques, auditives, cardiologiques, et thyroïdiennes, et bien sûr l'anémie hémolytique.
- **Selon l'âge :** En ce qui concerne le syndrome pseudo grippal est présent dans toute tranche d'âge confondue, les céphalées, les frissons, les fièvres, l'amaigrissement, l'insomnie, l'irritabilité et les nausées sont mieux perçus chez les sujets de tranche d'âge [55-64ans],

Le prurit, les atteintes ophtalmologiques et l'anémie hémolytique sont bien perçus dans la tranche d'âge [> 65 ans],

L'insomnie, les vomissements et les diarrhées sont perçus dans la tranche d'âge [25-34ans].

- **Selon la charge virale :** L'amaigrissement, le prurit, l'alopecie et l'anorexie sont mieux perçus chez les malades ayant une charge virale $< 600\ 000\text{UI/mL}$, ils sont aussi beaucoup plus sujets à faire une anémie hémolytique, une dysthyroïdie, voire une dépression.
- **Selon le génotype :** Les patients du génotype 1 sont plus sujets à faire des effets sévères et tardifs : l'anémie hémolytique, la dysthyroïdie et l'HTA
- **Selon le BMI :** Le syndrome pseudo grippal, les céphalées, l'anorexie, les nausées, sont fréquents chez les sujets ayant un BMI [15-20 Kg/m^2].

Les patients avec un BMI [25-30 Kg/m^2] sont plus sujets à faire le prurit, les troubles psychiatriques, les nausées et les diarrhées.

Ceux avec un BMI [$> 30\ \text{Kg/m}^2$] présentent plus des troubles digestifs, le diabète, la pneumopathie, et les troubles cardiaques.

Donc le surpoids est un élément prédictif d'apparition d'effets secondaires.

- Une bonne gestion = observance à la loi dite du 80/80/80

Lorsque le patient atteint 80 % du traitement avec une PCR négative à la fin du traitement, il y a efficacité du traitement et réponse virologique soutenue

Une bonne prise en charge du Traitement de VHC

=

La gestion des effets indésirables

Donc nécessité d'une :

- Bonne Education
- Bon Suivi
- Bon Soutien des malades
- Equipe pluri disciplinaire : Hépatologues / Psychiatres / Endocrinologues / Ophtalmologues / Dermatologues / Pharmaciens
- Equipe de soutien : Infirmier, psychologue...etc.

Conclusion

Le traitement optimal de l'hépatite chronique C actuellement disponible est la combinaison PEG-INF et RBV qui permet des réponses virologiques soutenues chez environ 80 % des malades tous génotypes confondus (1, 2, 3). Cependant les manifestations hématologiques et neuropsychiatriques sont les principaux effets indésirables du traitement par interféron et RBV et représentent la principale cause de réduction de doses et d'arrêt du traitement antiviral.

Les traits caractéristiques de traitement de l'infection chronique par le VHC par une polythérapie à l'aide de PEG-INF alfa-2a et de RBV sont similaires à ceux observés dans les grands essais cliniques menés dans le cadre hospitalier. Des solutions telles que l'adaptation de dose ou de traitements alternatifs peuvent être proposés. Il serait utile de rappeler l'importance de la sélection des patients. L'institution d'un traitement n'est pas une question urgente. Le point crucial est d'optimiser l'observance et le respect nécessaires à l'efficacité du traitement. Une approche multidisciplinaire serait utile pour adapter les soins à chaque profil social individuel et psychologique et de limiter le nombre d'abandons.

Les effets secondaires ainsi décrits ici ne signifient toutefois pas qu'une personne manifestera la totalité ou même une partie de ces symptômes du traitement. Mais la survenue de ceux ci ne doit pas effrayer le médecin traitant car une bonne prise en charge = une bonne connaissance des effets secondaires et pour chaque manifestation il y a une conduite à tenir, dans le but de continuer le traitement antiviral pour aboutir à une guérison.

Des conseils pratiques ont été inclus pour tous les symptômes et effets secondaires du traitement mentionnés dans cette étude. Ces suggestions proviennent de la recherche médicale, des professionnels de la santé et plus important encore, de personnes vivant avec l'hépatite C.

Références Bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **P. Marcelin, T. Asselah.**

Hépatites virales.

Doin Editeurs. Wolters Kluwer France SAS, 2008. www.editionsdoin.fr

- [2] **Claude Euyène Masson.**

Hépatites virales.

Paris, 2000.

- [3] **Melle. TOUZANI Soumaya.**

Thèse sur l'estimation de l'impact sanitaire de l'Hépatite C au Maroc
(Modélisation Prévisionnelle).

Mars 2012.

- [4] **BIOFORMA 230 bd raspail 75014 Paris.**

Cahier de Formation Biologie médicale N°21, Virus des Hépatites B (VHB),
delta (VHD), C (VHC), Autres.

Septembre 2001.

- [5] **La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'Hépatite C.
Société canadienne de l'Hémophilie.**

Hépatite C : Prise en charge des symptômes courants et effets secondaires du
traitement.

Deuxième édition 2011.

- [6] **ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.**

Hépatite C, Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients.

Janvier 2001.

[7] **HAS : Haute Autorité de Santé.**

La prise en charge de votre Hépatite chronique C. Comprendre comment gérer sa santé avec une Hépatite chronique C.

Octobre 2006.

[8] **Denis OUZAN, Médecin Hépatologue Institut Arnaud Tzank, Saint-Laurent-du-Var, France.**

Solutions pratiques dans le traitement de l'Hépatite chronique virale C.

Edition OPTIMED.

[9] **Alan FRANSISCUS, rédacteur en chef.**

Traitement des effets secondaires de la thérapeutique contre le VHC.

Fiche de renseignement HCSP : Hepatitis C support Project.

VERSION 1.0 Mars 2004.

[10] **Albert TRAN.**

Gestion des effets indésirables liés aux traitements par interféron et ribavirine au cours de l'hépatite chronique C.

Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital de l'Archet 2, Nice.

[11] **Vidal Expert 1/3 2012.**

[12] **Jean Delwaide.**

Prise en charge des effets secondaires des traitements de l'hépatite C.

CHU Sart Tilman Liège.

PCR	: Polymerase Chain Reaction
TSH	: Thyroïd Stimulating Hormone
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHA	: Virus de l'Hépatite A
VHC	: Virus de l'Hépatite C
VIH	: Virus d'Immunodéficience Humaine
VO	: Varice Œsophagienne
µg	: Micro gramme
mg	: Milli gramme
UI	: Unité Internationale

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : représentation schématique du VHC.....	6
Figure 2 : Organisation génomique du VHC	7
Figure 3 : Arbre phylogénique représentant les différents génotypes et sous-types du VHC	8
Figure 4 : Répartition géographique des génotypes HVC	10
Figure 5 : Les examens et le suivi médical	22
Figure 6 : Mécanismes de l'anémie.....	44
Figure 7 : Répartition des patients atteints du VHC hommes et femmes sur une cohorte de 54 patients.	53
Figure 8 : Répartition des patients selon l'âge tout sexe confondu	54
Figure 9 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe	55
Figure 10 : Modes de contaminations en pourcentage.....	56
Figure 11 : Pourcentage des génotypes dans notre série d'étude	56
Figure 12 : Pourcentage des génotypes selon le sexe	57
Figure 13 : Répartition des effets secondaires peu sévères précoces tout sexe confondu	58
Figure 14 : Répartition des effets secondaires peu sévères précoces tout sexe confondu	59
Figure 15 : Répartition des effets secondaires sévères tardifs tout sexe confondu	61
Figure 16 : Réponse au traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine	65
Figure 17 : Graphe représentant les variations des taux d'Hb en fonction des semaines et selon l'adaptation des doses de RBV	71

Figure 18 : Graphe représentant les variations des taux de plaquettes en fonction des semaines et selon les adaptations de doses de PEG-INF.....	72
Figure 19 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon le sexe ...	75
Figure 20 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon le sexe	76
Figure 21 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon le sexe	78
Figure 22 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon la durée du traitement	80
Figure 23 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon la durée du traitement	81
Figure 24 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon la durée du traitement	83
Figure 25 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon l'âge	85
Figure 26 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon l'âge	86
Figure 27 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon l'âge	88
Figure 28 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon la charge virale	90
Figure 29 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon la charge virale	91
Figure 30 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon la charge virale ..	93
Figure 31 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon le génotype	95
Figure 32 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon le génotype	96

Janvier 2001.

[7] **HAS : Haute Autorité de Santé.**

La prise en charge de votre Hépatite chronique C. Comprendre comment gérer sa santé avec une Hépatite chronique C.

Octobre 2006.

[8] **Denis OUZAN, Médecin Hépatologue Institut Arnaud Tzank, Saint-Laurent-du-Var, France.**

Solutions pratiques dans le traitement de l'Hépatite chronique virale C.

Edition OPTIMED.

[9] **Alan FRANSISCUS, rédacteur en chef.**

Traitement des effets secondaires de la thérapeutique contre le VHC.

Fiche de renseignement HCSP : Hepatitis C support Project.

VERSION 1.0 Mars 2004.

[10] **Albert TRAN.**

Gestion des effets indésirables liés aux traitements par interféron et ribavirine au cours de l'hépatite chronique C.

Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital de l'Archet 2, Nice.

[11] **Vidal Expert 1/3 2012.**

[12] **Jean Delwaide.**

Prise en charge des effets secondaires des traitements de l'hépatite C.

CHU Sart Tilman Liège.

[13] **Marc BOURLIERE**

Traitement de l'hépatite C : Gestion des effets secondaires.

Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital St Joseph-26 Boulevard de
Louvain 13255 MARSEILLE Cedex 08.

[14] **New England Journal**

med 2002 ; 347 : 975-82

[15] **Pascal Lebray**

Place de l'érythropoïétine dans le traitement de l'hépatite C.

Service d'hépatologie, hôpital Beaujon (Clichy).

[16] **Notice du laboratoire Roche du médicament Pegasys.**

[17] **Manns M. P. Al, Lancet**

2001, 358, 958-65

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribo-Nucléique
ARN	: Acide Ribo-Nucléique
ALAT	: ALanine Amino Transferase
Ac	: Anticorps
AINS	: Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
CHC	: Carcinome Hépato-Cellulaire
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPO	: ErythroPOïétine
HVC	: Hépatite Virale C
HVL	: charge virale initiale faible
LVL	: charge virale initiale élevée
INF	: Interféron
RBV	: Ribavirine
RVR	: Réponse virologique rapide
RVS	: Réponse virologique soutenue
RVP	: Réponse virologique prolongée
MST	: Maladie Sexuellement Transmissible
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
P.o	: per-os
PBH	: Ponction Biopsie Hépatique

Figure 18 : Graphe représentant les variations des taux de plaquettes en fonction des semaines et selon les adaptations de doses de PEG-INF	72
Figure 19 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon le sexe ...	75
Figure 20 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon le sexe	76
Figure 21 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon le sexe	78
Figure 22 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon la durée du traitement	80
Figure 23 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon la durée du traitement	81
Figure 24 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon la durée du traitement	83
Figure 25 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon l'âge	85
Figure 26 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon l'âge	86
Figure 27 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon l'âge	88
Figure 28 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon la charge virale	90
Figure 29 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon la charge virale	91
Figure 30 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon la charge virale ..	93
Figure 31 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon le génotype	95
Figure 32 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon le génotype	96

PCR	: Polymerase Chain Reaction
TSH	: Thyroïd Stimulating Hormone
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHA	: Virus de l'Hépatite A
VHC	: Virus de l'Hépatite C
VIH	: Virus d'Immunodéficience Humaine
VO	: Varice Œsophagienne
µg	: Micro gramme
mg	: Milli gramme
UI	: Unité Internationale

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : représentation schématique du VHC.....	6
Figure 2 : Organisation génomique du VHC	7
Figure 3 : Arbre phylogénique représentant les différents génotypes et sous-types du VHC	8
Figure 4 : Répartition géographique des génotypes HVC	10
Figure 5 : Les examens et le suivi médical	22
Figure 6 : Mécanismes de l'anémie.....	44
Figure 7 : Répartition des patients atteints du VHC hommes et femmes sur une cohorte de 54 patients.	53
Figure 8 : Répartition des patients selon l'âge tout sexe confondu	54
Figure 9 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe	55
Figure 10 : Modes de contaminations en pourcentage.....	56
Figure 11 : Pourcentage des génotypes dans notre série d'étude	56
Figure 12 : Pourcentage des génotypes selon le sexe	57
Figure 13 : Répartition des effets secondaires peu sévères précoces tout sexe confondu	58
Figure 14 : Répartition des effets secondaires peu sévères précoces tout sexe confondu	59
Figure 15 : Répartition des effets secondaires sévères tardifs tout sexe confondu	61
Figure 16 : Réponse au traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine	65
Figure 17 : Graphe représentant les variations des taux d'Hb en fonction des semaines et selon l'adaptation des doses de RBV	71

Figure 33 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon le génotype

..... 98

Figure 34 : Répartition des effets secondaires peu sévères et précoces selon le BMI ... 100

Figure 35 : Répartition des effets secondaires peu sévères et tardifs selon le BMI 101

Figure 36 : Répartition des effets secondaires sévères et tardifs selon le BMI 103

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Démarche du diagnostic sérologique d'une infection par le VHC	18
Tableau II : Score de METAVIR	20
Tableau III : Recommandation posologiques pour le traitement combiné chez les patients atteints d'hépatite C	28
Tableau IV : Paramètres pharmacocinétiques de l'interféron alpha-2a et de la ribavirine	33
Tableau V : Sert un guide pour vous aider à déterminer si vous souffrez de dépression sans le savoir	40
Tableau VI : Comparaison entre les pourcentages de notre étude par rapport à ceux de l'étude NEJ	106
Tableau VII : Comparaison des pourcentages des adaptations des doses de RBV avec l'étude NEJ	108
Tableau VIII : Réponse virologique durable en fonction du génotype.	110

Annexes

Surveillance des patients sous P-INF/RBV

- Surveiller le poids, la vue, ...
- Traquer les troubles psychiatriques.
- NFS : 2 x / 1^{er} mois puis 1 / mois.
- TSH / Créatinine : 1 / trimestre.
- Femmes : β HCG 1 / mois

Tableau : Récapitules des effets secondaires.

Syndrome pseudo-grippal	Céphalée, asthénie myalgie, arthralgie, courbature, fièvre, malaise
Manifestations digestives	Anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie
Manifestations psychiatriques	Angoisse, difficulté de concentration, labilité émotionnelle, insomnie, irritabilité
Manifestations respiratoires	Toux, dyspnée d'effort, pharyngite, sinusite
Manifestations dermatologiques	Alopécie, prurit, éruption, sécheresse cutanée, inflammation au point d'injection
Anomalies biologiques	Diminution de la concentration des érythrocytes, des leucocytes et des plaquettes

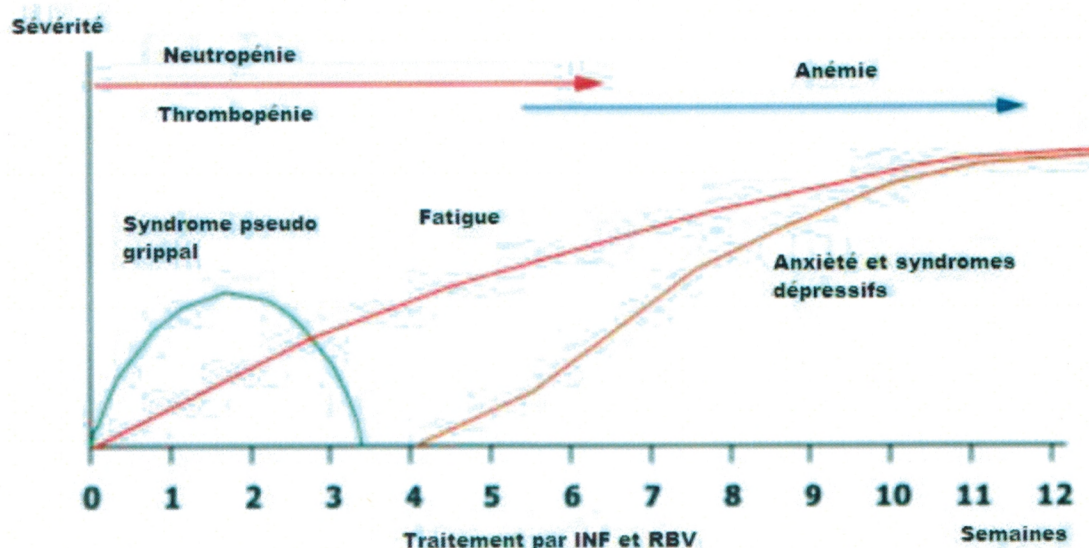


Figure : Classification des effets secondaires par ordre d'apparition.

Tableau : Gestion des effets secondaires du traitement de l'hépatite chronique C [1,194].

Nature de l'effet secundaire	Responsable	Traitement symptomatique
Syndrome pseudogrippal (céphalées, myalgies, arthralgies, fièvre, frissons)	INF	Paracétamol (dose maximale : 4g/j)
Fatigue	INF et RBV	Hydratation, exercice régulier
Neutropénie	INF	Adaptation dose si $PNN < 750/mm^3$ Arrêt si $PNN < 500/mm^3$
Thrombopénie	INF	Adaptation dose si plaquettes $< 50000/mm^3$

		Arrêt si plaquettes<30000mm ³
Anémie hémolytique	RBV	Adaptation dose si Hb<10g/dl Arrêt si Hb<8g/dl ou utilisation EPO
Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, constipation)	INF	Antémétiques Ralentisseurs du transit Laxatifs
Manifestations cutanées Sécheresse cutanée et prurit chute de cheveux lésions eczématiformes	INF et RBV INF INF et RBV	Traitement émollient et/ou antihistaminiques Minoxidil topique Dermocorticoïdes
Toux	RBV	Codéine retard
Dysthyroïdie Hypothyroïdie Hyperthyroïdie	INF INF	Opothérapie substitutive Arrêt si hyperthyroïdie symptomatique
Térogénicité	RBV	Contraception pendant et après le traitement

Questionnaire clinique

Nom :

Sexe :

Prénom :

Age :

Adresse :

Poids :

N° de TEL :

BMI :

Génotype :

Charge virale :

Mode de contamination :

Dose : INF →

RBV →

Durée du traitement :

Date de début du traitement :

Effet secondaire	Gestion
Syndrome pseudo grippal Asthénie Sueur Frisson Malaise Céphalées Arthralgies Myalgies Fièvre Thrombopénie Neutropénie	
Amaigrissement Difficulté de concentration Apathie Irritabilité Insomnie Toux Dyspnée Pharyngite Sinusite Alopécie Prurit Eruption cutanée Inflam. du site d'injection Anorexie Dyspepsie Douleurs abdominales Nausées Vomissements	

Diarrhées	
Psychose Paranoïa Dépression → Suicide Confusion HTA Troubles du rythme Pneumopathie Dysthyroïdie PR Diabète Att. Rénales Att. ophtalmologiques Att. auditives Anémie hémolytique Métrorragie Pétéchie Epistaxis Leucopénie Palpitations Agueusie	
Autres symptômes	

Résumé :

Le traitement de l'hépatite chronique C, bien codifié maintenant avec l'association d'un interféron pégylé alpha et de la ribavirine, permet d'obtenir une guérison dans plus de la moitié des cas. Les résultats sont encore meilleurs, et atteignent plus de 80% de réponse virologique prolongée, lorsque le traitement est optimisé. Malgré ces succès thérapeutiques, un pourcentage non négligeable de malades est en échec thérapeutique, principalement à cause des effets indésirables du traitement qui aboutissent à des réductions de doses ou à une interruption prématurée du traitement. Les principaux effets secondaires en cause sont la fatigue, des douleurs musculaires et articulaires, les troubles de l'humeur et du sommeil, les troubles digestifs, la dépression, l'anémie, et la leucopénie. Ces divers effets secondaires peuvent modifier considérablement la qualité de vie des malades. Il est donc important de les prendre en charge rapidement après leur apparition, ou même de tenter de les anticiper. Il apparaît essentiel d'assurer une éducation thérapeutique bien adaptée de façon à ce que le malade puisse mieux comprendre son traitement et y adhérer plus facilement afin d'obtenir une plus grande chance de guérison.

Abstract:

Treatment of chronic hepatitis C, although now codified with the combination of a pegylated interferon alpha and ribavirin, achieves a cure in more than half the cases. The results are even better and reaches more than 80% sustained virological response when treatment is optimized. Despite these therapeutic successes, a significant percentage of patients is treatment failure, mainly because of treatment side effects leading to dose reductions or premature termination of treatment. The main adverse events of concern are fatigue, muscle and joint pain, mood disorders and sleep disorders, digestive disorders, depression, anemia, and leukopenia. These various effects may significantly alter the quality of life of patients. It is therefore important to take care of them quickly after they appear, or even try to anticipate them. It appears essential to ensure good patient education tailored so that the patient can better understand their treatment and adhere more easily to obtain a greater chance of recovery.