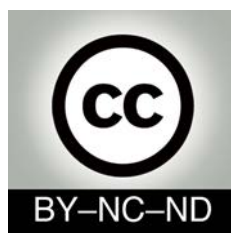




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08

Année 2018

THESE n° 131

T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 23 novembre 2018

par

Mlle ASTRIÉ Marie

Née le 21 octobre 1994

A Thionville.

HÉPATITES C AIGÛES CHEZ LES HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS
AVEC DES HOMMES

ENTRE 2014 ET 2017 AUX HOSPICES CIVILS DE LYON

JURY

Président : Mme Florence MORFIN, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Membres : M. Laurent COTTE, Docteur en médecine, Praticien Hospitalier

Mme Corinne BROCHIER, Docteur en pharmacie

Mme Anne-Claire UHRÈS, Docteur en pharmacie, Pharmacien Attaché

M. Christophe RAMIÈRE, Maître de Conférences des Universités, Praticien
Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Fabrice VALLEE
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

- Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
- Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- Madame Anne DENUZIERE (MCU)
- Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
- Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
- Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

- Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
- Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
- Madame Françoise FALSON (Pr)
- Monsieur Hatem FESSI (Pr)
- Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
- Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
- Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
- Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
- Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
- Madame Giovanna LOLLO (MCU)
- Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
- Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

- **BIOPHYSIQUE**

- Madame Laurence HEINRICH (MCU)
- Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
- Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
- Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)
- Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

- Monsieur François LOCHER (PU – PH)
- Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

- Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
- Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
- Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

- Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Florence RANÇON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Madame Sarah HUET (AHU)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR) Madame Florence MORFIN (PU – PH) Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH) Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr) Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)
Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

Au Professeur Florence MORFIN, présidente de jury

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

Au Docteur Laurent COTTE, directeur de thèse

Merci de m'avoir proposé ce travail qui a su très rapidement capter mon intérêt ! Merci pour votre soutien et votre disponibilité tout au long de sa réalisation. Soyez assuré de toute ma gratitude et de ma reconnaissance.

Au Docteur Corinne BROCHIER,

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury et merci une nouvelle fois pour ce stage réalisé au Centre de Recherche Clinique de la Croix Rousse ! Cette thèse a pu se réaliser grâce à toi !

Au Docteur Anne-Claire UHRÈS,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de ma reconnaissance.

Au Docteur Christophe RAMIÈRE,

Merci d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Soyez assuré de ma plus grande reconnaissance.

A mes parents, merci papa et maman de m'avoir transmis le goût de la science et de la santé. Merci pour votre soutien et votre intérêt durant toutes ces années. Merci papa d'avoir suivi ce travail, merci maman de m'avoir aidé à relativiser durant toutes ces années d'études et encore maintenant. Merci surtout pour votre bel exemple et de merci l'avoir transmis à vos enfants de manière si belle et forte.

A mes frères et sœurs, merci pour ces fous rires et ces nombreux moments partagés devant ces nombreuses parties de Wonders, à chanter à tue-tête dans la voiture... Merci Pierre-Matthieu pour ton exemple et ta présence discrète mais précieuse, merci pour cette belle-sœur formidable que tu nous as offert ! Merci Anne-Claire pour ta gentillesse et ta douceur, toujours là pour les autres, tu es vraiment un exemple pour moi. Merci Benoit pour ta joie de vivre, on n'est jamais à cours de surprises avec toi ! Merci Thérèse pour la touche d'originalité et de modernité que tu apportes à la famille, on se ressemble physiquement c'est vrai et j'en suis fière comme je suis fière de ce que tu es devenue ! Merci enfin Jean-Joseph le BG (beau gosse ou « beaucoup trop » geek ?), pour ton humour, parfois un peu reloud c'est vrai !

A ma filleule Garance, tu es mon petit soleil depuis ta naissance ! Il me suffit de penser à toi et encore mieux de regarder une vidéo de toi pour avoir de nouveau la pêche !

A mes grands-parents : merci de m'avoir accueilli de très nombreuses fois à Carnoux et à Charpignat pour travailler. Merci d'être toujours là pour nous.

A mes cousins et oncles et tantes ! Merci pour ces moments familiaux, au ski, à Jully, en Bretagne, au fin fond des Alpes, au Canada...

A Hélène et Marie-Lorraine mes chères amies de pharma ! Merci pour votre présence quotidienne sur les bancs de la fac. Ce fut un plaisir de vous retrouver chaque matin ! Merci pour ces années sympathiques passées ensemble autour d'une propipette ou d'un cookie, dans les vieux amphis et les salles de TP.

A Marie et Marielle ! Merci pour ces très belles amitiés et pour tous ces moments partagés.

A Frère Bérenger et Baudouin, merci pour votre joie, votre exemple, vos conseils, et pour votre amitié tout simplement ! Je garde les intentions que vous m'avez confiées dans mes prières.

Aux membres de la CDCM, plus particulièrement Jean, Baptiste, Coralie, Marie P., Marielle, Baudouin, Bérenger, Marie-Lorraine, Hilaire, Maguelone, Lydie, Marie R., Louis, Anne, Anne-Maylis, Éric, Enguerran, Claire, Augustin, Copé...Merci pour tous ces moments formidables à la Caverne, en we chorale, en we de potes... !

Au père David Lamballe, merci pour vos précieux conseils et votre accompagnement si précieux depuis ce CEP2 à Blémur en 2014 !

A la team des Péchus : Guillaume, Bérenger et Anne-Marguerite auquel je me permets d'ajouter Bénédicte !

A Marjolaine, Camille, Léa, Alexia, Hélène, Fanny, Laurie, Elodie : toute la team des « pharmas de Montpel' » ! Merci pour ces supers souvenirs à Montpellier et à Paris. C'est toujours une joie de vous retrouver !

Aux MAJ, merci fr Dom, fr Raph, et tous les MAJ ! Joie, Confiance et Abandon !

A toutes les personnes non citées précédemment qui ont une place toute particulière dans ma vie !

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
Liste des figures.....	12
Liste des tableaux	14
Liste des annexes	15
LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION.....	18
CONTEXTE.....	20
1. Données épidémiologiques.....	20
2. Rappels virologiques	21
2.1. Rôle des protéines	22
2.2. Cycle de réplication du virus.....	25
2.3. Réponse de l'organisme à l'infection.....	26
2.4. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C.....	27
3. Histoire naturelle de l'Hépatite C.....	29
3.1. Mode de transmission	29
3.2. Hépatite C aigüe	32
3.3. Passage à la chronicité	33
4. Diagnostic.....	34
5. Les traitements de l'hépatite C	36
5.1. Evolution des traitements de 1989 à aujourd'hui.....	36
5.2. Les anciens schémas thérapeutiques	38
5.3. Les nouveaux schémas thérapeutiques : Antiviraux à action directe.....	43
5.4. Recommandations et aspects réglementaires	55
5.5. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire : initiation et évolution.....	59
5.6. Suivi de la pathologie et initiation de traitement	60
6. Cas particuliers des patients co-infectés VIH-VHC et de la prophylaxie préexposition du VIH (PrEP)	61
6.1. Co-infection VIH-VHC.....	61
6.2. La prophylaxie Préexposition du VIH : la PrEP	63
MATERIEL & METHODES	65

RESULTATS	68
1. Description de la population.....	68
1.1. Données démographiques et épidémiologiques	68
1.2. Facteurs de risques du VHC.....	75
1.3. Géotypes.....	79
2. Réunions de Concertation Pluridisciplinaire	80
3. Traitements prescrits	81
4. Statuts obtenus.....	83
5. Délais observés.....	85
DISCUSSION.....	86
CONCLUSIONS	91
ANNEXES	93
BIBLIOGRAPHIE	96

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 - Répartition des porteurs du virus de l'hépatite C dans le monde en 2010 (3)	20
Figure 2 – Représentation schématique de la structure du virus de l'hépatite C (6).....	21
Figure 3 - Représentation schématique du processus de traduction de l'ARN génomique du VHC et de maturation des protéines virales (7).....	22
Figure 4 - Mécanisme de réplication du VHC (6).....	25
Figure 5 - Distribution génotypique mondiale du VHC en 2013 (10)	27
Figure 6 - Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C (23).....	34
Figure 7 - Evolution des traitements disponibles et de leur efficacité respective depuis leur 1990. Abréviations : IFN: Interféron, RBV: Ribavirine, pIFN: Interféron pégylé, BOC: Bocéprévir, TVR: Télaprévir. * pour les génotypes 1 (33).....	37
Figure 8 - Nouvelles molécules associées à leur cibles thérapeutiques dans le cycle de réplication du VHC (41).....	44
Figure 9 - Chronologie des autorisations des AAD en France (43) (46).....	48
Figure 10 - Hépatites C aigües retrouvées chez les HSH infectés par le VIH	68
Figure 11 - Hépatites C aigües retrouvées chez les HSH non infectés par le VIH	69
Figure 12 - Hépatites C aigües retrouvées entre 2014 et 2017 chez les patients HSH VIH + et - aux HCL.....	72
Figure 13 - Infections et réinfections retrouvées suivant le profil VIH+ et VIH - en fonction des années.....	73
Figure 14 - Incidence de l'hépatite C aigüe (infection et réinfection) entre 2014 et 2017 dans les populations VIH + et PreEPs	74

Figure 15 – Profil de patient par rapport au traitement de prophylaxie du VIH	75
Figure 16 - Proportion de patients présentant les facteurs de risques : utilisation de drogues IV ou nasales, usage de pratiques sexuelles agressives (fist et/ou sex party), présence d'IST, ou sans facteurs de risque.	76
Figure 17 - Moyenne du nombre de facteurs de risque par patient en fonction des années.....	77
Figure 18 – Répartition du nombre de facteurs de risque par patient entre 2014 et 2017.....	78
Figure 19 - Evolution de la proportion de patients ayant l'usage de drogue IV (slam), drogue nasale (sniff) et fist entre 2014 à 2017	79
Figure 20 - Génotypes retrouvés selon les années et selon le profil VIH + (gauche) ou VIH - (droite) des patients	80
Figure 21 -Durées de traitements prescrites de 2014 à 2017.....	81
Figure 22 - Nombre de traitements et molécules prescrites en fonction des années.....	82
Figure 23 - Pourcentages des molécules prescrites entre 2014 et 2018	83
Figure 24 - Statuts observés des patients traités et non traités	84
Figure 25 - Evolution des délais de prise en charge et des délais de contagiosité médians des 94 hépatites aiguës traitées entre 2014 et 2017	85

Liste des tableaux

Tableau 1 - Répartition des différents génotypes en France en 2013 dans la population générale.....	28
Tableau 2 - Interprétation de la positivité simultanée ou dissociée des anticorps anti -VHC et de l'ARN du VHC.....	35
Tableau 3 - Effets secondaires de l'Interféron α	40
Tableau 4 - Contre-indications de l'IFN α	41
Tableau 5 - Effets secondaires de la ribavirine (35).....	42
Tableau 6- Contre-indications de l'IFN associé à la ribavirine (35).....	42
Tableau 7 - Durée de traitement et efficacité de la bithérapie (IFN+ribavirine) en fonction du génotype (29).....	43
Tableau 8 - Antiviraux à action directe disponibles en France (dates d'ATU, d'AMM et de mises à disposition) et génotypes associés (43) (44) (45) (46).....	47
Tableau 9 - Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C (50).	52
Tableau 10 - Les différents profils de barrière à la résistance en fonction des classes thérapeutiques (46)	54
Tableau 11 - Caractéristiques de la population	70
Tableau 12 - Caractéristiques des hépatites C aiguës.....	71

Liste des annexes

Annexe 1 – Recommandations 2017 AFEF de traitement des Hépatites C de patients jamais traités auparavant par agent antiviral direct (50).....	93
Annexe 2 - Réunion de concertation pluridisciplinaire Hépatite C (69).....	94
Annexe 3 - Tableau des associations possibles entre traitements antirétroviral et anti- VHC (68)	95

LISTE DES ABREVIATIONS

AAD : Antiviraux à Action Directe

Ac : Anticorps

AFEF : Association Française d'Hépatologie

ALAT : ALanine AminoTransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide RiboNucléique

ARV : Traitement AntiRétroViraux

ASAT : ASpartate AminoTranférase

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BOC : Bocéprévir

CDC : Centers for Diseases Control

CeGGID : Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic

DAC : Daclatasvir

DCI : Dénomination Commune Internationale

CD4 : Cluster de Différenciation 4

EASL : European Association for the Study of the Liver

EI : Effet Indésirable

ETP : Education Thérapeutique du Patient

GGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

HAS : Haute Autorité de Santé

HSH : Homme ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes

(p)IFN : Interféron (pégylé)

Ig : Immunoglobuline

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IP : Inhibiteur de la Protéase

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IQR : InterQuartile

IRES : Internal Ribosomal Entry Site

IV : Intraveineux

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEG : Interféron Pégylé

PrEP : Prophylaxie Pré-Exposition

RBV : Ribavirine

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

RVS : Réponse Virologique Soutenue

TVR : Télaprévir

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite C (VHC) est responsable d'une atteinte aigüe du foie évoluant dans 80 à 85 % des cas vers une atteinte chronique. Deuxième cause de cirrhoses et de carcinomes hépatocellulaires en France, l'hépatite C est un problème de santé publique majeur en raison de taux de contagiosité élevé et des complications qu'elle entraîne.

L'apparition des antiviraux à action directe (AAD) a révolutionné la prise en charge de cette pathologie du fait d'une grande efficacité et d'une meilleure tolérance, associées à une durée de traitement plus courte. Dans le cadre de la mise à disposition de ces nouveaux traitements en 2014, des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) ont été mises en place en France, initialement pour contrôler les indications et le suivi des traitements, en respectant notamment les recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) et de l'Association Française d'Hépatologie (AFEF).

En raison de voies de transmission communes, l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est fréquente chez les patients infectés par le VIH. Etant associée à une morbidité et une mortalité plus élevées dans cette population co-infectée, un traitement précoce du VHC a pu être envisagé. Jusqu'à récemment, la co-infection VIH-VHC était caractérisée par une population infectée de façon ancienne, principalement par toxicomanie intra-veineuse. Une baisse de la prévalence de la co-infection dans cette population est observée, s'expliquant d'une part par le fort taux de mise sous traitement AAD, et d'autre part par la baisse de l'incidence de l'infection dans cette population. Parallèlement à ce tableau favorable, une émergence de cas d'hépatites C aigües de transmission associée à des pratiques sexuelles à risques est observée depuis 2010 chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH), infectés ou non par le VIH (1).

Une RCP spécifique à la prise en charge de la co-infection a été mise en place à Lyon en 2014. Dans le cas de cette RCP, il a été observé une diminution progressive des indications de traitement des hépatites chroniques et une augmentation importante des indications de traitement des hépatites aiguës.

Je rapporte dans cette thèse l'analyse du profil des Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) ayant présenté une hépatite C aiguë de 2014 à 2017 aux Hospices Civils de Lyon, des stratégies thérapeutiques employées et de l'évolution des délais de contagiosité retrouvés.

Dans une première partie bibliographique je présenterai les généralités sur le virus de l'hépatite C, l'évolution des stratégies thérapeutiques et des recommandations de prises en charge. J'aborderai également la co-infection VIH-VHC ainsi que le traitement prophylactique de Pré-Exposition du VIH (PrEP).

Dans une seconde partie j'évaluerai l'incidence des infections dans les populations infectées par le VIH et non infectées par le VIH, leurs données démographiques, les stratégies thérapeutiques utilisées et l'évolution des délais de contagiosités de ces patients depuis 2014.

CONTEXTE

1. Données épidémiologiques

Selon l’OMS, environ 71 millions d’individus, soit 3% de la population mondiale, étaient porteurs chroniques de l’hépatite C en 2017 (2). Les régions les plus touchées sont l’Afrique et l’Europe de l’est avec une prévalence de l’infection chez 2,3% et 1,5% de la population. Dans les autres régions, la prévalence de l’infection au VHC varie de 0,5 à 1%.(3).

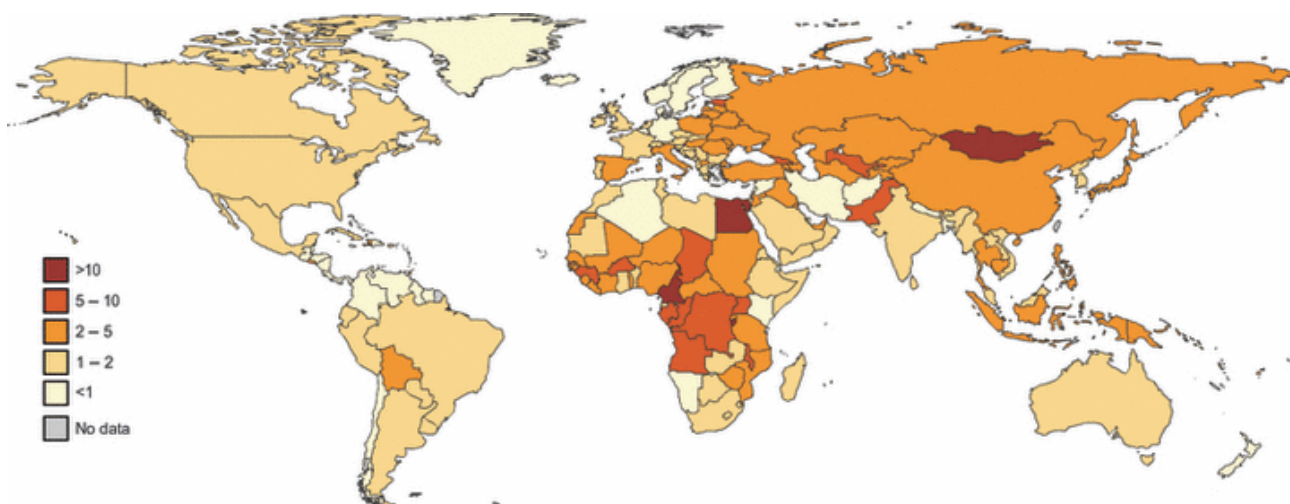


Figure 1 - Répartition des porteurs du virus de l'hépatite C dans le monde en 2010 (3)

En France, les dernières données publiées par l’Institut de Veille Sanitaire (InVS) datent de 2011 donc avant l’apparition des AAD. Au total 0,75 % de la population présente des anticorps anti VHC (donc a été infectée par le virus) et 0,42% est porteuse de l’ARN du VHC (4).

2. Rappels virologiques

Découvert en 1989, le virus de l'Hépatite C appartient au genre Hepacivirus de la famille des Flaviviridae.

C'est un petit virus à ARN monocaténaire linéaire constitué de 9 600 nucléotides. En plus de sa partie génomique, la particule virale se compose d'une nucléocapside entourée d'une enveloppe lipidique à la surface de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe : E1 et E2 (5).

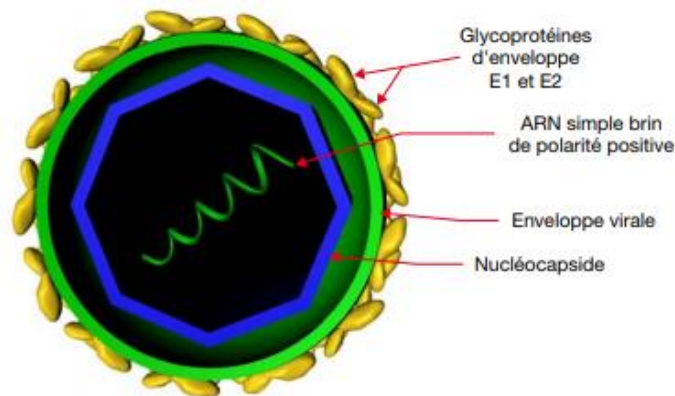


Figure 2 – Représentation schématique de la structure du virus de l'hépatite C (6)

Le génome du VHC est constitué de 3 régions successives : les régions 5' et 3', non codantes, et d'un cadre de lecture ouvert unique codant pour les protéines virales.

- La région 5' non codante constituée d'environ 340 nucléotides, contient le site interne d'entrée du ribosome (ou IRES : Internal Ribosomal Entry Site). Ce site permet l'initiation de la traduction des protéines virales.

- Le cadre de lecture ouvert, comportant un peu plus de 9000 nucléotides, code pour la polyprotéine précurseur, secondairement clivée en une dizaine de protéines lors du cycle de réplication.

- La région 3' varie entre 200 et 235 nt et est constituée de 3 régions successives : une courte région variable, une queue polyU/UC et une région hyper conservée : la région X. Cette région est impliquée dans l'initiation de la réplication.

2.1. Rôle des protéines

La figure ci-dessous représente la structure de l'ARN génomique du VHC et le processus de traduction conduisant à la maturation de deux types de protéines : les protéines structurales et les protéines fonctionnelles (non structurales).

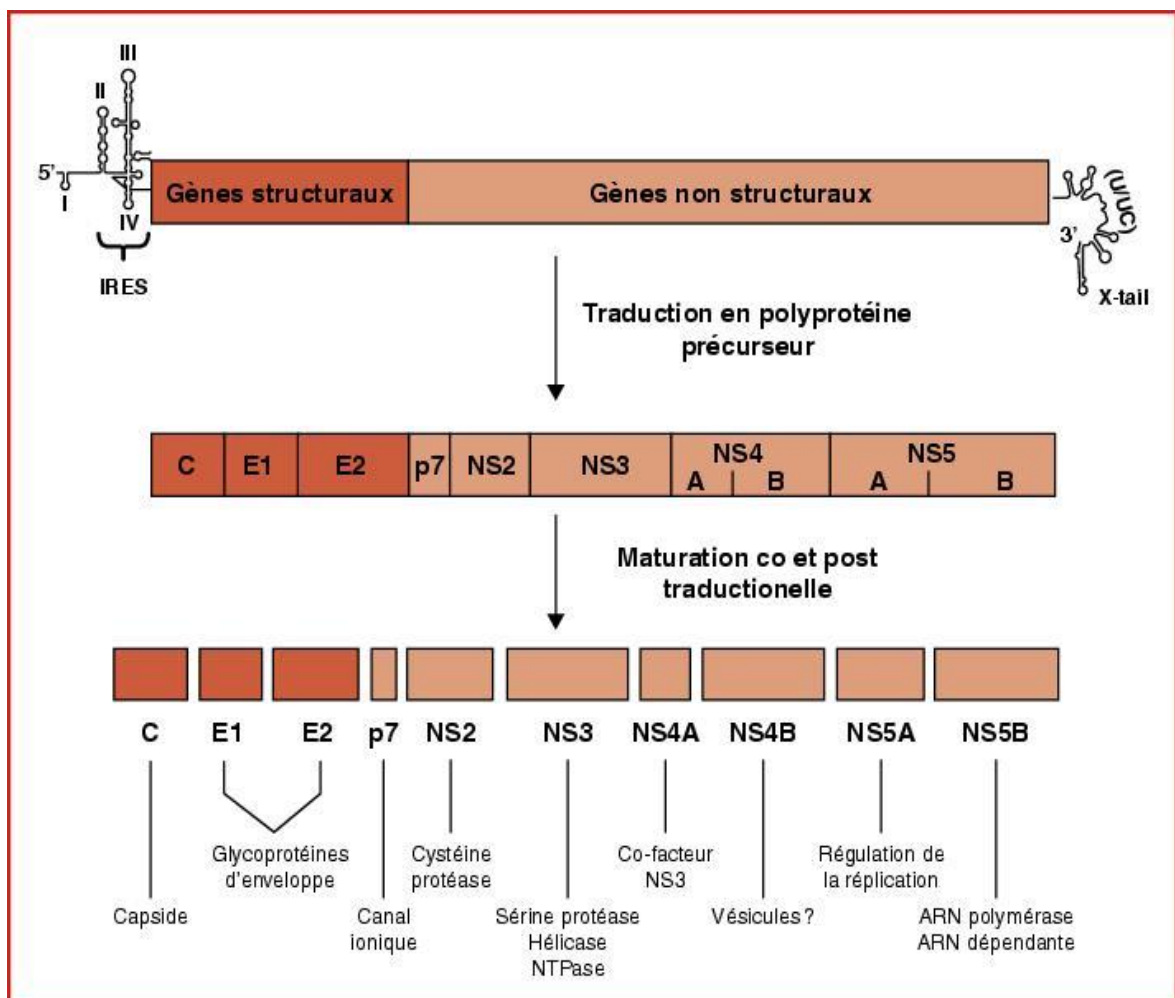


Figure 3 - Représentation schématique du processus de traduction de l'ARN génomique du VHC et de maturation des protéines virales (7).

2.1.1. Les protéines structurelles

Les protéines structurelles participent à la morphogenèse du virus. Il en existe 3.

La protéine de Capside : Protéine C

La protéine C de la capsidie joue un rôle essentiel d'une part lors de la maturation du virion et d'autre part dans le métabolisme cellulaire (modulation des voies de signalisation, expression des gènes, apoptose ...). Elle est localisée dans le cytoplasme.

Les glycoprotéines transmembranaires de l'enveloppe E1 et E2

Ces 2 glycoprotéines d'enveloppe sont localisées à la surface cellulaire et sont organisées en complexes hétérodimériques non covalents. Elles permettent l'entrée virale, la fusion et la décapsidation du génome viral dans le cytoplasme cellulaire. Des régions hypervariables, ont été identifiées au sein de ces protéines, dont la région HVR1 à l'extrémité N-terminale de la glycoprotéine E2.

2.1.2. Les protéines fonctionnelles

Les protéines fonctionnelles assurent les fonctions enzymatiques nécessaires au cycle viral. L'ensemble de leurs fonctions n'a pas encore été élucidé.

Protéine p7

La protéine p7 est une petite membrane polypeptidique qui sépare les protéines structurelles des protéines fonctionnelles. Appartenant aux viroporines, elle forme des canaux ioniques entre les lipides ce qui permet la morphogenèse et la libération du VHC (5).

Protéine NS2

C'est une protéine transmembranaire qui joue un rôle notamment dans l'achèvement du cycle de réplication viral.

Protéase NS3

Cette protéine possède une activité sérine protéase et une activité hélicase. L'activité sérine protéase assure le clivage au niveau des jonctions NS3/4A, SN4A/B, NS4B/5A et NS5A/B. L'activité hélicase couplée à une activité NTPase intervient dans les processus de réplication et de traduction (7).

Protéine NS4A

Cette protéine transmembranaire sert de cofacteur de la sérine protéase NS3. Elle permet l'ancrage de la protéase NS3 à la membrane du réticulum endoplasmique.

Protéine NS4B

NS4B est une protéine membranaire orientée vers le cytoplasme qui assure la formation d'un compartiment membranaire spécialisé où a lieu la réplication au niveau du Réticulum endoplasmique.

Protéine NS5A

La fonction de cette protéine phosphorylée n'a pas entièrement été élucidée mais elle semble avoir un rôle dans la réplication de l'ARN en interagissant avec les autres protéines non structurelles.

Protéine NS5B

Cette protéine cytolitique porte une activité ARN-polymérase-ARN-dépendante, activité indispensable à la réplication du génome virale. Elle est ancrée à la membrane du réticulum endoplasmique.

2.2. Cycle de réplication du virus

Le cycle de réplication virale du VHC est cytoplasmique et peut être décrit comme une succession de 7 étapes :

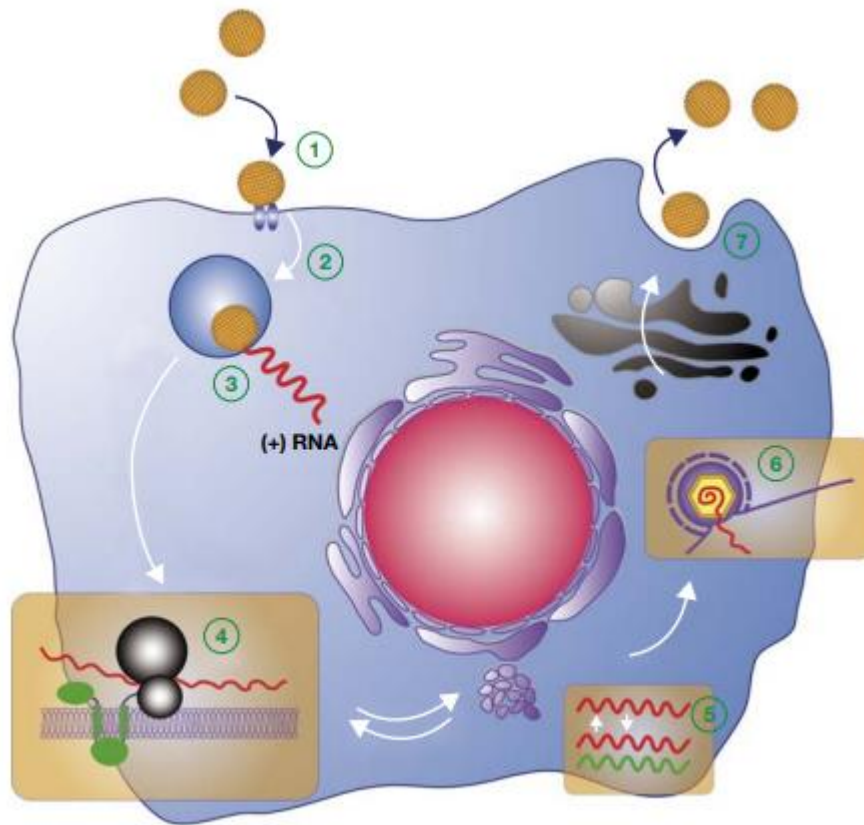


Figure 4 - Mécanisme de réplication du VHC (6)

- 1) Le virus se lie à la surface des hépatocytes grâce à l'interaction entre les glycoprotéines d'enveloppe du virus et les glycosaminoglycanes situés sur les hépatocytes.
- 2) Le virus est endocyté par une voie dépendante de la clathrine.
- 3) La capsid est ensuite libérée dans le cytoplasme par fusion entre les membranes virales et cellulaires au niveau des endosomes tardifs. La décapsidation libère les brins d'ARN génomique de polarité positive.

4) Le cadre de lecture est traduit en polyprotéine précurseur. La polyprotéine est ensuite clivée par 2 protéases virales et une protéase cellulaire pour former notamment les protéines structurelles pour l'assemblage du VHC et les protéines fonctionnelles pour la synthèse de l'ARN viral.

5) L'ARN viral est synthétisé. La réplication est réalisée par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (protéine NS5B) dans le complexe de réplication dérivé de la membrane du Réticulum. Elle est médiée par les protéines NS4A et NS4B (3).

6) Les protéines virales s'assemblent avec le génome viral ce qui aboutit à la formation de la nucléocapside dans les membranes du RE et de l'appareil de Golgi.

7) Les virions sont libérés dans la circulation par la cellule hôte par exocytose.

Une vidéo décrivant le processus de réplication du virus a été réalisée par l'université Claude Bernard et est disponible sur le site suivant : https://youtu.be/fV-jhNQs_WE .

2.3. Réponse de l'organisme à l'infection

Virus hépatotrope et lymphotrope, le VHC induit une réponse immune T cytotoxique spécifique avec une production de lymphocytes T CD4 et CD8 combinée à une production hépatique d'Interféron γ . Chez certains patients (environ 15%), cette réaction lymphocytaire permet d'éliminer spontanément le virus, on parle alors de guérison spontanée (8).

Le passage à la phase chronique de l'infection virale C est la résultante de deux phénomènes : en premier lieu des mutations rapides du VHC et du dérèglement de la réponse immune et en second lieu de la mise en place de mécanismes d'échappement qui permettent au virus de se maintenir indéfiniment dans l'organisme, principalement au niveau des hépatocytes (9).

Ceci sera abordé plus en détails dans la suite de cet exposé.

2.4. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C

La variabilité génétique est une caractéristique commune des virus à ARN. Elle résulte du manque de fidélité des ARN polymérase virales. Cette variabilité génétique est responsable de l'émergence et de la diversification des génotypes viraux au cours de l'évolution. L'analyse phylogénétique de différentes souches virales à travers le monde a permis d'isoler 6 génotypes principaux et plus d'une centaine de sous-types.

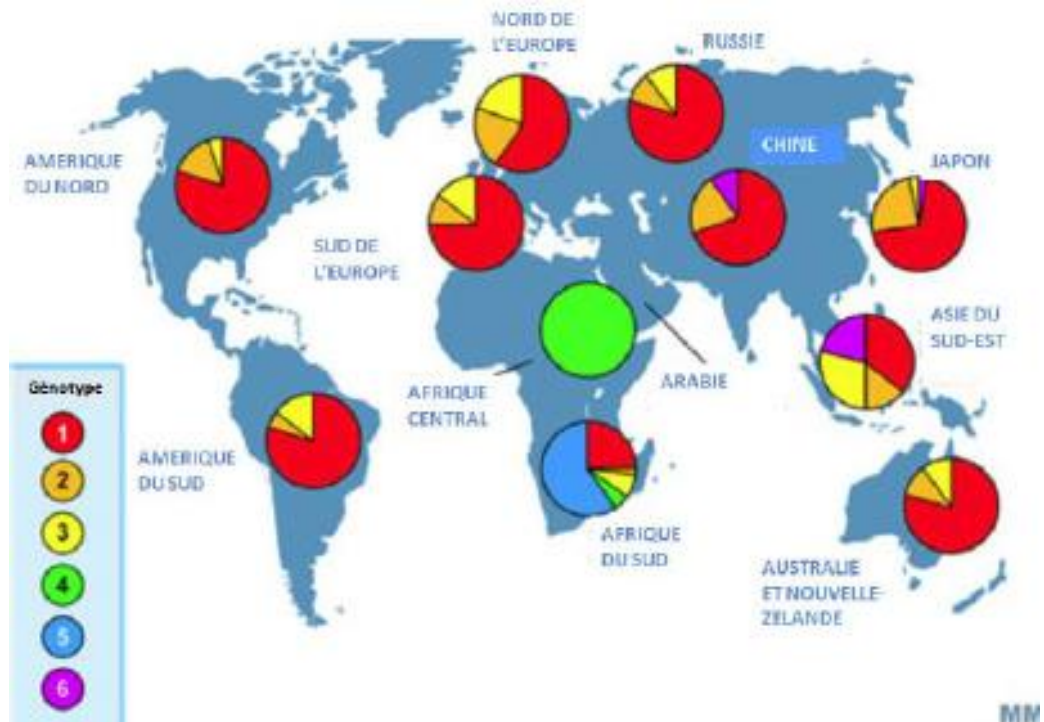


Figure 5 - Distribution géotypique mondiale du VHC en 2013 (10)

La distribution géotypique mondiale du VHC en 2013 montre que le Génotype 1 est majoritaire à l'échelle mondiale, excepté en Afrique et en Asie du Sud Est. Dans l'article *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis* (2014) recensant les données de 98 pays, la répartition géotypique mondiale est la suivante : le génotype G1 est majoritaire (46%), suivi du génotype G3 (22%), G2 (13%), et du génotype G4 (13%) (11) .

Le VHC circule sous la forme d'un mélange complexe et instable de variants apparentés, appelé "quasi-espèces". La coexistence de multiples variants génomiques et la rapidité de formation des nouveaux mutants confèrent au virus un atout considérable en termes de survie.

Les données épidémiologiques ont permis de mettre en évidence une différence de génotype selon le mode de contamination. Les souches 1b, 2 et 5 sont plus fréquemment retrouvées chez les personnes ayant eu une transfusion de produits sanguins. Par opposition, les souches 1a, 3 et 4 sont plus fréquemment retrouvées chez les usagers de drogues (11).

Les données collectées pour la France en 2013, issues notamment des bases de données hospitalières, de donneurs de sang et de femmes enceintes, sont recensées dans le tableau suivant : les génotypes majoritaires sont les génotypes 1 puis 3 et 4.

Tableau 1 - Répartition des différents génotypes en France en 2013 dans la population générale

Génotypes	Prévalence en France en 2013 dans la population adulte (>15ans) en % (11) →
1a	14.8
1b	29.7
1c	/
1 autre	15.4
2	9.1
3	19.7
4	9.2
5	2.0
6	0.2

3. Histoire naturelle de l'Hépatite C

3.1. Mode de transmission

Le virus de l'hépatite C se transmet essentiellement par le sang par contact direct ou indirect. Le virus étant petit et résistant, il peut survivre durant une moyenne de 4 jours à l'extérieur du corps (12).

Historiquement les principaux modes de transmissions ont été :

- La transfusion de produits sanguins contaminés qui a été la première cause de contamination jusque dans les années 1990. En France, le nombre de sujets contaminés par ce biais a été estimé entre 100 000 et 400 000 avant 1990 (13). Les mesures de prévention mises en place (tests spécifiques sur les dons du sang, collectes des données séro-épidémiologiques des donneurs notamment) ont permis de diminuer le taux d'incidence d'hépatite C transfusionnelle de 6 % au début des années 1980 à moins de 0,2 % dans les années 2000 (14).

- La toxicomanie Intraveineuse par l'utilisation d'opioïdes. Le partage du matériel de préparation et d'injection a induit une large diffusion de l'infection à partir des années 1970. En 1993 la toxicomanie était responsable d'environ 70% des 5000 nouveaux cas annuels en France (15) et la séroprévalence du VHC chez les anciens usagers de drogue intraveineuse (UDIV), était estimée entre 50 et 80 % (16). La prise de conscience du risque de transmission et la mise en place de campagnes de prévention, ainsi que la distribution de kits de matériel d'injection à usage unique ont permis de réduire ce risque de transmission, mais de manière moins rapide que pour le VIH. La transmission par la toxicomanie intra nasale a également été mise en évidence par l'intermédiaire du partage de pailles d'inhalation infectées, à travers les microlésions de la muqueuse nasale.

- La contamination nosocomiale (en dehors de la transfusion) notamment lors d'hémodialyse, de transplantation, ou de chirurgies a été responsable jusque dans les années 90 de 15% des transmissions. De la même manière que les risques précédemment listés, des mesures d'hygiène et de sécurité ont été mises en place permettant par exemple de réduire le taux de séroconversion en hémodialyse de 30% en 1990 à 0,35% en 2001 (13).

- Un risque de transmission lors de tatouages ou de piercing, peut également être évoqué mais l'infection par ces voies est souvent difficile à prouver de manière formelle car ces pratiques peuvent être associées à des facteurs de transmission plus classiques.

- Plusieurs cas documentés de transmission par des aiguilles d'acupuncture, de mésothérapie ou des soins dentaires, ainsi que des cas secondaires à des endoscopies digestives ont été rapportés. Ces cas sont toujours secondaires à des déviations des pratiques professionnelles.

- Le risque de séroconversion dans les cas d'expositions professionnelles (piqûre par un matériel contaminé) est estimé de 0,74 % selon une étude italienne (17) et entre 1,8 % et 2.2% selon une étude anglaise basée sur des résultats obtenus entre 1997 et 2007 (18).

- La transmission mère – enfant existe et le risque est estimé à 5.8% pouvant être majoré en cas de co-infection VIH de l'ordre de 10,8% (19). La transmission serait effectuée non pas in utero mais au cours de l'accouchement ou lors de la période post-natale.

- La transmission sexuelle : la transmission sexuelle chez des couples hétérosexuels est rare. En suivant des couples sérodiscordants pendant au moins 36 mois en Californie, Terrault et al. ont observé une prévalence maximale de l'infection de 1,2% parmi les partenaires de patients VHC + et une incidence maximale de transmission sexuelle de 0,07% par année (20).

Une vague d'infection est observée depuis les années 2000 chez des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). Un risque de transmission en contexte

sexuel particulièrement important dans cette population a été mis en évidence. Ce risque est lié à des facteurs de risques multiples listés ci-dessous (21) :

- Usage de drogue en contexte sexuel (Chemsex) (22): la consommation de drogues réactives est en effet associée à des comportements sexuels à risque élevé dus à la désinhibition. Deux types sont essentiellement retrouvés :
 - o La toxicomanie IV (« slam ») est retrouvée dans un contexte festif de sex-party avec l'utilisation de drogues de synthèses de la famille des cathinones.
 - o La toxicomanie nasale (« sniff ») est également largement retrouvée avec l'usage de Cocaïne et de cathinone.
- Pratiques à risques d'érosion de muqueuses : Ces pratiques regroupent les rapports sexuels en groupe, le fist (pénétration anale du poing), le partage de sextoys. L'absence de gants ou de préservatifs ou leur utilisation pour plusieurs partenaires est un vecteur de transmissions du VHC (21).
- Par ailleurs une authentique transmission sexuelle est également suspectée par la mise en évidence de particules virales dans le sperme (23) et dans le rectum (24).
- Les IST pourraient également constituer un facteur de risque de transmission du VHC. Cela pourrait s'expliquer en premier lieu par des modes de transmissions similaires et en second lieu par les lésions des muqueuses causées par les IST qui pourraient favoriser l'entrée du virus.

En général plusieurs facteurs de risques sont retrouvés chez ces patients, ce qui complique la mise en évidence du facteur responsable de l'infection.

3.2. Hépatite C aigüe

L'infection aigüe est en général peu symptomatique : 15% des patients seulement présentent des symptômes (25). Les symptômes cliniques pouvant être retrouvés lors d'hépatites symptomatiques sont les suivants : ictère (71%), syndrome grippal (64%), urine foncée, selles décolorées (36%), nausées ou vomissements (35%), et douleurs abdominales (26%) (25). Ces symptômes apparaissent habituellement après une période d'incubation de 2 à 12 semaines (en moyenne 7 semaines) et durent 2 à 12 semaines.

Les anomalies biologiques observées sont la présence d'une cytolyse hépatique (élévation des ALAT, ASAT), la présence d'ARN viral circulant et la présence d'anticorps anti-VHC. Le degré d'élévation de l'ALAT varie selon les patients et est souvent supérieur à dix fois la normale. Elle survient généralement au-delà de 4 semaines après la contamination mais elle peut être plus précoce et présente dès la deuxième semaine (26).

L'ARN du VHC est détecté dans le sérum ou le plasma entre 7 et 21 jours après la transmission (26). Par ailleurs, la fenêtre sérologique du VHC est assez longue, les anticorps dirigés contre le VHC sont détectés en moyenne à partir de la 6 ou 8ème semaine chez les patients sains. Cette fenêtre peut être plus longue chez les patients immunodéprimés ou en cas de contamination par transfusion.

Les anticorps Anti-VHC ne sont détectés que dans 50 à 70% des cas au moment de l'hépatite aigüe. La présence d'anticorps dès la phase aiguë n'a pas été déterminée comme un élément prédictif de l'évolution de l'infection (25) (27).

Les recommandations de suivi d'un patient ayant une hépatite C aiguë reposent donc sur une évaluation régulière des transaminases et le suivi de l'ARN du VHC.

La guérison spontanée de l'hépatite C aigüe est définie par la normalisation des transaminases et l'absence de l'ARN du VHC recherché dans le sérum, en général dans les 3 à 6 mois suivant la date présumée de la contamination. La suppression de la virémie peut n'être que transitoire et une seule virémie négative ne permet pas d'affirmer la guérison.

3.3. Passage à la chronicité

Le passage à la chronicité s'observe dans 80 à 90 % des cas. Ce passage à la chronicité se définit par la persistance d'ARN du VHC six mois après la transmission (27).

Les mécanismes de passage ou non à la chronicité sont peu connus, en revanche les facteurs pouvant favoriser une élimination virale spontanée sont les suivants (28):

- Une hépatite symptomatique et une cytolyse importante (29). La présence notamment d'un ictère pourrait être un indicateur de réponse immunitaire efficace et donc d'une élimination spontanée du virus dans 25 à 52 % des cas selon Maheshwari et al (25).
- Les femmes ont également deux fois plus de chance de guérir spontanément (30).
- Le jeune âge (25).
- Le Genotype 1.
- Un polymorphisme génétique dans la région en amont du gène de l'IL28B.

Les complications les plus sévères de l'hépatite C chronique sont la cirrhose (15 à 51% des patients environ), le carcinome hépatocellulaire (1 à 5 % des cirrhoses par an) et les décompensations hépatiques (3 à 6% des cirrhoses par an). La figure ci-dessous décrit l'histoire naturelle de l'infection.



Figure 6 - Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C (23)

En France, l'hépatite C représente en 2016 la 3^{ème} cause de transplantation hépatique, après le carcinome hépatocellulaire et la cirrhose alcoolique. En 2002, le nombre de décès liés au VHC était estimé entre 2 000 et 4 400 (13).

4. Diagnostic

La présence d'une cytolysé hépatique et/ou d'un ictère fait suspecter l'existence d'une hépatite. Le diagnostic d'infection aiguë repose sur la détection des anticorps anti-VHC et de la charge virale (31). Aujourd'hui une recherche systématique de la charge virale est réalisée

dans les populations à risques permettant un large screening des patients potentiellement infectés.

Le tableau ci-dessous représente les différents cas de figure pouvant être observés lors des tests de détection des anticorps et de l'ARN du VHC ainsi que leur interprétation (10).

Tableau 2 - Interprétation de la positivité simultanée ou dissociée des anticorps anti - VHC et de l'ARN du VHC

Anticorps anti-VHC	ARN viral	Interprétation
-	-	Absence d'hépatite aigüe C
+	-	Hépatite aigüe C peu probable ; examens à répéter quelques semaines plus tard.
+	+	Difficile de différencier une hépatite aigüe d'une hépatite chronique
-	+	Hépatite aiguë C

- L'absence de détection des anticorps et de l'ARN viral rend le diagnostic d'hépatite C aigüe hautement improbable.
- La présence d'anticorps anti-VHC associé à une absence d'ARN viral rend le diagnostic d'hépatite C aigu aigüe peu probable.
- Lorsque les anticorps anti VHC et l'ARN viral sont simultanément présents, il est difficile de faire la différence entre une hépatite aiguë C, l'exacerbation d'une hépatite chronique ou une hépatite aiguë de cause inconnue survenant chez une porteur chronique du VHC (33).
- Enfin, la présence de l'ARN du VHC en l'absence de tout autre marqueur d'hépatite virale permet le diagnostic d'hépatite aiguë C qui sera confirmé quelques semaines plus tard par l'apparition des anticorps anti- VHC.

5. Les traitements de l'hépatite C

L'objectif du traitement est la guérison de l'infection par l'obtention d'une éradication virale soutenue (RVS : réponse virologique soutenue). Son but est de prévenir les complications hépatiques et extra-hépatiques liées au VHC, ce à quoi s'ajoute ces dernières années le besoin de limiter la propagation du virus. La guérison est affirmée par la persistance d'un ARN du VHC indétectable, c'est-à-dire une réponse virologique soutenue (RVS), (limite de détection <10-15 UI/ml), 12 semaines après la fin du traitement (RVS12). On parle d'indétectabilité (32).

Pour pallier l'importante variabilité génétique du VHC, la stratégie thérapeutique associe des molécules ayant des cibles différentes, permettant ainsi une efficacité antivirale importante et une faible émergence de résistances.

5.1. Evolution des traitements de 1989 à aujourd'hui

Depuis la découverte du virus, l'efficacité du traitement de l'hépatite C n'a cessé d'augmenter. La figure ci-dessous représente le pourcentage de patients présentant une réponse virologique soutenue (RVS), c'est-à-dire une guérison de l'hépatite suite à une thérapeutique, en fonction des traitements, présentés dans l'ordre chronologique de leur accessibilité sur le marché.

Réponse Virologique Soutenue (%)

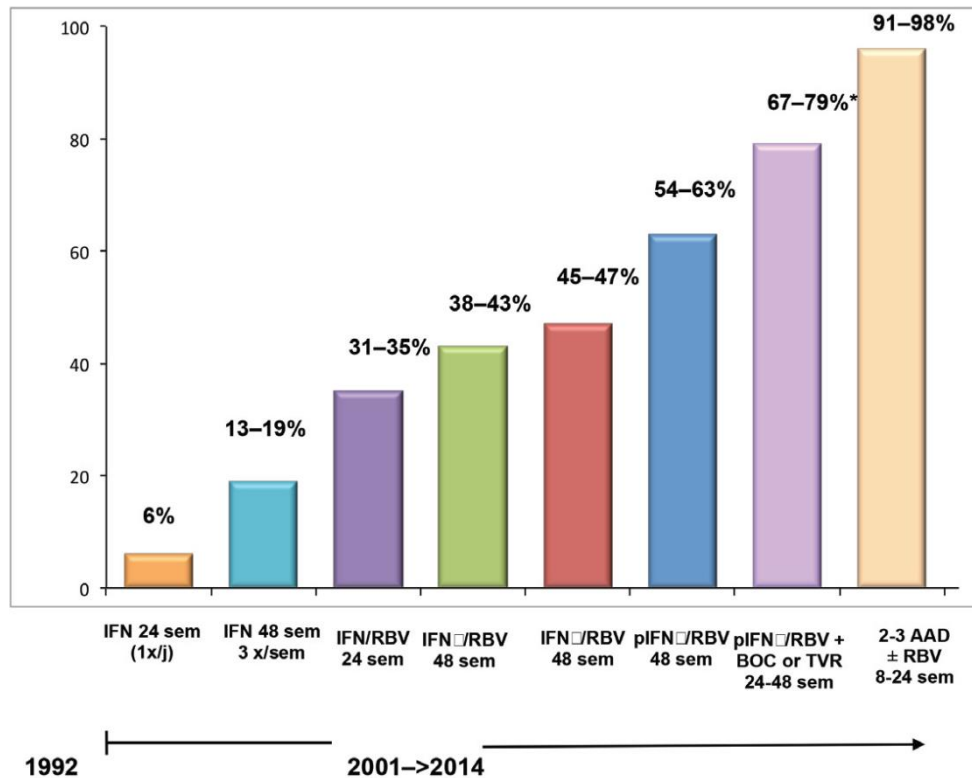


Figure 7 - Evolution des traitements disponibles et de leur efficacité respective depuis leur 1990. Abréviations : IFN: Interféron, RBV: Ribavirine, pIFN: Interféron pégylé, BOC: Bocéprévir, TVR: Télaprévir. * pour les génotypes 1 (33).

De 1989 à 2001, le traitement antiviral de l'hépatite C a reposé successivement sur (33) :

- la monothérapie avec l'interféron alpha (IFN- α) standard pendant 6 mois
- la monothérapie avec l'interféron alpha (IFN- α) standard pendant 12 mois
- la bithérapie : interféron- α + ribavirine
- l'interféron- α -pégylé (IFN- α -PEG) en monothérapie
- l'interféron- α -pégylé + ribavirine

De 2001 à 2011, l'association IFN-alpha et ribavirine pendant 24 à 48 semaines a été le traitement de première intention pour l'hépatite C chronique. Alors que l'interféron α standard en monothérapie permettait d'obtenir moins de 10% de réponse virologique soutenue, l'ajout

de ribavirine et l'augmentation du temps de traitement à 48 semaines a permis de porter le taux de RVS autour de 40%.

L'utilisation de l'interféron pégylé à partir des années 2000 puis son association avec la ribavirine a donné jusqu'à 63% de réponse virologique prolongée suivant le génotype.

La prise en charge de l'hépatite chronique C a connu ces dernières années des évolutions thérapeutiques majeures avec le développement de nouveaux antiviraux d'action directe (AAD). Cette révolution thérapeutique a débuté en 2011 avec la commercialisation de deux inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC (Bocéprévir et Télaprévir), utilisés conjointement à l'interféron et à la ribavirine chez les patients de génotype 1. Malgré une augmentation de 30 à 40 % d'efficacité par rapport à la bithérapie existante, ils ont été rapidement remplacés par de nouvelles molécules (Daclatasvir, Dasabuvir, Lédipasvir, Ombitasvir, Paritaprévir, Siméprévir et Sofosbuvir) ayant un meilleur profil d'efficacité et de tolérance. L'association de ces nouveaux AAD entre eux, a permis d'élaborer des stratégies orales sans interféron, puis sans ribavirine et d'accroître la réponse virologique tout en assurant des durées de traitement réduites.

La partie qui suit décrit en détails les différentes molécules utilisées successivement dans le traitement de l'hépatite C.

5.2. Les anciens schémas thérapeutiques

5.2.1. La bithérapie : IFN + Ribavirine

5.2.1.1. L'interféron α puis α -pégylé

Les interférons (IFN) sont des cytokines endogènes sécrétées en réponse à des infections virales ou à d'autres stimuli. Plus de 14 interférons alpha humains différents ont été identifiés (34). Ils exercent leurs activités cellulaires immunomodulatrice en se fixant à des récepteurs

spécifiques de la membrane cellulaire, ce qui déclenche une succession complexe de réactions intracellulaires avec notamment l'induction de certaines enzymes. Dans le traitement de l'hépatite C, l'IFN α a essentiellement quatre fonctions :

- Diminuer la réplication virale par l'activation des mécanismes antiviraux des hépatocytes.
- Induire un état antiviral dans les cellules non infectées permettant de prévenir l'infection et donc de diminuer sa diffusion.
- Augmenter la lyse des cellules infectées via l'augmentation de l'expression et la stimulation des acteurs de l'immunité (molécules du système majeur d'histocompatibilité de la membrane cellulaire, cellules NK (natural killer) et lymphocytes T cytotoxiques.).
- Inhiber la fibrogenèse hépatique et diminuer les lésions hépatiques de nécrose et d'inflammation.

La forme pégylée de l'IFN, résultant de la fixation covalente du polyéthylène glycol sur la molécule, a été développée pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques de la molécule. En effet la pégylation diminue la clairance rénale aboutissant à une augmentation importante de la demi-vie (multipliée par 10, passant de 4 à 40 heures), ce qui a permis de passer d'une injection d'IFN par jour à une injection par semaine.

Effets secondaires

Mal tolérés, les IFN présentaient notamment les effets indésirables suivant : syndrome pseudo-grippal très fréquent dans les heures suivant l'injection (pouvant diminuer au fil des semaines de traitement), décompensation de la cirrhose, problèmes thyroïdiens, et cytotoxicité

en association avec la ribavirine. Son utilisation était donc contre-indiquée en cas de cirrhose (35). Le tableau ci-dessous recense les effets indésirables pouvant être rencontrés (35).

Tableau 3 - Effets secondaires de l'Interféron α

Syndrome pseudo-grippal	Céphalées, asthénie (67 %), myalgie (56 %), arthralgie, courbatures, fièvre (45 %), malaise
Manifestations digestives	Anorexie, nausées*, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie*
Manifestations psychiatriques	Angoisse, difficulté de concentration, labilité émotionnelle, insomnie*, irritabilité, dépression, suicide
Manifestations respiratoires	Toux*, dyspnée d'effort*, pharyngite, sinusite
Manifestations d'auto-immunité	Dysthyroïdies auto-immunes, polyarthrite rhumatoïde, lupus, phénomène de Raynaud, sarcoïdose, thrombopénie auto-immune, anémie hémolytique auto-immune, diabète
Atteintes hépatiques	Hépatite auto-immune, insuffisance hépatique
Atteintes hématologiques	Anémie, leucopénie, thrombopénie

(*) *Effets secondaires dont la fréquence de survenue est augmentée par la prise concomitante de ribavirine, d'après McHutchison et al. (35).*

En ce qui concerne l'IFN pégylé, les effets secondaires observés sont superposables à ceux qui sont observés chez les malades traités par l'IFN non pégylé mais avec une incidence différente pour certains. C'est le cas notamment pour les frissons, la fièvre, les myalgies, l'anorexie, l'alopecie et la diminution des lignées sanguines, qui apparaissent doses dépendantes : une baisse de la dose est reliée à une diminution des effets indésirables.

Contre-indications

Le tableau suivant présente les contre-indications à l'utilisation de l'interféron.

Tableau 4 - Contre-indications de l'IFN α

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

5.2.1.2. La ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique synthétique de la guanosine. Elle possède un large spectre d'action antivirale sur les virus à ADN et ARN in vitro. In vivo en monothérapie il a été montré qu'elle diminuait de façon significative mais transitoire les ALAT, mais n'induisait pas d'effet sur la charge virale. Son action serait donc davantage immunomodulatrice qu'antivirale (36). Son association avec l'IFN a montré une nette amélioration de la réponse virologique via une synergie d'action.

Bien que son mécanisme d'action reste en partie à élucider, la ribavirine aurait les actions suivantes :

- Diminution de la réplication du génome virale en inhibant l'inosine monophosphate déshydrogénase, et en déplaçant de ce fait le stock intracellulaire de nucléotides.
- Modification du cycle cellulaire en particulier en retardant la phase S, ce qui pourrait retarder la réplication virale.
- Inhibition de l'ARN polymérase.
- Induction d'effets mutagènes sur le génome viral.

Effets secondaires

Le tableau suivant recense les effets secondaires de la ribavirine.

Tableau 5 - Effets secondaires de la ribavirine (35)

Effets secondaires non sévères	Toux, dyspnée d'effort Insomnie Prurit, éruption cutanée, Elevation de l'uricémie
Effets secondaires sévères	Anémie hémolytique +++ Tératogénicité Toxicité mitochondriale si traitement ARV concomitant

Contre-indications

Le tableau suivant présente les contre-indications à l'association interféron-ribavirine.

Tableau 6- Contre-indications de l'IFN associé à la ribavirine (35)

interféron + ribavirine :
Anémie, Hémoglobinopathie, Contraception impossible, Coronaropathie sévère, Insuffisance respiratoire, Insuffisance rénale sévère, Arthropathie goutteuse, Arthropathie goutteuse.

Données d'efficacité

Les données de réponse virologique soutenue ainsi que les durées de traitements sont rapportées dans le tableau suivant.

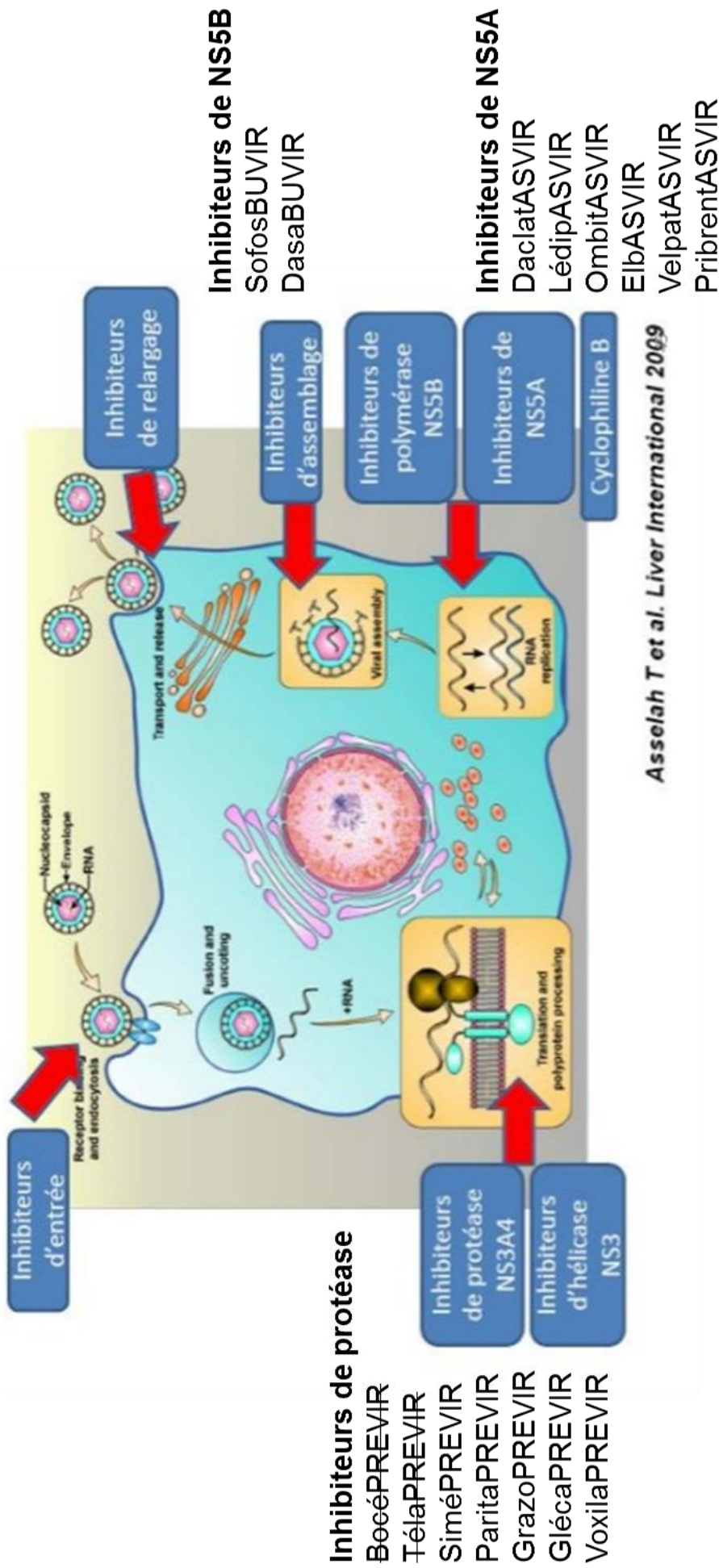
Tableau 7 - Durée de traitement et efficacité de la bithérapie (IFN+ribavirine) en fonction du génotype (29)

	RVS	Durée de traitement
Génotype 1,4	40-54%	48 semaines
Génotype 2, 3 , 5, 6 (37)	65-82% (pour le G2 uniquement)	24 semaines

5.3. Les nouveaux schémas thérapeutiques : Antiviraux à action directe

5.3.1. Généralités

La compréhension du cycle de réplication du virus et de ses acteurs spécifiques a permis de développer des traitements hautement efficaces par la recherche de cibles spécifiques pour les antiviraux. Plusieurs cibles ont été envisagées : les inhibiteurs d'entrée, les inhibiteurs de protéase NS3A4, les inhibiteurs d'hélicase NS3, les inhibiteurs de NS5A, de polymérase NS5B, les inhibiteurs d'assemblage et les inhibiteurs de relargage.



5.3.2. La 1^{ère} vague d'AAD : les Antiprotéases de 1^{ère} génération

En 2011, les premiers antiviraux à action directe apparaissent avec le télaprévir et le bocéprévir en traitement du génotype 1. Ces inhibiteurs de protéase (anti-NS3/4A) combinés avec la bithérapie IFN α -ribavirine ont permis de traiter le VHC de génotype 1 et d'augmenter le taux de réponse virologique soutenue de 30 % (39).

5.3.2.1. Bocéprévir

Le bocéprévir est un inhibiteur de la protéase NS3 du VHC. Il se lie de manière covalente mais réversible au site actif de la protéase NS3 afin d'inhiber la réplication virale dans les cellules hôtes infectées par le VHC (40).

5.3.2.2. Télaprévir

Le télaprévir est un inhibiteur de la sérine protéase NS3-4A du VHC.

Ces deux traitements ont été retirés du marché en 2015. Cette décision fait suite à un avis de la HAS notamment après l'identification de résistances, du profil de tolérance, de la toxicité notamment hématologique des deux médicaments et des modalités de traitements (41). Par ailleurs, l'apparition des nouveaux AAD présentant un meilleur profil d'efficacité et de sécurité a grandement contribué à la disparition de ces traitements dans la stratégie thérapeutique de l'hépatite C.

5.3.3. La 2^{ème} vague d'Antiviraux à action directe

La seconde vague d'antiviraux directe a débuté en 2014. Le tableau ci-dessous recense les AAD disponibles en France, leur date d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et leur date de mise à disposition dans les Pharmacies à Usages Internes (PUI), ainsi que les génotypes sur lesquels ils sont actifs. Un

délai d'un minimum 5 mois entre l'autorisation de mise sur le marché et la mise à disposition dans les PUI est observé.

Accessibles au départ uniquement en pharmacie hospitalière, certains produits sont depuis mars 2018 autorisées à être dispensées en officine tels que Sovaldi®, Harvoni®, Epclusa®, Maviret® et Vosevi® (42).

Tableau 8 - Antiviraux à action directe disponibles en France (dates d'ATU, d'AMM et de mises à disposition) et génotypes associés (43) (44) (45) (46)

Spécialités	Sofosbuvir (Sovaldi®)	Siméprevir (Olysio®)	Daclatasvir (Daklinza®)	Sofosbuvir/ Lédipasvir (Harvoni®)	Paritaprevir/ Ritonavir +Ombitasvir (Viekirax®)	Sofosbuvir/ Velpatasvir (Epcclusa®)	Grazoprevir/ Elbasvir (Zépatier®)	Glécaprévir/ Pibrentasvir (Maviret®)	Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprévir (Vosevi®)
ATU	Septembre 2013	Décembre 2013	Janvier 2014	Novembre 2014	Janvier 2015	Janvier 2016	Janvier 2015	Décembre 2016	/
AMM centralisée	16/01/14	14/05/14	22/08/14	17/11/14	15/01/15	06/07/16	22/07/16	26/07/2017	26/07/2017
Mise à disposition en France	Octobre 2014	Mai 2015	Mai 2015	Mai 2015	Juin 2015	Octobre 2016	Décembre 2016	Décembre 2017	Décembre 2017
Génotypes (AMM)	1 à 6	1 et 4	1, 3, 4	1, 3, 4, 5, 6	1 et 4	1 à 6	1 et 4	1 à 6	1 à 6

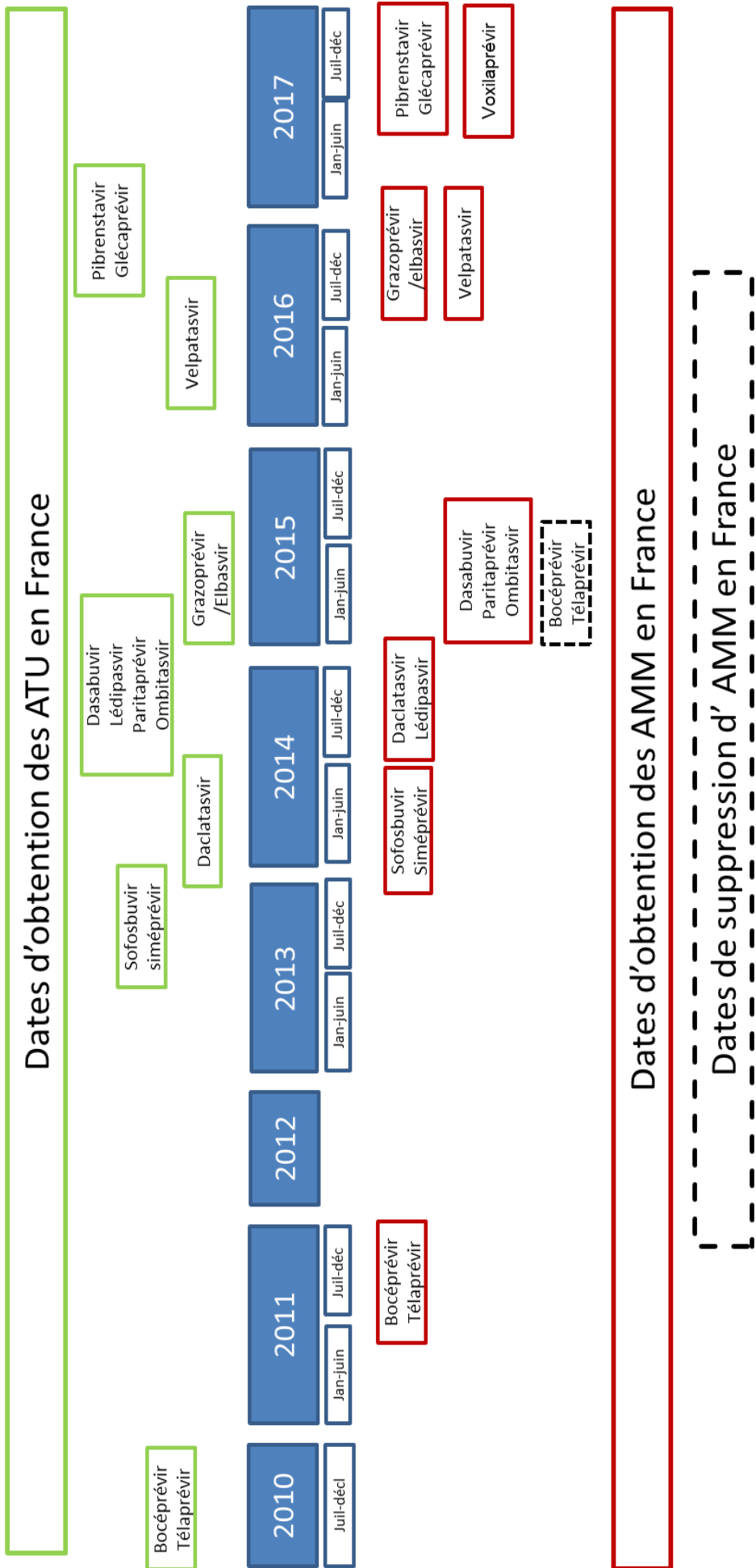


Figure 9 - Chronologie des autorisations des AAD en France (43) (46)

Les mécanismes d'action de chaque molécule sont résumés ci-dessous.

5.3.3.1. Sofosbuvir (Sovaldi®)

Le Sofosbuvir (Sovaldi®) est le 1^{er} analogue nucléosidique spécifique du virus de l'hépatite C, inhibiteur de la polymérase NS5B, ayant une action pangénotypique du VHC.

Il est administré en prise unique journalière, en association à d'autres antiviraux.

5.3.3.2. Siméprévir (Olysio®)

Le siméprévir (Olysio®) est une anti-protéase d'action directe, c'est le 3^{ème} représentant de la classe des inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A du VHC.

Contrairement aux premières molécules de cette classe (télaprévir et bocéprévir), le siméprévir est actif sur les génotypes 1 et 4. Il est administré par voie orale, en prise unique journalière, en association à d'autres antiviraux. Son utilisation n'est plus recommandée aujourd'hui.

5.3.3.3. Daclatasvir (Daklinza®)

Le daclatasvir (Daklinza®) est le 1^{er} inhibiteur de la polymérase NS5A du VHC. Il a une activité pangénotypique, bien que son activité semble moindre pour les génotypes 2 et 3.

Il est actuellement indiqué chez les patients de génotypes 1 et 4 ainsi que chez les génotypes 3 cirrhotiques et/ou en échec d'un précédent traitement. Il est administré par voie orale, en prise unique journalière, en association à d'autres antiviraux.

5.3.3.4. Sofosbuvir + lédirasvir (Harvoni®)

L'Harvoni® est une association fixe de deux antiviraux d'action directe : le sofosbuvir et le lédirasvir (analogue nucléosidique spécifique du VHC, inhibiteur du complexe de réplication NS5A).

Ayant reçu l'AMM en 2014, il est indiqué chez les patients de génotypes 1 et 4, avec ou sans ribavirine ainsi que chez ceux de génotype 3 atteints de cirrhose ou en échec d'un précédent traitement, en association avec la ribavirine. Il est administré par voie orale en une prise unique journalière.

5.3.3.5. Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (Viekirax®)+ dasabuvir (Exviera®)

Viekirax® est une association fixe de 3 molécules : un inhibiteur de la NS3/4A, le daritaprévir, un inhibiteur de la NS5A, l'ombitasvir, et un booster pharmacologique, inhibiteur du cytochrome p450, le ritonavir. Cette association est utilisée pour traiter le génotype 4 en prise unique journalière (2 comprimés le matin) en association à la ribavirine. Elle est combinée au dasabuvir (inhibiteur non nucléotidique de la NS5B) pour traiter le génotype 1, au sein de l'association Exviera®.

Cette association est indiquée chez les patients de génotypes 1, en deux prises orales journalières (2 comprimés de Viekirax® et un comprimé d'Exviera® le matin et 1 comprimé d'Exviera® le soir), avec ou sans ribavirine.

5.3.3.6. Grazoprevir + elbasvir (Zepatier®)

Zepatier® est une association fixe d'un inhibiteur de la protéase NS3A/4A : le grazoprévir, et d'un inhibiteur de la polymérase NS5A : l'elbasvir.

Ayant reçu l'AMM en juillet 2016 ils sont actifs sur les génotypes 1 et 4. Il est administré par voie orale en une prise unique journalière.

5.3.3.7. Sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®)

Disponible depuis 2016, Epclusa® est une association fixe de sofosbuvir et d'un inhibiteur de la NS5A, le velpatasvir.

Ayant une efficacité pangénotypique, son efficacité est supérieure à celle de l'association sofosbuvir + ribavirine pour le génotype 2, mais n'est pas optimale pour le génotype 3 (47).

5.3.3.8. Glécaprévir + pibrentasvir (Maviret®)

Cette nouvelle combinaison pangénotypique autorisée en 2017 est composée d'un nouvel inhibiteur de la NS5A, le seul pangénotypique : le pibrentasvir, et d'un inhibiteur de la protéase NS3A/4A : le glécaprévir.

Il est prescrit pour le traitement des hépatites chroniques et est efficace sans adjonction de ribavirine en 8 semaines pour les patients non cirrhotiques et naïfs de traitement.

5.3.3.9. Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir (Vosevi®)

Autorisée en 2017 également, cette combinaison pangénotypique ajoute à la composition de Eplusa® un nouvel inhibiteur de la protéase NS3A/4A : le voxilaprévir.

Il est recommandé dans le traitement de l'hépatite C chronique après échec d'un premier traitement par antiviraux direct, incluant notamment un inhibiteur de la NS5A, pendant 8 à 12 semaines (48) (49), en une prise par jour.

Le tableau ci-dessous recense les médicaments présentés précédemment, leur présentation et modalité d'administration.

Tableau 9 - Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C (50).

Médicaments	Présentation	Posologie
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
Simeprevir (Olysio®)	Comprimés à 150 mg	1 gélule par jour
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30, 60 ou 90 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec sofosbuvir 400 mg et ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Comprimés avec paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	Comprimés avec grazoprevir 100 mg et elbasvir 10 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	Comprimés avec sofosbuvir 400 mg et velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour
Glécaprévir + Pibrentasvir (Maviret®)	Comprimés avec glécaprévir (100 mg) et pibrentasvir (40 mg)	3 comprimés par jour en 1 prise
Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprévir (Vosevi®)	Comprimés avec Sofosbuvir (400 mg) Velpatasvir (100 mg) Voxilaprévir (100 mg)	1 comprimé par jour

5.3.3.10. Caractéristiques des molécules

Données d'efficacité

Les nouveaux AAD ont globalement une couverture génotypique large: la plupart sous bi- ou pangénotypiques. Les RVS pour l'ensemble des traitements sont comprises entre 90 et 100% selon les géotypes et l'atteinte hépatique (28).

Données de résistance aux traitements

La résistance au traitement fait intervenir la notion de barrière génétique, définie par (51) :

- Le nombre de changement nucléotidique nécessaire pour obtenir une mutation
- L'impact de cette mutation sur le niveau de sensibilité à l'antirétroviral
- L'impact de cette mutation sur la capacité répliquative virale.

L'ensemble conditionne la vitesse de sélection des variants résistants (RAV: Resistance-Associated Variants).

La barrière génétique d'un antiviral caractérise donc sa capacité à ne pas sélectionner de mutations de résistance et à rester efficace sur des virus déjà porteurs de mutations de résistance. Une barrière génétique faible se définit lorsqu'une seule mutation est nécessaire pour conférer un haut niveau de résistance à la molécule. La sélection par la molécule est donc rapide. Une barrière génétique élevée se définit lorsque plusieurs mutations successives sont nécessaires pour conférer un haut niveau de résistance.

En cas d'échec thérapeutique, avant de conclure à une résistance du traitement une analyse des causes potentielles d'échec doit être réalisée avec la recherche de (49) :

- mauvaise observance
- interactions médicamenteuses
- arrêt prématuré
- réinfection

Une fois ces causes éliminées, l'inefficacité thérapeutique peut être expliquée par l'émergence de variants résistants. Ceux-ci peuvent conduire à deux types d'échecs thérapeutiques :

- échappement virologique (remontée de la charge virale sous traitement)
- rechute (remontée de la charge virale après l'arrêt du traitement)

Le tableau ci-dessous recense plus précisément les profils de résistance des différentes molécules.

Tableau 10 - Les différents profils de barrière à la résistance en fonction des classes thérapeutiques (46)

<p>Inhibiteurs de la NS5A</p> <p>Daclatasvir, Lédipasvir, Ombitasvir, Elbasvir, Velpatasvir, Pibrentasvir</p>	<p>Barrière à la résistance faible</p>
<p>Inhibiteurs non nucléotidiques de la NS5B</p> <p>Dasabuvir</p>	
<p>Inhibiteurs de la protéase (IP)</p> <p>Siméprévir, Paritaprévir, Grazoprévir, Glécaprévir, Voxilaprévir</p>	<p>Barrière à la résistance moyenne</p>
<p>Inhibiteurs nucléotidiques de la NS5B</p> <p>Sofosbuvir</p>	<p>Barrière à la résistance forte</p>

Pour pallier l'émergence de résistance, les stratégies thérapeutiques associent des molécules ayant une forte barrière à la résistance avec des molécules ayant une moyenne ou une faible barrière à la résistance.

Données cliniques de tolérance des AAD :

Si environ 70 à 90% des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI), la majorité des EI rencontrés sont d'intensité faible à modérée. Les plus fréquemment rencontrés sont la fatigue, les céphalées, l'anémie, les insomnies, les nausées, le prurit et l'asthénie. Les IP sont contre indiqués en cas de cirrhose décompensées et le Sofosbusvir est contre indiqué

en association avec l'Amiodarone (43). Ils sont le plus souvent de grade 1 et 2 et n'entraînent que rarement un arrêt du traitement. Les effets indésirables n'impliquent pas d'adaptation de posologie ni de règle d'arrêt du traitement (50).

Profil d'interactions médicamenteuses des nouveaux AAD

Peu d'interactions médicamenteuses sont globalement retrouvées. Les interactions entre AAD et statines sont à signaler et les statines sont généralement arrêtées durant le traitement. Le fort potentiel d'interactions médicamenteuses des IP avec les inhibiteurs et les inducteurs du cytochrome P450 limite leur utilisation concomitante avec de nombreux médicaments, en particulier avec certains traitements du VIH.

Une description détaillée de ces interactions est disponible dans les Résumés des Caractéristiques des Produits et sur le site <http://www.hep-druginteractions.org>.

5.4. Recommandations et aspects réglementaires

Plusieurs sociétés savantes ont élaboré des recommandations sur les différents schémas thérapeutiques. Les plus connues sont :

- l'AFEF (Association Française de l'Etude du Foie) au niveau national.
- l'EASL (European Association for the Study of the Liver) au niveau européen.
- l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) au niveau des Etats-Unis.

5.4.1. Aspects réglementaires de l'accès au traitement et évolution

En raison du coût et du prix très élevé des AAD, les recommandations de l'EASL préconisaient en 2015 que : « Le traitement doit être envisagé pour tous les patients naïfs de traitement ou prétraités, avec une maladie hépatique chronique C, compensée ou décompensée, qui sont prêts à être traités et pour qui le traitement n'est pas contre-indiqué. Dans la mesure où l'ensemble des patients atteints d'hépatite C ne pourra accéder à un

traitement antiviral dans l'année à venir, il est nécessaire d'établir des priorités ». La priorisation de l'accès au traitement a été définie selon la gravité de la fibrose, le risque de progression vers une maladie plus évoluée, la présence de manifestations extra-hépatiques, et le risque de transmission du VHC.

Par ailleurs, les recommandations de 2015 définissaient également un groupe « hautement prioritaire », pouvant avoir accès au traitement indépendamment du stade de fibrose. Ce groupe comprenait notamment les patients co-infectés par le VIH ou le VHB ainsi que les patients à risque élevé de transmettre le VHC tel que les usagers actifs de drogue par voie IV ou les HSH à pratiques à risques élevés. En effet en ce qui concerne le VIH, la co-infection a initialement été associée à une progression plus rapide de la fibrose majorant ainsi le risque de cirrhose et de CHC. Cette évolution rapide était en partie liée à l'immunodépression induite par l'infection chronique par le VIH. De ce fait les patients co-infectés par le VIH et le VHC n'ont pas été soumis à la restriction de prescription et les traitements oraux du VHC ont été remboursés par la sécurité sociale chez l'ensemble de ces patients, quelle que soit le niveau de fibrose (52).

La restriction d'accès au traitement a évolué en 2016 en France puisque la ministre chargée de la Santé Marisol Touraine a annoncé en mai 2016 l'accès universel aux traitements et a obtenu en avril 2017 la baisse du prix des thérapies après négociations avec les laboratoires pharmaceutiques concernés (53).

5.4.2. Evolution des recommandations pour l'initiation du traitement

5.4.2.1. Recommandations 2014

Les premières recommandations ont été publiées en décembre 2014 grâce à la collaboration de l'ANRS et de l'AFEF, elles ont combiné la prise en charge des infections au virus de l'hépatite B et de l'hépatite C. Un des constats de ces recommandations est que l'incidence de

l'hépatite C aiguë augmente en particulier chez les HSH, et celle-ci est souvent associée à la co-infection par le VIH. Dans les cas des infections aiguës au VHC, les recommandations de 2014 étaient les suivantes : « En l'absence d'éradication spontanée et précoce de l'ARN du VHC après trois mois, un traitement devrait être débuté avec une combinaison d'interféron pégylé et de ribavirine, quel que soit le génotype du VHC, entre 24 et 48 semaines selon la réponse virale après 4 semaines de traitement. L'association de l'interféron pégylé -ribavirine entraîne une réponse virale soutenue dans près de 80% des cas » (54).

5.4.2.2. Recommandations 2016

Les recommandations de février 2016 de l'Association Française pour l'étude du Foie (AFEF) préconisent le traitement de l'hépatite C chez tous les patients. Bien que l'efficacité et la tolérance des traitements sans interféron soient peu connues dans le traitement de l'infection aiguë, il est recommandé d'utiliser les mêmes combinaisons que l'infection virale C chronique aux vues des résultats obtenus. L'AFEF recommande la réalisation d'études pour évaluer la stratégie thérapeutique optimale (28).

En cas d'hépatite C aiguë de génotype 1, les schémas thérapeutiques recommandés, associés à une sensibilisation à la réduction du risque de contamination, sont :

- sofosbuvir + lédipasvir (Harvoni®) pendant 8 semaines, ou
- sofosbuvir + siméprevir pendant 12 semaines.

5.4.2.3. Recommandations 2017

Ce sont les mêmes recommandations qu'en 2016 avec davantage de précision sur le traitement des différents génotypes (50) :

- En cas d'hépatite C aiguë de génotype 1 & 4, le schéma thérapeutique suivant est recommandé : sofosbuvir + lédipasvir (Harvoni®) pendant 8 semaines.

- En cas d'hépatite C aiguë de génotype non 1 & 4, le schéma thérapeutique suivant est recommandé : sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®) pendant 12 semaines.

Si les recommandations de 2017 indiquent que la détermination du génotype du VHC (et de ses sous-types) est indispensable avant initiation d'un traitement, les recommandations de 2018 n'obligent plus la détermination du génotype en raison de l'utilisation en priorité de combinaisons pangénotypiques (cf partie 5.4.2.4). Le tableau des recommandations de 2017 est disponible en annexe 1.

5.4.2.4. Recommandations 2018

Les dernières recommandations datent de mars 2018, dans le cas d'une infection aiguë au VHC sont les suivantes (49):

*« Dans le cadre d'une stratégie d'élimination du VHC en France avant 2025, il est nécessaire que toute hépatite aiguë virale C soit traitée **dans les plus brefs délais, sans attendre une éventuelle guérison virologique spontanée**, pour diminuer le risque de contamination de l'entourage. En effet, les hépatites aiguës virales C sont diagnostiquées la plupart du temps chez des sujets à risque de transmission du VHC (usagers de drogues, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes).*

*Pour traiter l'hépatite aiguë virale C, les mêmes schémas thérapeutiques que ceux utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique virale C doivent être utilisés en privilégiant les **combinaisons pangénotypiques à savoir :***

- *Epclusa® (Sofosbuvir + Velpatasvir) pendant 12 semaines*
- *Maviret® (Glécaprevir + Pibrentasvir) pendant 8 semaines*

L'éducation thérapeutique doit être associée à la prise en charge des hépatites aiguës virales C. Il est important que le patient connaisse les modes de transmission de l'infection par le

VHC et prenne conscience des moyens à mettre en œuvre pour réduire les risques d'une nouvelle contamination ».

5.5. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire : initiation et évolution

En France, des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) d'hépatologie ont été mises en place par les instructions du 28 décembre 2014 et 30 avril 2015. Ces RCP ont été initiées pour garantir des stratégies thérapeutiques optimales, personnalisées à chaque patient, en suivant d'une part les recommandations proposées par l'AFEF et d'autre part en tenant compte des indications remboursées par l'assurance maladie.

Une RCP est une réunion formalisée se tenant environ une fois par mois (minimum), elle doit comprendre (28) :

- Un coordonnateur : Son rôle est d'établir la liste des patients dont le dossier doit être analysé à la prochaine réunion, d'en avertir les professionnels membres « permanents » de la RCP ainsi que le médecin référent des patients, et de convoquer le cas échéant des représentants de disciplines utiles pour les discussions envisagées,
- Un secrétariat,
- Une traçabilité des décisions et de la réunion (cf Annexe 2).

Par ailleurs une RCP hépatite doit être composée au minimum d'un médecin hépatologue, d'un virologue, d'un pharmacien et d'un professionnel de santé en charge de l'éducation thérapeutique.

Obligatoires en 2014 pour initier un traitement par AAD, les recommandations sur les RCP ont évolué avec la simplification des stratégies thérapeutiques et l'élargissement de l'accès au traitement (28). Les recommandations de 2016 suppriment le caractère obligatoire des RCP et les limitent aux cas complexes d'échec ou de pathologies associées.

5.6. Suivi de la pathologie et initiation de traitement

5.6.1.1. Quand traiter une hépatite C aiguë ?

Ceci a été décrit dans la partie précédente. Les recommandations au sujet de l'initiation du traitement ont évolué et sont passées d'un délai minimum de mise sous traitement de trois mois en 2014 (délai permettant d'évaluer une potentielle guérison spontanée) à une initiation immédiate en 2018.

5.6.1.2. Suivi pendant traitement

Une consultation médicale ou d'éducation thérapeutique toutes les 4 semaines permet de s'assurer de la bonne observance au traitement et d'évaluer les potentiels effets indésirables et interactions médicamenteuses. Les tests biologiques à réaliser sont les suivants : hémogramme, créatininémie, clairance à la créatinine et transaminase (ALT). Le traitement doit être arrêté si une augmentation des transaminases supérieure à 10 fois la normale est observée.

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique ne doit pas être basée sur la mesure répétée de la charge virale (CV) car son évolution n'est pas prédictive de la réponse au traitement. De ce fait les l'AFEF ne recommande qu'une évaluation de la CV qu'à l'initiation et 12 semaines après l'arrêt du traitement (28). Cependant dans la pratique une ou plusieurs CV sont généralement réalisées durant le suivi pour évaluer l'observance, augmenter la motivation du patient et évaluer le risque de réinfection.

5.6.1.3. Suivi après traitement :

L'évaluation de la charge virale à 12 semaines puis 48 semaines après traitement permet de confirmer la guérison virologique. En l'absence de perturbation du bilan hépatique et / ou de facteurs de risque d'exposition virale, la recherche de l'ARN viral n'est ensuite plus recommandée. Les patients cirrhotiques doivent par ailleurs faire l'objet d'un dépistage

semestriel du carcinome hépatocellulaire à vie. Les patients présentant une autre pathologie hépatique (intoxication alcoolique, stéatohépatite non-alcoolique ...) ou des facteurs de risque pour une pathologie hépatique (obésité, diabète...) doivent également faire l'objet d'une surveillance spécifique.

5.6.1.4. Cas des réinfections :

La persistance de comportements à risques, tels que l'usage de drogues ou les comportements sexuels à risque, expose au risque de réinfection avec une incidence estimée entre 1% et 5% par an (50).

Pradat et al. ont observé à partir des données de la cohorte française de patients infectés par le VIH Dat'AIDS (15 centres de traitement du VIH, recensant environ 25 % des patients traités par le VIH en France) un taux d'incidence de 2.14 % de réinfections chez des patients traités et guéris d'une hépatite C antérieure (HSH: 1.50%, autres: 0.6%) (55). Ces pourcentages montrent le caractère indispensable de la politique de réduction des risques et de l'importance d'un suivi et d'un traitement précoce pour limiter la diffusion dans cette population à risque.

6. Cas particuliers des patients co-infectés VIH-VHC et de la prophylaxie préexposition du VIH (PrEP)

6.1. Co-infection VIH-VHC

6.1.1. *Epidémiologie de la co-infection VIH – VHC*

En raison de voies de transmission communes, l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est fréquente chez les patients infectés par le VIH et représente 16 à 18% de la population française infectée par le VIH. Au niveau mondial une méta-analyse publiée en 2016 dans le Lancet recense, parmi la population VIH, un taux de co-infection de 6,2% (2,4 % de

co-infection chez les hétérosexuels et les femmes enceintes, 6,4% chez les HSH et 82,4% chez les injecteurs de drogues).

En France, la séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH a diminué ces vingt dernières années et se situe actuellement à 15.2 (1). Cette diminution de la prévalence de la co-infection s'explique en partie par la mise à disposition des traitements anti-VHC et des mesures de préventions mises en place. Les usagers de drogues principalement touchés par la co-infection dans les années 90 représentent aujourd'hui 54 à 63% des personnes co-infectées VIH-VHC contre plus de 75% avant 2006. En revanche, de nouveaux cas de co-infection émergent dans la population HSH. Les homosexuels masculins représentent 13 à 23% aujourd'hui contre moins de 7% avant 2006 des patients co-infectés (8). Le taux d'incidence a augmenté de 0,35% à 0,69% par année entre 2012 et 2015 dans cette population contre 0,08% par année chez les autres patients (1).

6.1.2. Recommandation chez les co-infectés VIH- VHC

La co-infection par le VIH a des conséquences défavorables sur l'histoire naturelle du VHC. Tout d'abord, en raison d'une activité immunitaire permanente chez les patients co-infectés, il semblerait que la réplication du VHC soit plus élevée dans cette population. De plus, les chances de guérison spontanée de l'hépatite C aiguë chez les patients VIH seraient plus faibles qu'en l'absence d'infection par le VIH, de 11 à 32% (56). Par ailleurs la co-infection VIH-VHC est responsable d'un risque plus élevé de fibrose hépatique. De ce fait ces patients co-infectés n'ont pas été soumis à la restriction d'accès au traitement.

Le taux de RVS étant similaire chez les patients co-infectés et chez les mono infectés, la différence entre ces deux profils réside dans les interactions potentielles entre les AAD et les Antirétroviraux (ARV), qui pourraient augmenter le risque d'hépatotoxicité des ARV (57). Les schémas thérapeutiques recommandés sont les même que la population mono-infectée

VHC mais en privilégiant les schémas présentant le minimum d'interactions. Le tableau en annexe 3 résume les interactions entre AAD et ARV.

Les recommandations préconisent de faire un dépistage annuel du VHC chez tous les HSH infectés par le VIH (9) (57).

6.2. La prophylaxie Préexposition du VIH : la PrEP

Le traitement de prophylaxie préexposition du VIH appelé la PrEP est un traitement antirétroviral destiné aux personnes à risque élevé de contracter le VIH. Le traitement est le Truvada®, une combinaison de deux molécules : l'Emtricitabine (200 mg) et le Ténofovir disoproxil fumarate (245mg) bénéficiant d'une AMM pour le traitement du VIH depuis 2005.

Ce traitement a fait l'objet d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans l'indication de prophylaxie préexposition du VIH depuis janvier 2016, puis d'une extension d'AMM en aout 2016 et d'une commercialisation dans cette indication à partir de mars 2017. Le rapport de l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) publié en février 2017 donne pour l'année 2016 les chiffres suivants : 2772 patients avaient à cette date initié ce traitement, avec une majorité de patients en Ile de France (56,1%) puis en Auvergne Rhône-Alpes (11,2%) et en région PACA (10,6%). L'analyse des données a montré que la population était principalement masculine (98,1 %) avec une moyenne d'âge de 37,2 ans (2/3 avaient entre 30 et 50 ans) (59)(60).

Si la posologie de Truvada® conseillée est d'un comprimé par jour, un deuxième schéma de prise en discontinu, dite à la demande, est possible comprenant deux comprimés de Truvada® pris entre 24h et 2h précédant l'acte sexuel, puis un comprimé 24h et un autre 48h après la prise précédant la relation sexuelle (59).

L'essai thérapeutique IperGay mené en France et au Canada évaluant l'efficacité du Truvada® à la demande de 2014 à 2016 a montré une diminution du risque de contracter le VIH de 86% (61).

L'initiation du traitement prophylactique peut être réalisée en milieu hospitalier ou dans un CeGGID (Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic). Elle requiert un suivi particulier des sujets traités visant à s'assurer de la bonne observance, de l'efficacité et de la tolérance de Truvada®. Le processus d'initiation est effectué via une consultation de pré-initiation, une consultation avec initiation du traitement et une consultation un mois plus tard, ceci dans le but d'assurer une éducation thérapeutique spécifique puis de s'assurer de la bonne observance. Ensuite la surveillance est axée sur le dépistage du VIH, la mesure de la créatinine pour évaluer la tolérance au traitement, le dépistage et le traitement des infections sexuellement transmissibles (IST) (syphilis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia Trachomatis, virus de l'hépatite A, virus de l'hépatite B et virus de l'hépatite C) et de l'éducation thérapeutique des patients tout en insistant sur le fait que le Truvada® n'est actif que sur la prévention du VIH et non dans la prévention des autres IST.

Les recommandations préconisent de faire un dépistage du VHC tous les 3 à 6 mois pour les patients PrEPeurs (9)(57).

MATERIEL & METHODES

La population étudiée constitue l'ensemble des patients hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) pour lesquels une hépatite C aigüe a été diagnostiquée entre janvier 2014 et décembre 2017 aux Hospices Civils de Lyon. Les patients intégrés dans l'étude ont été d'une part les patients vus en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'hépatologie à l'hôpital de la Croix Rousse. D'autre part une interrogation de la base de données pour les cas de guérison spontanée a été réalisée (cas non présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire). Cette base de données contient 94% des patients infectés par le VIH et 100% des patients sous PrEP du département du Rhône.

La collecte des données a été réalisée rétrospectivement à partir du dossier médical informatisé Nadis®, logiciel de référence pour la prise en charge des patients infectés par le VIH et les virus des hépatites. Les données collectées sont l'âge, le statut VIH positif (+) ou négatif (-) et les antécédents d'IST dans les six mois. Pour les patients infectés par le VIH, les données collectées sont les suivantes : le stade CDC (Centers for Diseases Control), le taux de Lymphocytes CD4, la charge virale, le traitement Antirétroviral (ARV), les facteurs de risques de l'hépatite C (toxicomanie IV et nasal, fist, sexe de groupe). Concernant l'infection par le VHC, le génotype du virus a été collecté, le profil de l'infection (1^{ère} infection ou réinfection), ainsi que les dates de contagiosité et de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP). Enfin les traitements ont été identifiés ainsi que leur durée, la date d'indéteçtabilité et le statut de réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS 12).

Le diagnostic d'hépatite C a été porté soit devant une symptomatologie d'hépatite aiguë (élévation des transaminases), soit dans le cadre du dépistage de routine de l'hépatite C chez des patients à risque, soit par l'identification par le laboratoire de virologie de nouvelles

infections VHC. Les recommandations françaises préconisent en effet un dépistage sérologique systématique annuel de l'hépatite C chez les patients HSH infectés par le VIH, un dépistage tous les 3 ou 6 mois chez les HSH sous PrEP et le dépistage des réinfections par la recherche d'ARN circulant tous les 3 à 6 mois chez les patients guéris d'une précédente infection (8) (58).

L'infection par le VHC est définie comme une sérologie positive pour le VHC et/ou un ARN-VHC détectable dans le sérum. L'infection est considérée aiguë si l'intervalle de temps entre la sérologie négative et la sérologie positive (ou ARN du VHC détectable) est inférieur à un an.

Le statut vis-à-vis du VHC de chaque patient après diagnostic de l'infection est défini comme : guérison spontanée, patient naïf de traitement, patient en cours de traitement, réponse virologique soutenue (RVS12), patient en échec de traitement. La guérison spontanée est définie par la négativité confirmée de la détection de l'ARN du VHC chez un patient présentant des anticorps anti-VHC positifs et en l'absence d'un traitement spécifique. La RVS12 est définie par l'absence de détection de l'ARN du VHC 12 semaines après la fin du traitement. L'échec thérapeutique est défini par la détection de l'ARN du VHC à la fin du traitement ou sa re-positivation après l'arrêt du traitement. Enfin la réinfection est définie par la re-positivation de l'ARN du VHC après RVS12 ou guérison spontanée, ou par la mise en évidence d'une infection par un génotype différent du premier.

Les taux d'incidence ont été calculés par année civile chez les patients dont la sérologie du VHC était négative antérieurement et avec au moins une sérologie postérieure. Le taux de réinfection a été déterminé par année civile chez les patients guéris d'une infection antérieure. Les schémas thérapeutiques (molécules, durée) utilisés ont également été évalués par années calendaires.

Les délais diagnostic - RCP, diagnostic - initiation du traitement et diagnostic - date d'indéteçtabilité (premier dosage de l'ARN-VHC <15 UI/mL) ont ensuite été calculés.

Le logiciel Nadis® bénéficie d'une autorisation CNIL. Tous les patients inclus dans cette étude ont donné leur consentement écrit pour permettre l'utilisation de leurs données cliniques personnelles. Cette étude est une étude sur données, ne rentrant pas dans le cadre de la loi Jardé. Elle a fait l'objet d'un avis favorable du Comité d'Ethique des Hospices Civils de Lyon le 21 novembre 2017.

RESULTATS

1. Description de la population

1.1. Données démographiques et épidémiologiques

Au total 108 hépatites C aiguës sont observées de 2014 à 2017 chez 96 patients HSH (80 premières infections et 28 réinfections). Quarante-deux cas sont observés chez des patients infectés par le VIH (VIH+), 26 chez des patients non infectés par le VIH (VIH-), dont 15 cas chez des patients traités par la prophylaxie Préexposition du VIH (PrEP).

Les figures 10 et 11 présentent les patients retrouvés dans la base de données. Ils sont dissociés du fait de leur statut VIH positif ou négatif. Les nombres d'infections et de réinfections sont représentés, les réinfections marquées d'un astérisque (*) sont les réinfections retrouvées chez des patients ayant eu leur première infection durant la période de l'étude.

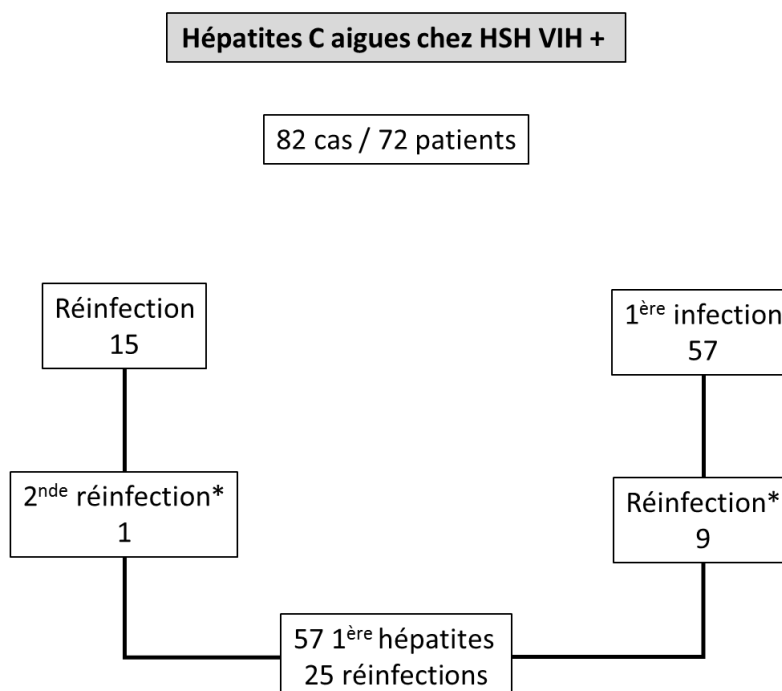


Figure 10 - Hépatites C aiguës retrouvées chez les HSH infectés par le VIH

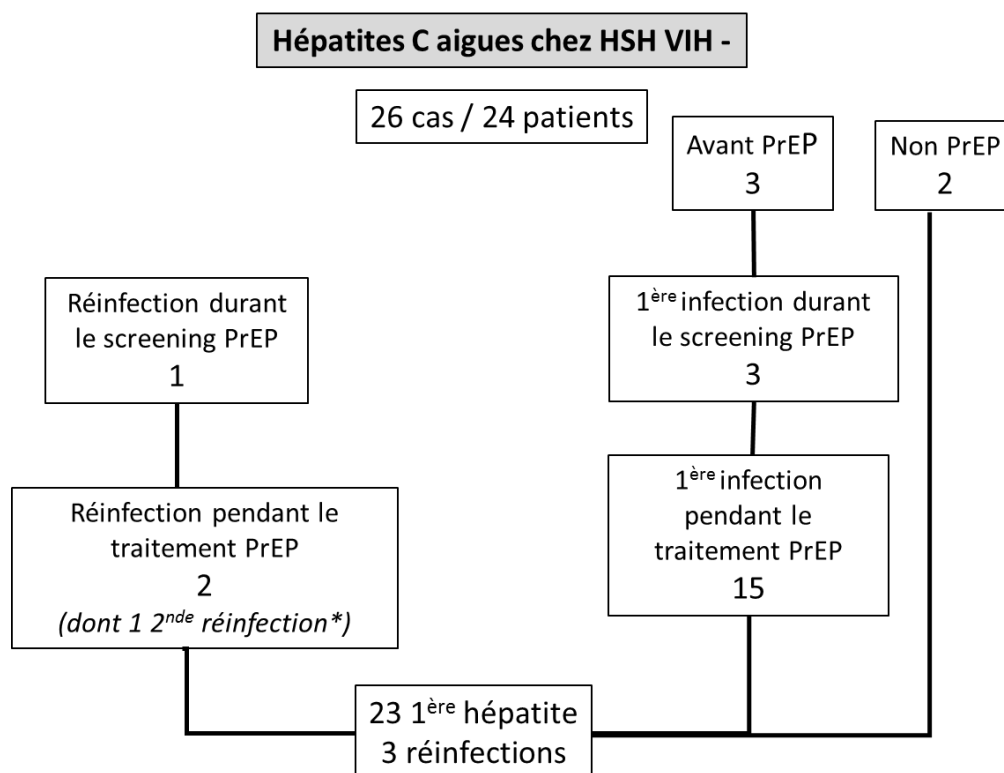


Figure 11 - Hépatites C aiguës retrouvées chez les HSH non infectés par le VIH

Les données démographiques des patients et les caractéristiques des hépatites sont présentées dans les tableaux suivants. Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages. Les variables quantitatives sont présentées en médiane et écart interquartile (IQR : Interquartile Range). Les données des deux populations ont été comparées statistiquement par le test de Fisher, en ce qui concerne les proportions, et par le test t de Student pour les comparaisons de moyennes. Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

Tableau 11 - Caractéristiques de la population

	Patients VIH + (n=72)	Patients VIH - (n=24)	p	Total (n=96)
Age (median [IQR])	46.7 (39.5-52.4)	37.4 (31.6-45.7)	0.03	44.8 (36.1-51.5)
CDC (n (%))				
A	48 (66.7%)			
B	11 (15.3%)			
C	13 (18.1%)			
Traitement Antirétroviral (n (%))	71 (98.6%)			
Nombre de cellules CD4 (médian [IQR])	641 (492-758)			
ARN VIH <50 copies/mL (n (%))	69 (95.8%)			
PrEP (n (%))				
Traitement PrEP		16 (66.7%)		
Screening PrEP		3 (12.5%)		
Non		5 (20.8%)		
STI en cours (n (%))	46 (63.9%)	23 (95.8%)	0.002	69 (71.9%)
Chemsex (n (%))				
Drogue IV (slam)	19 (26.4%)	13 (54.2%)	0.02	32 (33.3%)
Drogue nasale (sniff)	16 (22.2%)	17 (70.8%)	<0.001	33 (34.4%)
IV ou nasale	29 (40.3%)	23 (95.8%)	<0.001	52 (54.2%)
Hardsex (n (%))				
Sex party	47 (65.3%)	19 (79.2%)	0.3	66 (68.8%)
Fist	11 (15.3%)	12 (50.0%)	0.002	23 (24.0%)
Sex party ou fist	48 (66.7%)	19 (79.2%)	0.3	67 (69.8%)
Chemsex ou hardsex (n (%))	57 (79.2%)	23 (95.8%)	0.06	80 (83.3%)

Tableau 12 - Caractéristiques des hépatites C aiguës

	Hépatites aiguës Patients VIH + (n=82)	Hépatites aiguës Patients VIH - (n=26)	Total (n=108)
1ère infection (n (%))	57 (69.5%)	23 (88.5%)	80 (74.1%)
Réinfection (n (%))	25 (30.5%)	3 (11.5%)	28 (25.9%)
Réinfection ≤ 12 months (n (%))	10 (12.2%)	1 (3.8%)	11 (10.2%)
Génotype VHC (n (%))			
1a	42 (51.2%)	17 (65.4%)	59 (54.6%)
3a	6 (7.3%)	2 (7.7%)	8 (7.4%)
4d	29 (35.4%)	5 (19.2%)	34 (31.5%)
Inconnu	5 (6.1%)	2 (7.7%)	7 (6.5%)
Guérison spontanée (n (%))	7 (8.5%)	2 (7.7%)	9 (8.3%)
Année de l'infection (n)			
2014	18	2	20
2015	17	1	18
2016	25	5	30
2017	22	18	40

Les données regroupées dans ces deux tableaux seront détaillées dans la suite de l'exposé.

La figure 12 présente sous forme de graphique les patients retrouvés dans notre base de données en fonction de leur statut VIH (+ ou -). Elle montre une multiplication par deux du nombre de cas d'hépatite C aigües (20 cas en 2014 à 40 cas en 2017). Par ailleurs, alors que le nombre de cas observés chez des patients infectés par le VIH apparait relativement stable (entre 17 et 24 patients par an), le nombre de cas chez des patients non-infectés par le VIH passe de 2 cas en 2014 à 18 cas en 2017.

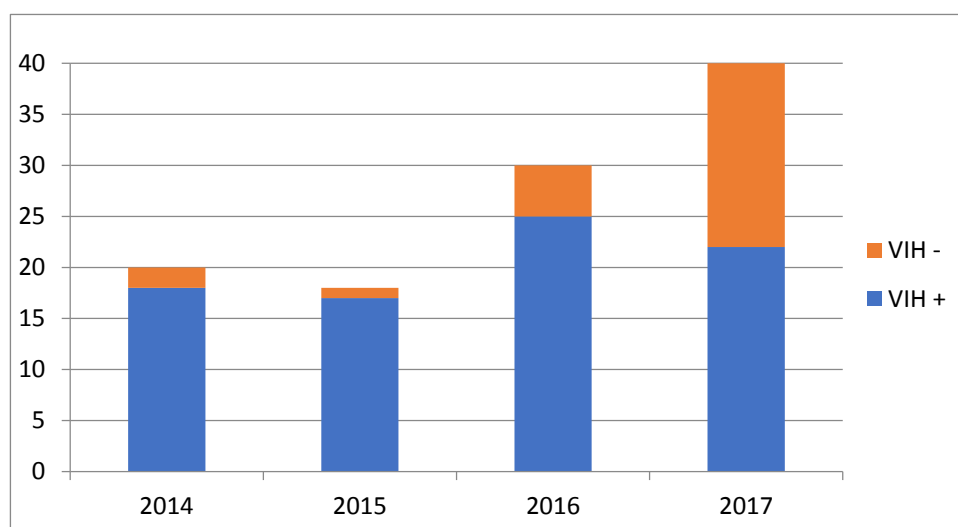


Figure 12 - Hépatites C aigües retrouvées entre 2014 et 2017 chez les patients HSH VIH + et - aux HCL

1.1.1 Infections et réinfections

La figure 13 présente l'évolution du nombre d'infections et de réinfections par année en fonction de la population. Au total 25 cas de réinfections sont observés chez des patients infectés par le VIH et 3 cas chez des patients non-infectés par le VIH. Sur les 28 réinfections, 11 cas présentent leur 1^{ère} infection durant la période de l'étude (10 patients VIH + et 1 patient VIH -). Ces 11 réinfections sont essentiellement constatées en 2017 (9) avec 7 cas de 1^{ère} réinfection et 2 cas de 2^{ème} réinfection.

Le délai moyen de réinfection (délais entre la date de guérison de la 1ère infection et date de début de contagiosité de la nouvelle infection) est de 32,2 mois [2,1 mois – 108,7 mois].

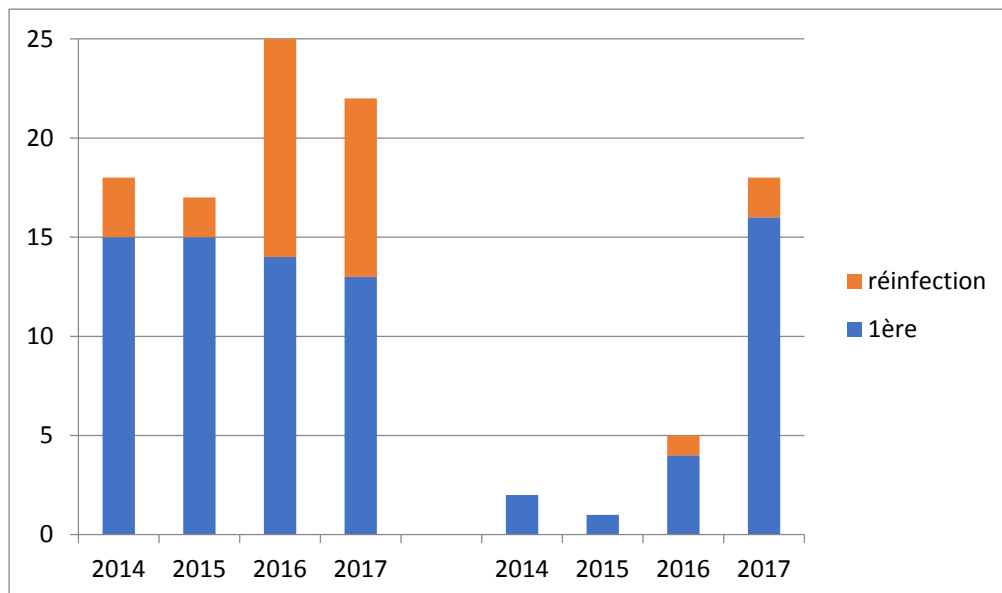


Figure 13 - Infections et réinfections retrouvées suivant le profil VIH+ et VIH - en fonction des années

1.1.2 Taux d'Incidence

Les patients infectés par le VIH (VIH+) et non-infectés par le VIH (VIH-) sous PrEP (depuis 2016) faisant l'objet d'un suivi sérologique régulier, le taux d'incidence dans ces deux populations a pu être évalué. L'évolution de ces taux d'incidence est représentée dans la figure 14 ci-dessous.

Concernant les patients infectés par le VIH, le taux d'incidence globale (en tenant compte des infections et des réinfections) varie de 1.1/100 patient-années (PA) en 2014 à 2.4/100 PA en 2017. Pour les patients sous PrEP, l'incidence (infection+ réinfection) varie de 0/100 PA en 2014 à 0.3/100 PA en 2016 puis 3.4/100 PA en 2017.

Par ailleurs l'incidence de la réinfection est supérieure à l'incidence de la 1^{ère} infection (4,8/100 PA à 11,8/100 PA chez les coinfectés VIH en 2014 et 2017 pour les réinfections alors qu'elles varient de 1,0/100 PA à 1,5/100 PA pour les premières infections).

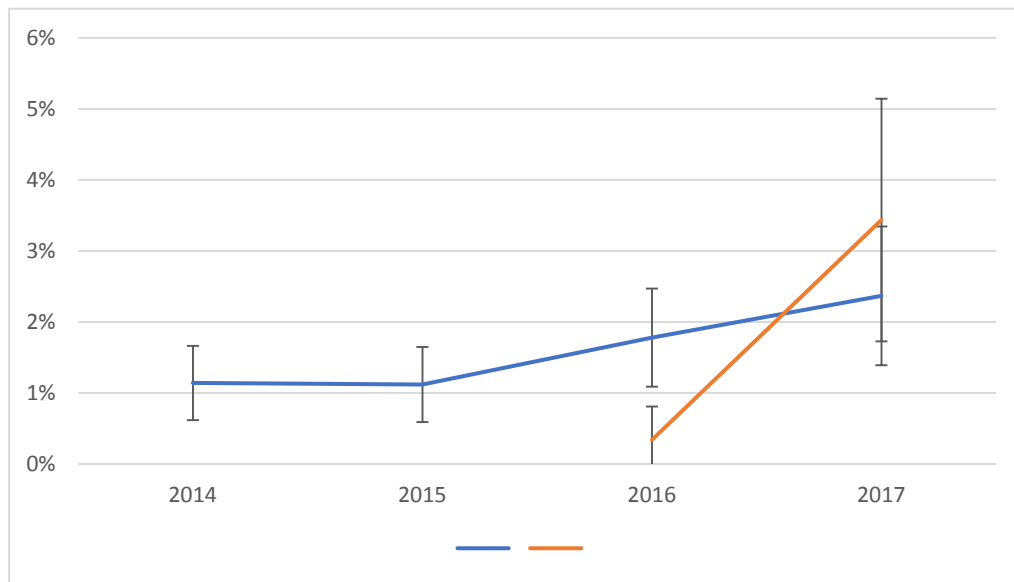


Figure 14 - Incidence de l'hépatite C aiguë (infection et réinfection) entre 2014 et 2017 dans les populations VIH + et PreEPs

1.1.3 Cas particulier des patients infectés par le VIH (VIH +)

Les patients VIH+ sont tous traités par traitement antirétroviral excepté un patient en 2017. La majorité des patients sont au stade A de la classification CDC (Centers for disease control) donc asymptomatiques.

1.1.4 Cas particulier des patients non infectés par le VIH (VIH-)

La population non infectée par le VIH apparaît significativement plus jeune que la population VIH + (37.4 ans vs 46.7 ; p=0.03). Comme le montre la figure 15 cette population compte 4 types de profils : les patients sous PrEP (17 cas donc 65,4%), les patients suivant le processus

de sélection pour avoir accès au traitement prophylactique (screen) (4 patients), les patients anciennement dans le programme PrEP (3 patients) et les patients non traités (2 patients).

Un patient a été infecté trois fois par le virus, la première fois il était non PrEPeur, la deuxième fois en sélection pour le traitement et la troisième fois il suivait le traitement prophylactique.

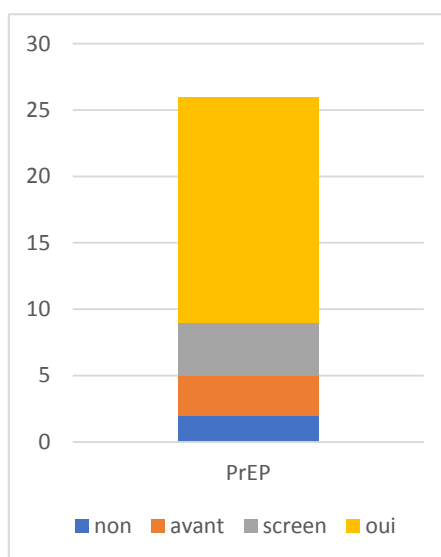


Figure 15 – Profil de patient par rapport au traitement de prophylaxie du VIH

1.2. Facteurs de risques du VHC

Les facteurs de risques recensés sont les suivants : usage de drogues intraveineuses en contexte sexuel («slam»), usages de drogues nasales («sniff»), usage de «slam» ou de «sniff» («chemsex»), relations sexuelles en groupe («sex party»), pratique du fist («fist»), usage des deux facteurs précédents («hardsex» ou «pratiques sexuelles agressives»), pratique combinée du «chemsex» et de «hardsex» et diagnostic d'infection sexuelle (infections bactériennes à Chlamydia, Gonocoque et syphilis) dans les 6 mois précédant le diagnostic de l'hépatite C («IST»). Les termes «chemsex» et «fist» n'ont pas de traduction en français, ils seront utilisés en anglais dans la suite de la rédaction. Le nombre de facteurs de risque par patient a été évalué pour chaque cas d'hépatites et non par patients car il a été

observé des variations du nombre de facteurs de risque entre la 1^{ère} hépatite et la 2^{ème} ou 3^{ème} hépatite. Pour des soucis de simplicité et compréhension dans la lecture, nous parlerons en revanche de patients pour parler des cas d'hépatites, nous parlerons donc des 108 hépatites /patients.

La Figure 16 ci-dessous représente le pourcentage de patient présentant chaque facteur de risque toutes années confondues. 72% des patients participent à des sex-party, 70 % présentent des IST et on n'identifie pas de facteurs de risques chez 14 des patients.

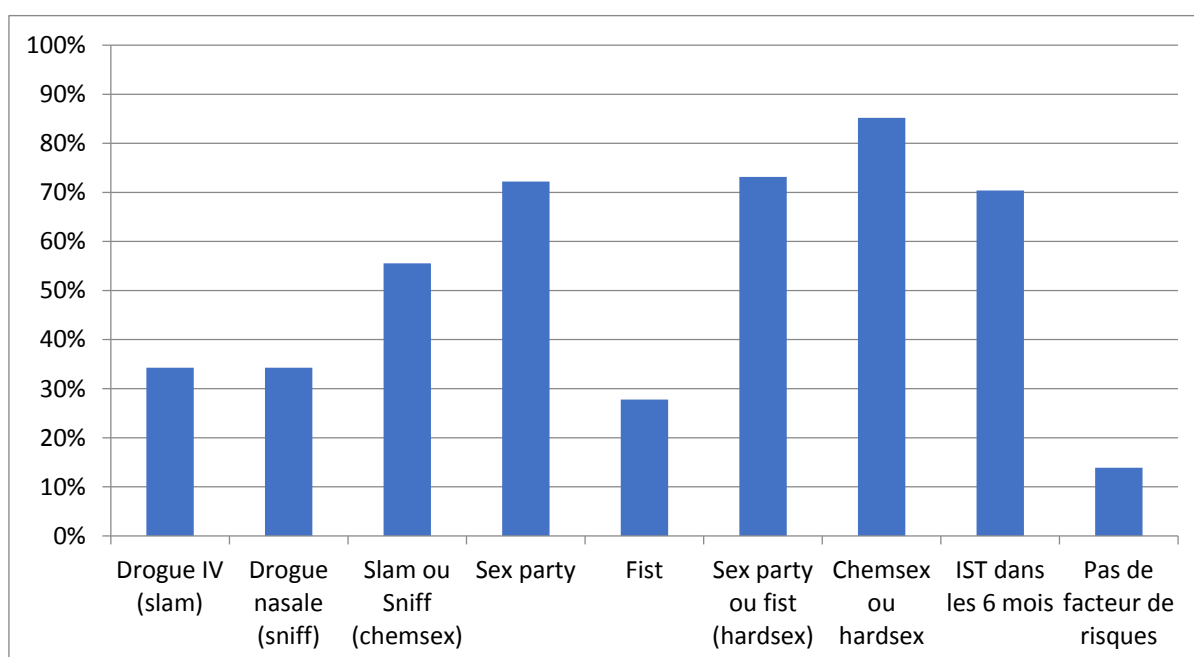


Figure 16 - Proportion de patients présentant les facteurs de risques : utilisation de drogues IV ou nasales, usage de pratiques sexuelles agressives (fist et/ou sex party), présence d'IST, ou sans facteurs de risque.

Le nombre de facteurs de risque par patient a également été évalué, ainsi que l'évolution de ce nombre au cours des années dans les figures ci-dessous. Pour cela les facteurs de risques « chemsex » (usage de drogue intraveineuse ou nasale dans un contexte sexuel) et « hardsex » (pratique du fist ou relations sexuelles en groupe) n'ont pas été comptabilisés étant donné qu'ils regroupent les facteurs de risques listés ci-dessus, 5 facteurs de risques maximum ont

donc été recensés. Il est retrouvé en moyenne, 2,4 facteurs de risque par patient avec des extrêmes allant de 0 à 5 facteurs de risques, toutes années confondues.

La figure 17 montre l'évolution du nombre moyen de facteurs de risque présentés par les patients entre 2014 et 2017, une augmentation particulièrement importante entre 2016 et 2017 est observée.

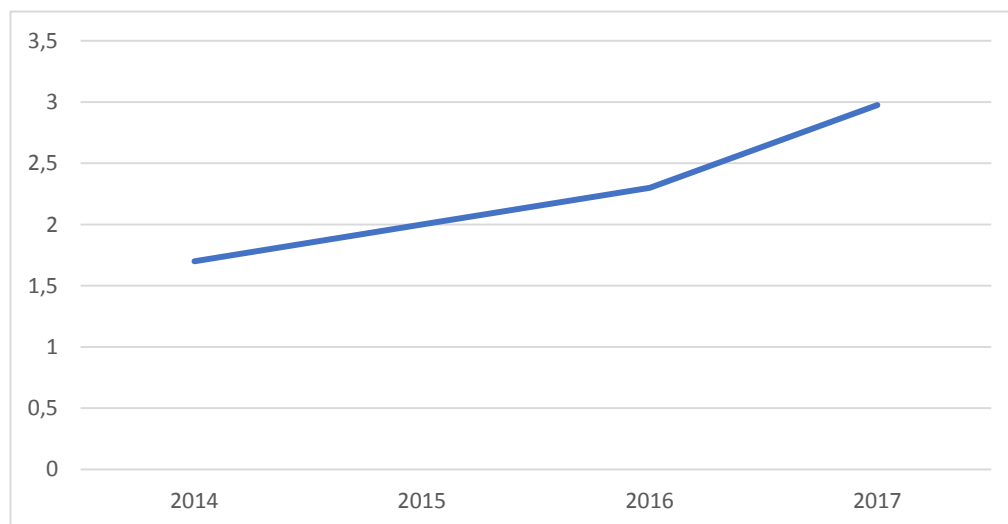


Figure 17 - Moyenne du nombre de facteurs de risque par patient en fonction des années

Cette croissance est confortée par la figure 18 qui montre l'évolution en fonction des années de la répartition par patients du nombre de facteurs de risque (de 0 à 5) ($p=0.0002$, test de tendance de Cochran-Armitage). L'année 2017 présente davantage de patients présentant 4 et 5 facteurs de risque.

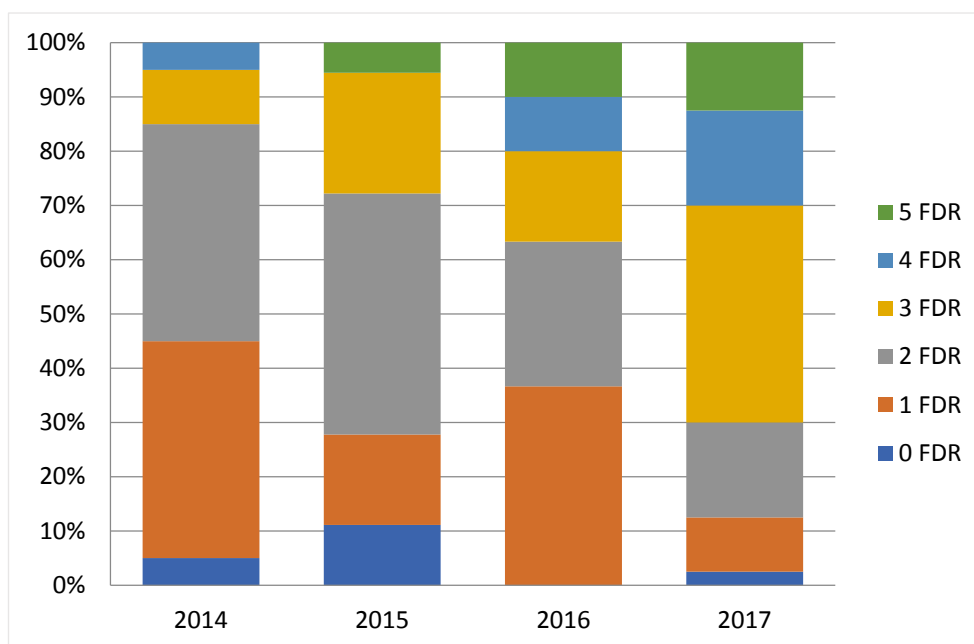


Figure 18 – Répartition du nombre de facteurs de risque par patient entre 2014 et 2017

Au total, 11 cas d'hépatites concernent des patients ayant 4 facteurs de risques (2 VIH (+) et 9 VIH (-)) et 9 cas d'hépatites concernent des patients présentant 5 facteurs de risques (3 VIH (+) et 6 VIH (-)).

Enfin, la Figure 19 montre la croissance en fonction des années du pourcentage de patients utilisant de la drogue intraveineuse, nasale ou pratiquant le fist. Le nombre de patients rapportant ces 3 facteurs de risque augmente de façon très importante au cours des années, de façon régulière pour la drogue intraveineuse et le fist et de façon spectaculaire pour la drogue nasale (20% des patients en 2016 et 60% en 2017).

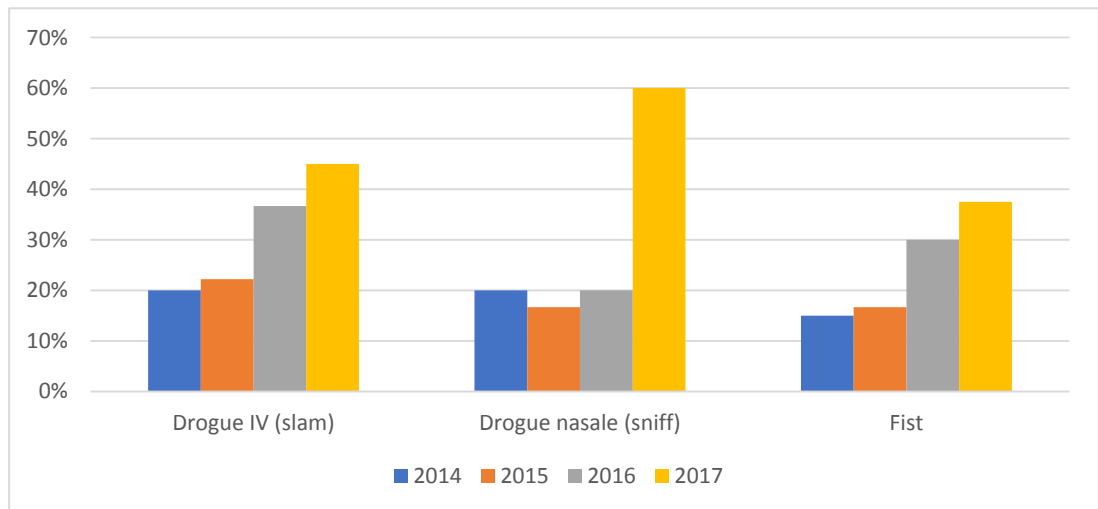


Figure 19 - Evolution de la proportion de patients ayant l'usage de drogue IV (slam), drogue nasale (sniff) et fist entre 2014 à 2017

Différence entre les patients infectés par le VIH et les patients non infectés VIH :

Les patients non infectés par le VIH utilisent plus de drogue nasale et intraveineuse ($p < 0,001$) et pratiquent plus fréquemment le fist ($p < 0,002$) que les patients infectés par le VIH.

De plus l'étude séparée des deux populations met en évidence une médiane du nombre de facteurs de risque par patient de 2 pour la population infectée par le VIH et de 4 pour la population non infectée par le VIH ($p = 0,02$).

1.3. Génotypes

Les génotypes retrouvés sont 1a (54.6%), 3a (7.4%), 4d (31.5%) et inconnus (6.5%) (correspondant à des patients pour lesquels le génome n'a pas pu être séquencé en raison d'une guérison spontanée rapide).

La figure 20 montre l'évolution des génotypes entre 2014 et 2017. Le génotype 4d initialement majoritaire est secondairement remplacé par le génotype 1a. Le génotype 3a apparaît en 2016 chez les VIH+ et en 2017 chez les VIH-.

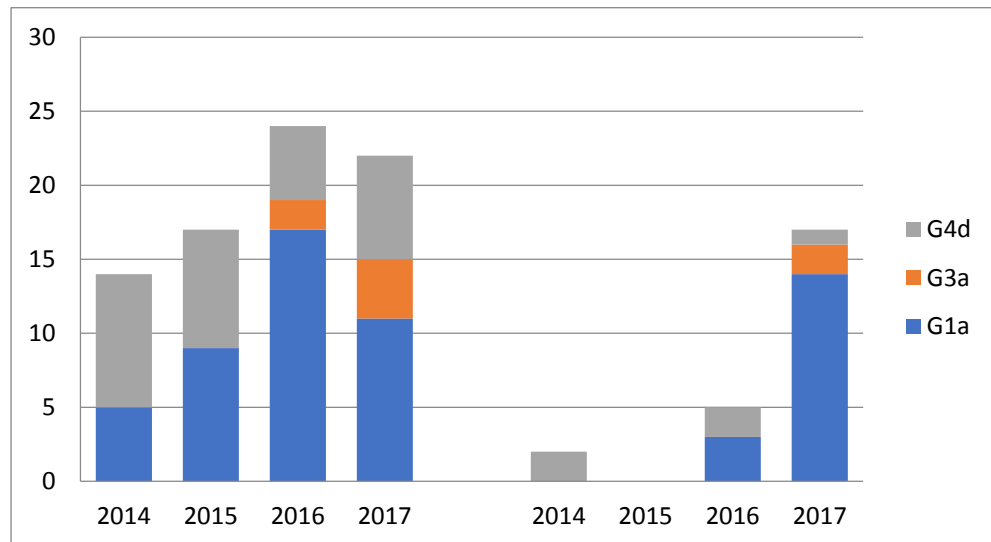


Figure 20 - Génotypes retrouvés selon les années et selon le profil VIH + (gauche) ou VIH - (droite) des patients

2. Réunions de Concertation Pluridisciplinaire

Comme vu précédemment, le traitement du VHC a nécessité une prise de décision en Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP). Cette obligation est devenue recommandation en 2016 suivant la complexité des cas.

Sur les 108 hépatites aiguës, 90 ont été vus au moins une fois en RCP. La date recensée étant la date de 1ère RCP pour chaque patient. Pour les cas restants, les causes de non soumission du dossier en RCP sont multiples : guérison spontanée donc pas de traitement prescrit (9), perdus de vue (4), pas de RCP effectuée (4), et patient décédé (1).

3. Traitements prescrits

94 hépatites sur les 108 ont été traitées. Les traitements prescrits sont les suivants : interféron pégylé associé à la Ribavirine (PEG-RBV), association interféron pégylé, ribavirine et sofosbuvir (PEG-RBV-SOF), association sofosbuvir – daclatasvir (SOF-DAC), association Exviera®+ Viekirax® (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir+dasabuvir) et ribavirine (Exviera®+ Viekirax + RBV), association Viekirax® et ribavirine (Viekirax®-RBV), Harvoni®, Epclusa®, Zepatier® et Maviret®.

Les durées de traitement sont de 32 (1), 12 (65) et 8 semaines (28). L'évolution de la durée de traitement prescrite est représentée dans la figure 21.

Excepté un patient traité pendant 32 semaines par interféron + ribavirine en 2014 tous les traitements sont des traitements oraux, initialement de 12 semaines. En 2015 apparaissent les thérapies de 8 semaines. Celle-ci est ensuite utilisée de manière croissante.

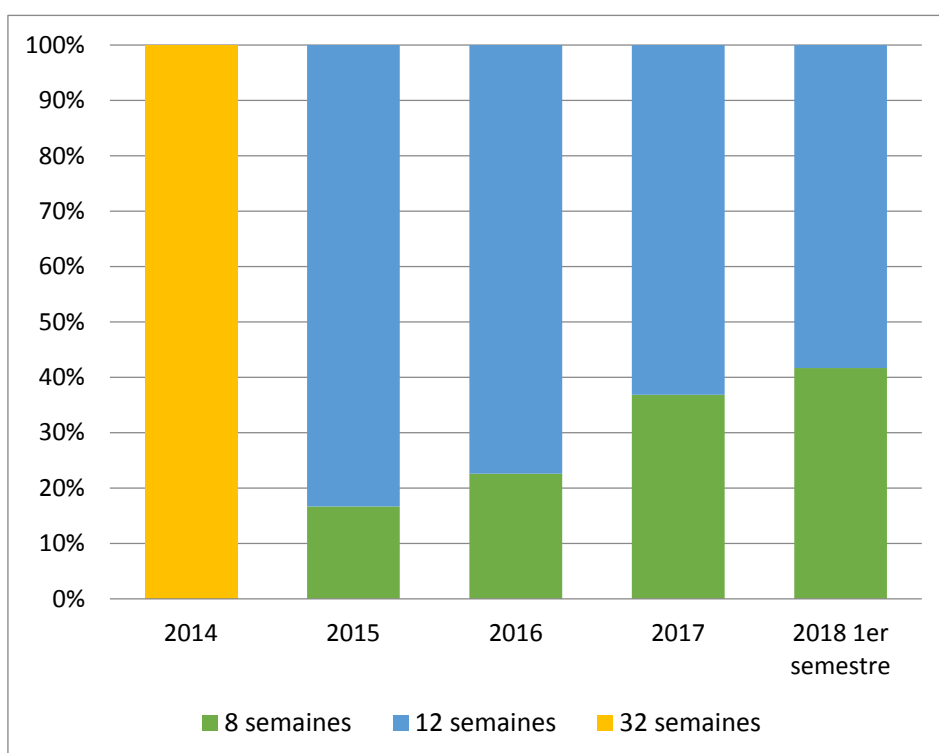


Figure 21 -Durées de traitements prescrites de 2014 à 2017

Les traitements prescrits sont représentés sur les figures 22 et 23 en fonction des années de prescriptions. Le nombre de traitement prescrit par année est : 2014 (1), 2015 (12), 2016 (26), 2017 (43). Les traitements prescrits en 2018 (11) pour les patients diagnostiqués fin 2017 sont uniquement retranscrits dans le graphique de droite représentant les pourcentages de traitements utilisés. On observe que Harvoni® a été presque exclusivement utilisé en 2016, prescrit chez 50% des patients en 2017 pour ne plus être prescrit début 2018. L'association Zépatier ® (grazoprévir + elbatacivir) apparaît en 2017. L'association pangénotypique Epclusa® (sofosbuvir + velpatasvir) apparaît également en 2017 et est prescrite pour 55 % des patients en 2018. Maviret®, association pangénotypique apparaît en 2018.

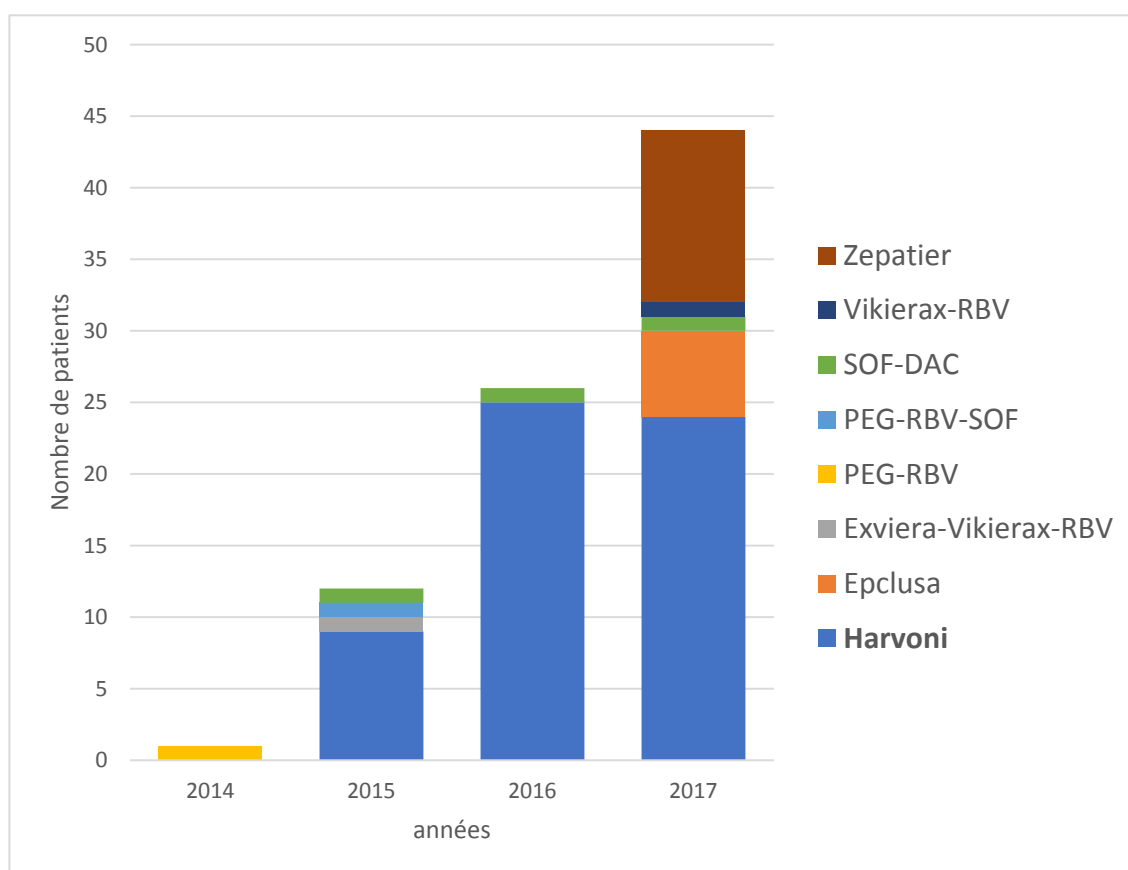


Figure 22 - Nombre de traitements et molécules prescrites en fonction des années

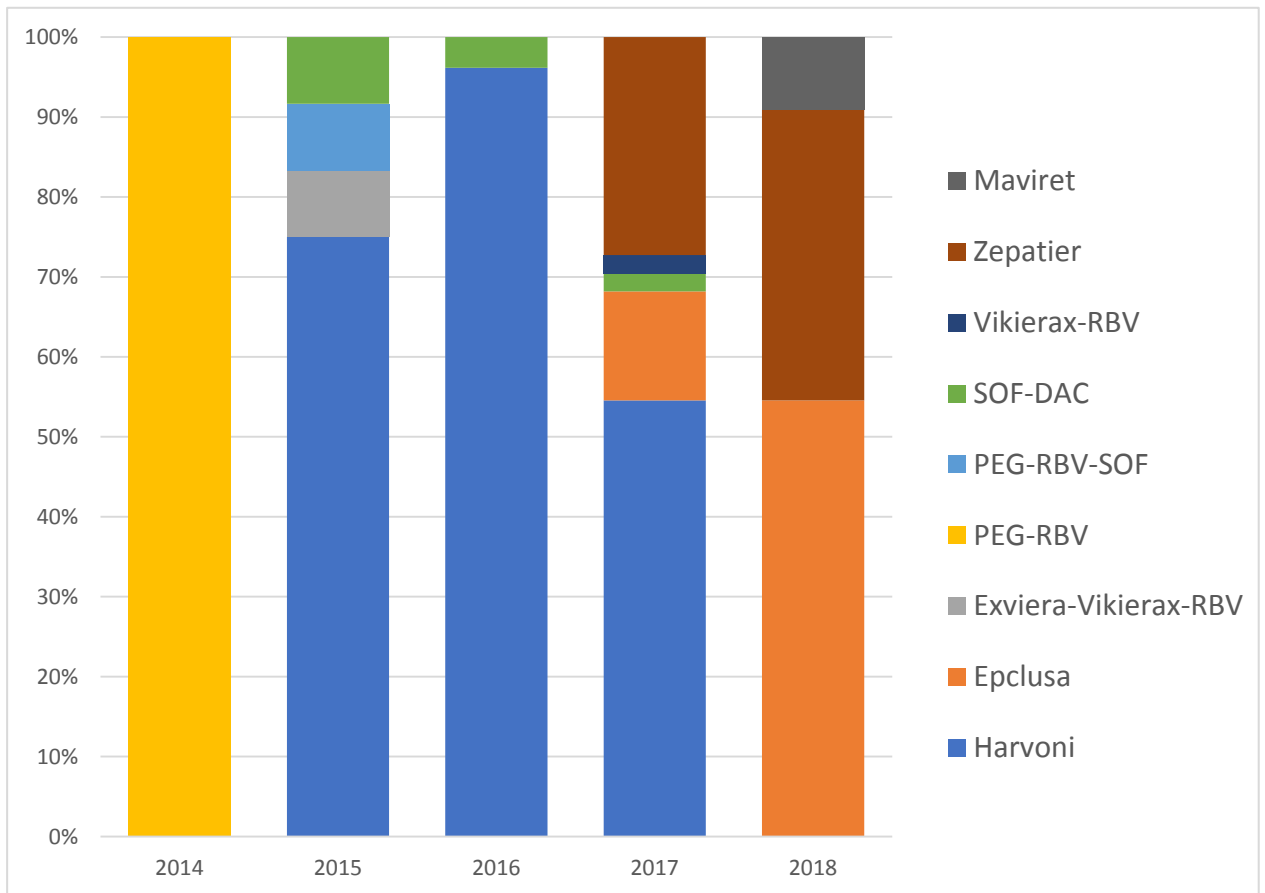


Figure 23 - Pourcentages des molécules prescrites entre 2014 et 2018

En comparant les statuts obtenus en fonction des durées des traitements, on obtient un pourcentage de réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12), en tenant compte uniquement des patients pour lesquels la RVS était disponible, presque similaire (91,3% (21/23) pour 8 semaines et 92,6 % (50/54) pour 12 semaines de traitement).

4. Statuts obtenus

Les taux de RVS et de réinfections sont abordés dans la figure 24

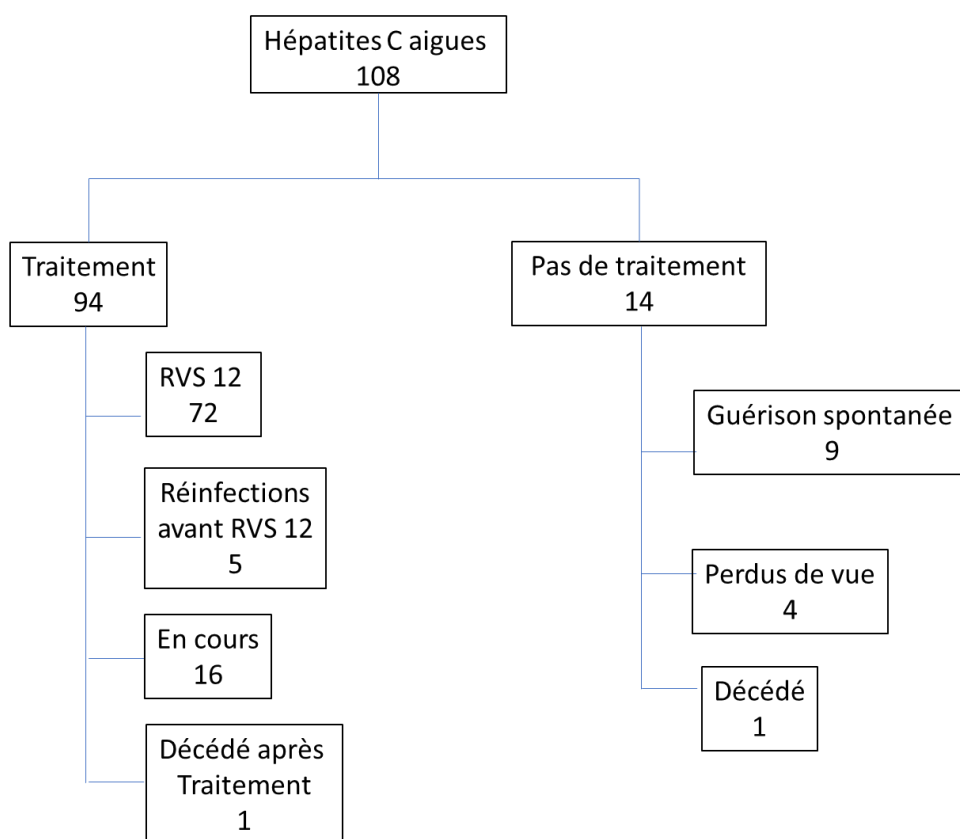


Figure 24 - Statuts observés des patients traités et non traités

14 hépatites non pas été traitées en raison d'une guérison spontanée (5 en 2014, 1 en 2 en 2015, 2 en 2016 et 1 en 2017), de cas de perdus de vue (3 en 2014, 1 en 2016 et 1 en 2017) et d'un décès avant RCP (réinfection en 2016).

Sur les 94 hépatites traitées : 72 patients ont un virus indétectable 12 semaines après la fin du traitement (RVS 12) et 16 patients sont en cours de traitements à l'heure de cette rédaction ou en attente d'évaluation de la RVS 12. 5 réinfections sont observées avant RVS 12, dont 4 par le même génotype et 1 par un génotype différent. Il n'est pas possible de déterminer si les réinfections précoces avec un génotype identique correspondent à une rechute du traitement ou à une réinfection. Ces réinfections avant la RVS 12 concernent deux patients non infectés par le VIH et un patient VIH (+) ayant au minimum quatre facteurs de risque.

5. Délais observés

Les délais médians par années : [date de diagnostic – date de RCP], [date de RCP – date de début de traitement] et [date de traitement – date d’indéteçtabilité (ARN <15UI)] ont été calculés pour pouvoir estimer le délai médian total de contagiosité des patients en fonction des années. La figure montre l’évolution de ces délais et leur diminution. Le délai médian entre diagnostic et indéteçtabilité est passé de 542 jours (IQR 381-578 jours) en 2014 à 116 jours (IQR 90-143) en 2017 ($p<0.001$). Cette diminution est surtout imputable à la réduction du délai diagnostic-RCP, qui est passé de 324 jours (IQR 166-476) à 50 jours (IQR 43-91) ($p<0.001$), et du délai RCP-traitement qui est passé de 88 jours (IQR 45-178) à 20 jours (IQR 8-34) ($p<0.001$).

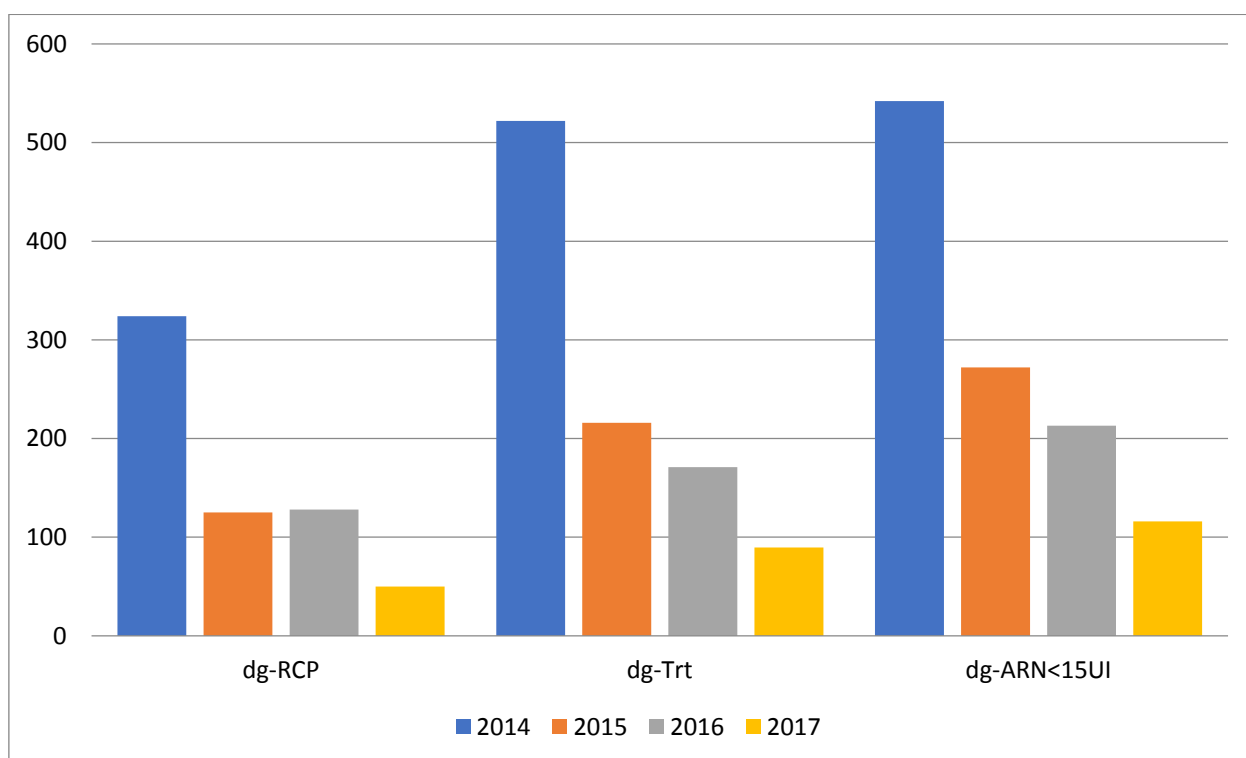


Figure 25 - Evolution des délais de prise en charge et des délais de contagiosité médians des 94 hépatites aiguës traitées entre 2014 et 2017

DISCUSSION

L'analyse systématique des dossiers d'hépatite aigüe en Réunions de concertation pluridisciplinaire a permis de mettre en évidence une importante augmentation des cas d'hépatites entre 2014 et 2017 aux Hospices Civils de Lyon. Cette augmentation s'observe aussi bien chez les HSH infectés par le VIH (taux d'incidence de 1,1/100 PA à 2,4/100PA de 2014 à 2017) que chez les patients non infectés par le VIH (taux d'incidence chez les patients sous traitement préexposition du VIH de 0,3/100 PA à 3,4/100 PA). L'augmentation observée à Lyon s'inscrit dans l'augmentation décrite à l'échelle nationale chez les patients co-infectés ou non (55)(62). Au niveau européen, de tels croissances ont été observées en Hollande (63) et en Suisse (64).

Cette augmentation de nombre de cas détectés n'est pas liée à une augmentation du dépistage, qui reste identique au cours de la période. En revanche, la fréquence du dépistage, notamment chez les patients sous PrEP explique le dépistage précoce des hépatites dans cette population.

Les facteurs de risque de l'hépatite C apparaissent très spécifiques dans cette population. On retrouve chez plus de 90% des cas un ou plusieurs risques rattachés aux pratiques sexuelles : usages de drogues en contexte sexuel (54,2%), participation à des sex party (68,8%). Ces facteurs de risques sont souvent associés à un contact de sang ou à des rapports traumatiques entraînant des altérations des muqueuses. Cependant, la multiplicité des facteurs de risques retrouvée ne permet en général pas de différencier les expositions sanguines d'une authentique transmission sexuelle.

L'usage de drogue semble augmenter de façon importante sur la période de l'étude (de 35% en 2014 à 85% des patients en 2017) ce qui explique l'augmentation du nombre de facteurs de

risque recensés par patient. En outre, les patients non infectés par le VIH semblent présenter plus de risques ce qui explique la progression très rapide de l'épidémie dans cette population.

Concernant la co-infection, une étude de modélisation réalisée en 2016 par une équipe lyonnaise sur les données françaises montre que la co-infection VIH–VHC serait probablement éradiquée dans les prochaines années dans l'ensemble des groupes de transmission du VIH (y compris les patients toxicomanes IV) excepté chez les patients HSH à haut risque. Dans cette population, l'incidence et le nombre de patients risquent d'augmenter, selon les hypothèses, si les taux de traitement n'est pas augmenté de façon significative (65). En parallèle une étude de modélisation similaire réalisée en 2015 dans une cohorte suisse suggère que les interventions thérapeutiques ne suffiraient pas à freiner l'épidémie si elles ne sont pas combinées à des interventions comportementales pour réduire les pratiques à risque et l'incidence du VHC (66) (55).

L'incidence de la réinfection apparaît nettement supérieure à l'incidence de la 1^{ère} infection (4,8/100 PA à 11,8/100 PA chez les patients co-infectés VIH contre une incidence de la 1^{ère} infection de 1/100 PA à 1,5/100 PA en 2014 et 2017). Cette donnée avait également été mise en évidence par Pradat et al. à l'échelle nationale avec un taux de réinfection de 2,56/100 PA dans la population HSH et de 0,22/100 PA dans la population non HSH (1). Cette observation est classique dans l'épidémiologie des IST car le taux d'incidence est calculé dans la population générale alors que le taux de réinfection est calculé dans une population à risque ayant déjà présenté une infection. Par ailleurs la réinfection ne peut s'observer qu'après guérison ce qui explique d'une part le nombre croissant par année de réinfection dans la population infectée par le VIH et au contraire le nombre relativement faible de réinfection dans la population non VIH.

L'analyse des génotypes montre le caractère rapidement évolutif du génotype viral et de la répartition des génotypes, traduisant une évolution par cluster (= grappe de transmission) décrite par Charre et al. en juin 2018 à l'hôpital de la Croix Rousse. Cette étude, réalisée sur 49 patients inclus dans notre base de données, entre 2014 et 2017, montre que chaque cluster débute par un ou plusieurs patients VIH+ avant que le premier patient VIH- ne soit diagnostiqué. Les conclusions de cette équipe sont en faveur d'une transmission du VHC récente et à plusieurs reprises, de la population HSH VIH+ vers la population HSH VIH-, vraisemblablement en raison du partage de pratiques à risque entre ces deux populations (67).

87 % des patients ont été traités. Les stratégies thérapeutiques employées suivent l'apparition de la disponibilité des traitements et l'évolution des recommandations. L'interféron n'est plus utilisé après 2015, l'Harvoni® est le traitement majoritairement prescrit en 2015 et 2016, puis apparaissent Epclusa®, Zepatier® en 2017 et Maviret® en 2018. Les associations pangénotypiques sont de plus en plus favorisées suivant les recommandations de 2017 et 2018.

Les thérapeutiques de 8 semaines apparaissent en 2015 et sont utilisées de manière croissante essentiellement avec l'Harvoni® et pour quelques cas le Zepatier®.

Le délai de prise en charge des hépatites aiguës chez les HSH s'est sensiblement raccourci entre 2014 et 2017, permettant une réduction significative de la période de contagiosité de ces patients. La mise sous traitement était auparavant limitée par les Autorisations de mise sur le marché (AMM) des antiviraux à action directe (AAD) qui ne concernaient que la phase chronique. Selon les recommandations, un délai de six mois entre le

diagnostic et le traitement était au départ envisagé. Ce délai a été raccourci ensuite à 3 mois étant donné la faible probabilité de guérison spontanée entre trois et six mois d'infection. Les recommandations de l'EASL en 2017 ont permis de raccourcir ce délai en l'absence de diminution significative de la charge virale du virus après un mois d'évolution. Les dernières recommandations de l'AFEF de 2018, préconisant le traitement de toutes les hépatites aiguës sans délai, permettront de réduire davantage ce délai. En parallèle les délais [début de traitement - charge virale indétectable] ont été raccourcis en raison de l'efficacité des AAD, permettant un période de traitement plus courte et un délai d'indétectabilité diminué.

Au final, notre étude est une étude exhaustive des hépatites C aiguës suivies aux Hospices civils de Lyon (HCL) sur une période de 4 ans (2014-2017). Les patients VIH suivis aux HCL représentent en effet 95% des patients suivis dans le département du Rhône, et les patients sous PrEP représentent 100% des patients. L'estimation des taux d'incidences apparait donc très significative dans ces deux populations. Cependant nous ne disposons pas du nombre de patients HSH non PrEPeurs présentant des pratiques à risque, ce qui nous ne permet pas d'estimer l'incidence globale de la pathologie dans la population HSH non infectée par le VIH.

Les recommandations de prise en charge préconisent un suivi annuel du statut du VHC chez tous les patients HSH infectés par le VIH et un suivi tous les 3 à 6 mois chez les patients sous PrEP. Ce suivi n'est pas réalisé chez 100% des patients infectés par le VIH ce qui introduit une imprécision sur la date initiale de l'hépatite. Nous avons essayé de pallier cette imprécision en recherchant quand cela était possible la charge virale sur un prélèvement antérieur. Par ailleurs, la périodicité d'analyse plus importante chez les PrEPeurs pourrait

majorer le taux d'incidence par rapport aux patients infectés par le VIH. Cependant, le suivi sur plusieurs années et l'augmentation régulière du taux d'incidence dans la population co-infectée montre que ce biais n'est certainement pas significatif.

L'étude des facteurs de risque pourrait être plus exhaustive chez les patients PrEPeurs, population reconnue comme une population particulièrement à risque. De plus il est possible que la collecte des facteurs de risque se soit améliorée avec le temps ce qui expliquerait la croissance des facteurs de risque recensés. Une étude de sensibilité en 2016 et 2017 chez les patients infectés par le VIH montre peu de différence avec l'analyse globale et laisse penser que cette différence entre les deux populations (VIH et non VIH) est véritablement liée à une plus forte présence de facteurs de risques chez les PrEPeurs.

Les taux de RVS observés sont en accord avec les données de la littérature dans les populations à risque. Quatre patients ont présenté une rechute précise avec un génotype très proche génétiquement du génotype initial et sans sélection de mutation. Cette similarité des génotypes entre les deux infections ne permet pas de différencier une rechute d'une réinfection même si l'absence de sélection de résistance laisserait pencher davantage sur la deuxième hypothèse.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Marie Astrié

L'hépatite C est un problème de santé publique majeur, affectant 71 millions de personnes dans le monde, et deuxième cause de cirrhose et de carcinome hépato-cellulaire en France. L'apparition des traitements antiviraux à action directe a révolutionné la prise en charge de cette pathologie du fait de leur plus grande efficacité et meilleure tolérance, associées à une durée de traitement plus courte que le précédent traitement de référence par interféron-pégylé et ribavirine. Dans le cadre de la mise à disposition de ces nouveaux traitements en 2014, des Réunions de Concertations Pluridisciplinaires ont été mises en place en France, initialement pour contrôler les indications et le suivi des traitements, en respectant les recommandations en vigueur.

La co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), fréquemment retrouvée en raison de voies de transmission communes, est associée à une morbidité plus importante. De ce fait les populations co-infectées n'ont pas été soumises à la restriction de traitements.

Dans le cadre de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire mise en place aux Hospices Civils de Lyon, il a été observé depuis 2010 une baisse progressive des indications de traitement des hépatites chroniques et une augmentation importante des indications de traitement des hépatites aiguës, associées à des pratiques sexuelles à risques, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, co-infectés ou non.

De 2014 à 2017, 108 hépatites C aiguës ont été identifiées chez 96 hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (3/4 de patients co-infectés et 1/4 de patients mono-infectés). Le nombre de cas chez des patients non infectés par le VIH augmente avec le temps et 66,7% de ces patients étaient au préalable traités par le traitement de préexposition au VIH.

Les facteurs de risque retrouvés chez ces patients sont essentiellement liés à l'usage de drogue en contexte sexuel et à des pratiques sexuelles traumatiques.

Un traitement antiviral a été débuté dans 94 cas pour une durée de 32 (1 cas), 12 (64 cas) ou 8 semaines (29 cas). Au total, 94% des patients dont les données étaient disponibles à l'heure de cette rédaction ont obtenu une réponse virologique soutenue à 12 semaines.

Le délai médian entre diagnostic et indétectabilité a diminué de 542 jours en 2014 à 116 jours en 2017 ($p < 0.001$). Cette diminution est essentiellement imputable à la réduction du délai entre le diagnostic et la réunion de concertation pluridisciplinaire, qui est passé de 324 jours à 50 jours ($p < 0.001$), et du délai entre cette même réunion et l'initiation du traitement qui est passé de 88 jours à 20 jours ($p < 0.001$).

Ainsi, le délai de prise en charge des hépatites C aiguës chez les patients HSH s'est sensiblement raccourci entre 2014 et 2017, permettant une réduction significative de la période de contagiosité de ces patients.

Les nouvelles recommandations élargissant le traitement à tous les patients et sans délais permettront de favoriser la baisse de la prévalence de l'infection. Cependant une réduction des facteurs de risques est nécessaire pour assurer son éradication.

Le Président de la thèse,
Nom : Pr Florence MORFIN

Signature : _____



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de
Pharmacie

26 OCT. 2018

Pour le Président de l'Université Claude Bernard
Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

ANNEXES

Annexe 1 – Recommandations 2017 AFEF de traitement des Hépatites C de patients jamais traités auparavant par agent antiviral direct (50)

Conditions	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Génotype 1			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Pas de cirrhose	Sofosbuvir + Ledipasvir	8	A
Génotype 1b	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
Génotype 1 a et ARN VHC < 800 000 UI/ml	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
Génotype 1b sans fibrose sévère jamais traités	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir	8	A
Génotype 1b	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir	12	A
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	A
Cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	12	C
Génotype 2			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	A
Génotype 3			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</i>	8	A
	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	12	A
Génotype 4			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Jamais traité	Grazoprevir + Elbasvir	12	B
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	B
Génotype 5 & 6			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	B
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	C

Annexe 2 - Réunion de concertation pluridisciplinaire Hépatite C (69)



REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE HEPATITE C

Date de la RCP :

Nom et prénom :

Date de naissance

Homme Femme

Médecin traitant :

Médecin présentant le dossier :

	Oui	Non		Oui	Non
	Valeur			Valeur	
MOTIF DE LA RCP			Génotype du VHC		
Echec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe			ARN VHC (UI/ml)		
Insuffisant rénal, hémodialysé chronique ou transplanté rénal			Hépatite aigüe		
Cirrhose grave, MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou avec antécédent de cirrhose grave			Ré-infection par le VHC		
Pré ou post-transplantation hépatique			Usage de drogues en cours		
Carcinome hépatocellulaire ou antécédent de CHC			Alcool (verres par semaine)		
Co-infecté par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique			Diabète		
État de santé ou traitement pouvant interférer avec la prise en charge de l'hépatite C			Varices œsophagiennes		
Souhait du praticien			Ascite		
Cirrhose			Plaquettes (G/L)		
Fibroscan (kPa)			TP (%) ou INR		
Fibrotest			Créatinine (µmol/l)		
Fibromètre			Clairance créatinine (ml/mn)		
PBH			Bilirubine (µmol/l)		
Taille (m)			Albumine (g/l)		
Poids (kg)			Score de Child		
Traitement en cours			Score de MELD		
En cas d'antécédent de traitement			Réponse au précédent traitement		
PEG-IFN + ribavirine ± Telaprevir ou Boceprevir					
Traitement sans inhibiteur NSSA (préciser)					
Traitement avec inhibiteur NSSA (préciser)					
Présence de RAS (si oui, joindre une copie du résultat)					

Proposition de prise en charge

Schémas thérapeutiques possibles :

Interactions médicamenteuses potentielles :

Surveillance particulière :

Accompagnement (éducation thérapeutique, soutien social, suivi addictologique) :

Personnes présentes à la RCP :

Annexe 3 - Tableau des associations possibles entre traitements antirétroviral et anti- VHC (68)

Effet sur ARV	Effet sur anti-VHC	Ribavirine (RBV)	Simeprévir (SMV)	Daclatasvir (DCV)	Sofosbuvir (SOF)	Sofosbuvir (SOF) / Ledipasvir (LDV)	Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL)	Grazoprévir (GZR) / Elbasvir (EBR)	Paripatrevir/ritonavir (PTV/r) / Ombitasvir (OBV) - 2D	Paripatrevir/ritonavir (PTV/r) / Ombitasvir (OBV) - / Dasabuvir (DSV) - 3D
Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Zidovudine (ZDV)	Déconseillée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée
	Didanosine (ddI)	Déconseillée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée
	Tenofovir (TDF)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Tenofovir (TAF)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible (10 mg)	Possible (10 mg)
	Emtricitabine (FTC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Lamivudine (3TC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Abacavir (ABC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
Inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Efavirenz (EFV)	Possible	Déconseillée	↗ DCV à 90 mg qd + STP	Possible	Possible	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Nevirapine (NVP)	Possible	Déconseillée	↗ DCV à 90 mg qd + STP	Possible	Déconseillée	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Etravirine (ETR)	Possible	Déconseillée	↗ DCV à 90 mg qd + STP	Possible	Déconseillée	Déconseillée	Contre-indiquée	Déconseillée	Déconseillée
	Rilpivirine (RPV)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Atazanavir (ATV/r)	Possible	Déconseillée	↗ DCV à 30mg qd + STP	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Possible	Possible
	Darunavir (DRV/r)	Possible	Déconseillée	DVC 60mg qd + STP	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Possible	Possible
	Lopinavir (LPV/r)	Possible	Déconseillée	DVC 60mg qd +STP	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Possible	Possible
Inhibiteurs de protéase du VIH (IP)	Fosamprenavir (FPV/r)	Possible	Déconseillée	DVC 60mg qd +STP	Possible	Possible	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Tipranavir (TPV/r)	Possible	Déconseillée	DVC 60mg qd +STP	Possible	Possible	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Raltegravir (RAL)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Dolutegravir (DTG)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Elvitegravir/Cobicistat (EVC/c)	Possible	Déconseillée	↗ DVC 30 mg qd + STP	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Maraviroc (MVC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Enfuvirtide (T20)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible

Légende : STP : suivi thérapeutique pharmacologique

Possible	Association possible, basée sur les résultats d'études d'interactions (réalisées en général chez les volontaires sains), lesquels n'ont pas montré d'interactions statistiquement et cliniquement significatives ou la nécessité d'un ajustement de dose validé. Dans l'hypothèse où aucune étude disponible, les caractéristiques pharmacocinétiques respectives (métabolismes et transporteurs) permettent d'anticiper l'absence d'interaction cliniquement significative.
Possible si STP +/- surveillance clinique et/ou biologique spécifique	Association non étudiée ou interaction prouvée mais néanmoins permise sous couvert de STP (= adaptation de posologie) ou du fait de l'analogie avec les résultats favorables d'autres associations ou après analyse des métabolismes respectifs des composés en présence.
Déconseillée	Association Déconseillée en l'absence d'étude ou basée sur les résultats d'études d'interactions réalisées en général chez les volontaires sains, lesquels ont montré des interactions délétères ou par analogie avec des associations donnant des résultats délétères.
Contre-indiquée	Association contre-indiquée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pradat P, Pugliese P, Poizot-Martin I, Valantin M-A, Cuzin L, Reynes J, et al. Direct-acting antiviral treatment against hepatitis C virus infection in HIV-Infected patients – “En route for eradication”? *Journal of Infection*. 1 sept 2017;75(3):234-41.
2. Principaux repères sur l’hépatite C [Internet]. World Health Organization. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Lavanchy D. Enhancing our understanding of current therapies for Hepatitis C virus (HCV) [Internet]. 2010 [cité 10 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.docelec.univ-lyon1.fr/pmc/articles/PMC4373591/>
4. Pioche C. Estimation de la prévalence de l’hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. :6.
5. Pawlotsky J-M. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends in Microbiology*. 1 févr 2004;12(2):96-102.
6. Helle F, Cocquerel L. L’entrée du virus de l’hépatite C dans ses cellules cibles. *Virologie*. 1 juin 2008;12(2):105-16.
7. Trépo C, Merle P, Zoulim F. Hépatites virales B et C. John Libbey Eurotext; 2006. 260 p.
8. Pr Philippe Morlat. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Recommandations du groupe d’experts - Coinfection par les virus des hépatites. [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
9. Larrubia JR, Moreno-Cubero E, Lokhande MU, García-Garzón S, Lázaro A, Miquel J, et al. Adaptive immune response during hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 7 avr 2014;20(13):3418-30.
10. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Hépatite C: diagnostic, prise en charge et prévention [Internet]. 2013 [cité 12 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-c-french-2014.pdf>
11. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. nov 2014;61(1):S45-57.
12. Comment la transmission de l’hépatite C a lieu [Internet]. [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.catie.ca/fr/guides-pratiques/hepatitec-detaille/qu-hepatite-c/quels-sont-les-risques>

13. LEFRERE JJ. Epidémiologie descriptive de l'infection par le virus de l'hépatite C en France en 1996. :21.
14. Jullien AM. Hépatite C en pratique transfusionnelle. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 oct 1995;25:1074-83.
15. Pozzetto B. Infections nosocomiales virales et à agents transmissibles non conventionnels. John Libbey Eurotext; 2001. 998 p.
16. Lucidarme D, Foutrein P, Creusy C, Forzy G, Foutrein-Comes MC, Muysen A, et al. Prevalence of hepatitis C, B and D markers and histopathological aspects in a group of intravenous drug addicts. *Gastroenterol Clin Biol*. 1994;18(11):964-8.
17. De Carli G, Puro V, Ippolito G, Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV Group. Risk of hepatitis C virus transmission following percutaneous exposure in healthcare workers. *Infection*. déc 2003;31 Suppl 2:22-7.
18. Tomkins SE, Elford J, Nichols T, Aston J, Cliffe SJ, Roy K, et al. Occupational transmission of hepatitis C in healthcare workers and factors associated with seroconversion: UK surveillance data: Occupationally acquired hepatitis C in the UK. *Journal of Viral Hepatitis*. mars 2012;19(3):199-204.
19. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 15 sept 2014;59(6):765-73.
20. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: The HCV partners study. *Hepatology*. 1 mars 2013;57(3):881-9.
21. Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, An der Heiden M, Baillot A, Krznaric I, et al. Trouble with Bleeding: Risk Factors for Acute Hepatitis C among HIV-Positive Gay Men from Germany—A Case-Control Study. *Jin X, éditeur. PLoS ONE*. 8 mars 2011;6(3):e17781.
22. Milhet M, Néfau T. Renouvellement des usages de drogues en contextes sexuels parmi les HSH. :32.
23. Turner SS, Gianella S, Yip MJ-S, van Seggelen WO, Gillies RD, Foster AL, et al. Shedding of Hepatitis C Virus in Semen of Human Immunodeficiency Virus-Infected Men. *Open Forum Infectious Diseases*. avr 2016;3(2):ofw057.
24. Foster AL, Gaisa MM, Hijdra RM, Turner SS, Morey TJ, Jacobson KB, et al. Shedding of Hepatitis C Virus Into the Rectum of HIV-infected Men Who Have Sex With Men. *Clinical Infectious Diseases*. 1 févr 2017;64(3):284-8.
25. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *The Lancet*. 26 juill 2008;372(9635):321-32.
26. Orland J. Acute hepatitis C. *Hepatology*. févr 2001;33(2):321-7.

27. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 1 août 2012;26(4):401-12.
28. AFEF. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. 2016.
29. Micaleff JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of Viral Hepatitis*. 1 janv 2006;13(1):34-41.
30. Bakr I, Rekacewicz C, Hosseiny ME, Ismail S, Daly ME, El-Kafrawy S, et al. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males. *Gut*. 1 août 2006;55(8):1183-7.
31. Pawlotsky J-M. Le virus de l'hépatite C. *médecine/sciences*. mars 2002;18(3):303-14.
32. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. févr 2014;60(2):392-420.
33. Boyer N, Marcellin P. Traitement de l'hépatite C. *médecine/sciences*. mars 2002;18(3):343-52.
34. VIDAL - Interféron alfa [Internet]. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/10737/interferon_alfa/
35. GOURNAY J, RICHOU C. Traitement de l'hépatite chronique C : effets secondaires, tolérance et qualité de vie. :16.
36. Pawlotsky J-M, Dahari H, Neumann AU, Hezode C, Germanidis G, Lonjon I, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. mars 2004;126(3):703-14.
37. Lam KD, Trinh HN, Do ST, Nguyen TT, Garcia RT, Nguyen T, et al. Randomized controlled trial of pegylated interferon-alfa 2a and ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C genotype 6. *Hepatology*. 1 nov 2010;52(5):1573-80.
38. Asselah T, Benhamou Y, Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver International*. 29(s1):57-67.
39. Serfatya L. Les nouvelles stratégies antivirales dans l'hépatite C en 2017 - ScienceDirect [Internet]. 2017 [cité 28 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X17301156>
40. VIDAL - Bocéprévir [Internet]. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23368/boceprevir/>
41. Haute Autorité de Santé - INCIVO (télaprévir), inhibiteur de protéase [Internet]. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751171/fr/incivo-telaprevir-inhibiteur-de-protéase
42. Hépatite C : les antiviraux de Gilead bientôt en pharmacie [Internet]. *Le Quotidien du Pharmacien*. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur:

https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2018/03/15/hepatite-c-les-antiviraux-de-gilead-bientot-en-pharmacie_271348

43. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/rapport_reev_aad_avis2_19102016.pdf
44. HAS. Haute Autorité de Santé - MAVIRET [Internet]. 2017 [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2818016/fr/maviret
45. Pr Philippe Morlat C-A. Prise en charge médicales de personnes vivant avec le VIH - Actualisation 2014 du Rapport 2013. 2014.
46. Maldonado Fanny. ETUDE OBSERVATIONNELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES PAR LES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE C CHRONIQUE ET TRAITES PAR ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE : EFINO-C. Claude Bernard - Lyon 1; 2016.
47. Haute Autorité de Santé - EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), association fixe d'antiviraux à action directe [Internet]. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2724396/fr/epclusa-sofosbuvir/velpatasvir-association-fixe-d-antiviraux-a-action-directe
48. Haute Autorité de Santé - VOSEVI (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir), association fixe d'antiviraux à action directe [Internet]. [cité 14 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2817995/fr/vosevi-sofosbuvir/-velpatasvir/-voxilaprevir-association-fixe-d-antiviraux-a-action-directe
49. AFEF R. Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. mars 2018;28.
50. AFEF. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. 2017.
51. Delaugerre C. Barrière génétique à la résistance des antirétroviraux: Le point sur le raltégravir, premier inhibiteur d'intégrase. Médecine et Maladies Infectieuses. 1 sept 2010;40(Supplement 1):S1-10.
52. European AIDS Clinical Society. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/recommandations_easl_hepatite_c_-_2015.pdf
53. Ministère de Affaires sociales et de la santé. COMMUNIQUÉ DE PRESSE Accès universel aux traitements innovants contre l'hépatite C : Après avoir permis l'accès de tous les malades aux traitements, Marisol TOURAINE obtient une baisse de prix importante [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/ConcretisationAccesUniversel.pdf>

54. Pr Daniel Dhumeaux A. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. 2016.
55. Pradat P, Huleux T, Raffi F, Delobel P, Valantin M-A, Poizot-Martin I, et al. Incidence of new hepatitis C virus infection is still increasing in French MSM living with HIV. *AIDS*. 15 mai 2018;32(8):1077.
56. Bressy J. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2018 [cité 21 mars 2018]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
57. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. juill 2016;16(7):797-808.
58. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines [Internet]. 2017 [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-french.pdf>
59. Truvada dans la prophylaxie Pré-exposition (PrEP) au VIH : fin de la Recommandation Temporaire d'Utilisation - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Truvada-dans-la-prophylaxie-Pre-exposition-PrEP-au-VIH-fin-de-la-Recommandation-Temporaire-d-Utilisation-Point-d-information>
60. ANSM. Suivi de l'utilisation de Truvada® ou génériques pour une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH à partir du SNIIRAM [Internet]. 2017. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8920bfaee846e6ea504e24db469741c2.pdf
61. ANRS. Résultats finaux de l'essai ANRS IPERGAY : la très haute efficacité de la PrEP à la demande est confirmée | ANRS [Internet]. 2016 [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.anrs.fr/fr/presse/communiqués-de-presse/326/resultats-finaux-de-lessai-anrs-ipergay-la-tres-haute-efficacite>
62. the Dat'AIDS study Group, Cotte L, Pugliese P, Valantin M-A, Cuzin L, Billaud E, et al. Hepatitis C treatment initiation in HIV-HCV coinfecting patients. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. déc 2016 [cité 11 mai 2018];16(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1681-1>
63. van de Laar TJW, van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, et al. Increase in HCV Incidence among Men Who Have Sex with Men in Amsterdam Most Likely Caused by Sexual Transmission. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 juill 2007;196(2):230-8.
64. Kovari H, Ledergerber B, Cavassini M, Ambrosioni J, Bregenzer A, Stöckle M, et al. High hepatic and extrahepatic mortality and low treatment uptake in HCV-coinfecting persons in the Swiss HIV cohort study between 2001 and 2013. *Journal of Hepatology*. sept 2015;63(3):573-80.

65. the Dat'AIDS Study Group, Virlogeux V, Zoulim F, Pugliese P, Poizot-Martin I, Valantin M-A, et al. Modeling HIV-HCV coinfection epidemiology in the direct-acting antiviral era: the road to elimination. *BMC Medicine* [Internet]. déc 2017 [cité 29 sept 2018];15(1). Disponible sur: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0979-1>
66. Salazar-Vizcaya L, Kouyos RD, Zahnd C, Wandeler G, Battegay M, Darling KEA, et al. Hepatitis C virus transmission among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: Modeling the effect of behavioral and treatment interventions. *Hepatology*. 64(6):1856-69.
67. Charre C, Cotte L, Kramer R, Miailhes P, Godinot M, Koffi J, et al. Diffusion du virus de l'hépatite C des HSH infectés par le VIH vers les HSH non infectés par le VIH. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2018;48(4, Supplement):S81.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

ASTRIÉ Marie

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018, 102 p.

RESUME

L'incidence de l'infection aigue par le virus de l'hépatite C est en augmentation chez les Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, infectés par le VIH ou utilisateurs de la prophylaxie pré-exposition, entre 2014 et 2017 à Lyon.

La transmission du VHC de patients infectés par le VIH vers des patients non infectés est un phénomène récent correspondant vraisemblablement à des facteurs de risque partagés entre ces deux populations, en particulier l'usage de drogues récréatives en contexte sexuel.

L'analyse systématique des dossiers d'hépatite C aigue en Réunions de concertations pluridisciplinaire a permis d'une part une étude précise de cette nouvelle épidémiologie, et d'autre part la prise en compte de l'évolution de ces facteurs de risque dans le temps. Cette prise en compte alliée à l'évolution des recommandations a permis une prise en charge rapide de ces patients visant à réduire les délais de contagiosité et d'envisager une politique de réduction des risques dans cette population.

MOTS CLES

Hépatite C aigüe
Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
Co-infection VIH-VHC
Prophylaxie pré-exposition
Réunion de concertation pluridisciplinaire
Antiviraux à action directe

JURY

Président du jury : Pr Florence MORFIN, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Directeur de thèse : Dr Laurent COTTE, Docteur en médecine.

Membres du jury : Dr Corinne BROCHIER, Docteur en pharmacie

Dr Anne-Claire UHRÈS, Docteur en pharmacie

Dr Christophe RAMIÈRE, Maître de Conférences des Universités,

Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 23 novembre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR

12 rue Vigée Lebrun
75015 PARIS