MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

RÉPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL





N°.....

Année: 2018 - 2019

THESE

Présentée en vue de l'obtention du DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

MIle ALLOUKA KOGBAHONON CHRISTIANE ELLA

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT
PHARMACOLOGIQUE DES HEPATITES VIRALES
CHRONIQUES DANS LES CENTRES HOSPITALIERS ET
UNIVERSITAIRES D'ABIDJAN

COMPOSITION DU JURY:

Président : Monsieur **MONNET Dagui**, Professeur Titulaire

Directeur de thèse : Madame IRIE-N'GUESSAN Amenan, Maître de Conférences Agrégé

Assesseurs : Monsieur **OUASSA Timothée**, Maître de Conférences Agrégé

Monsieur DOFFOU Stanislas Adjeka, Maitre-Assistant

ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires Professeur RAMBAUD André

Professeur FOURASTE Isabelle

Professeur BAMBA Moriféré

Professeur YAPO Abbé †

Professeur MALAN Kla Anglade

Professeur KONE Moussa †

Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie Professeur Ag IRIE-N'GUESSAN Amenan

Sous-Directeur Chargé de la Recherche Professeur Ag DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal Pharmacie Clinique

Mme AKE Michèle Chimie Analytique, Bromatologie

MM. AMARI Antoine Serge G. Législation

AMIN N'Cho Christophe Chimie Analytique

Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien Toxicologie

GBASSI Komenan Gildas Chimie Physique Générale

INWOLEY Kokou André Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba Pharmacognosie

M. KOUADIO Kouakou Luc Hydrologie, Santé Publique

Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle Pharmacologie

MM. MALAN Kla Anglade Chimie Analytique, Contrôle de Qualité

MENAN Eby Ignace Parasitologie - Mycologie

MONNET Dagui Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme SAWADOGO Duni Hématologie

MM. YAVO William Parasitologie-Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme BARRO-KIKI Pulchérie Parasitologie – Mycologie

BONY François Nicaise Chimie Analytique

DALLY Laba Ismael Pharmacie Galénique

DEMBELE Bamory Immunologie

Mme DIAKITE Aïssata Toxicologie

M. DJOHAN Vincent Parasitologie – Mycologie

Mmes FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie

IRIE-N'GUESSAN Amenan Pharmacologie

MM. KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie

KOFFI Angely Armand Pharmacie Galénique

Mme KOUAKOU-SACKOU Julie Santé Publique

MM. KOUASSI Dinard Hématologie

MANDA Pierre Toxicologie

OGA Agbaya Stéphane Santé Publique et Economie de la Santé

OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie

OUATTARA Mahama Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie

MM. YAPI Ange Désiré Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie Moléculaire

ZINZENDORF Nanga Yessé Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM. ADIKO Aimé Cézaire Immunologie

ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie

Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Immunologie

AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique

ALLA-HOUNSA Annita Emeline Santé Publique

M. ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie-Mycologie

Mmes AYE-YAYO Mireille Hématologie

BAMBA-SANGARE Mahawa Biologie Générale

BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J. Hématologie

MM. CABLAN Mian N'Dédey Asher Bactériologie-Virologie

CLAON Jean Stéphane Santé Publique

COULIBALY Songuigama Chimie organique, Chimie Thérapeutique

Mme DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Hématologie

M. EFFO Kouakou Etienne Pharmacologie

Mme KABLAN-KASSI Hermance Hématologie

M. KABRAN Tano Kouadio Mathieu Immunologie

Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine Santé Publique

M. KONAN Konan Jean Louis Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie

M. KOUAME Dénis Rodrigue Immunologie

Mme KOUASSI-AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie

MM. KPAIBE Sawa André Philippe Chimie Analytique

N'GUESSAN Alain Pharmacie Galénique

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme VANGA-BOSSON Henriette Parasitologie-Mycologie

4- ASSISTANTS

MM. AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie

Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Pharmacognosie

ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation

APETE-TAHOU Sandrine Bactériologie-Virologie

BEDIAKON-GOKPE YA Mariette Santé Publique

MM. BROU Amani Germain Chimie Analytique

BROU N'Guessan Aimé Pharmacie clinique et thérapeutique

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Pharmacologie

DJATCHI Richmond Anderson Bactériologie-Virologie

DOFFOU Oriadje Elisée Pharmacie clinique et thérapeutique

Mmes. DOTIA Tiepordan Agathe Bactériologie-Virologie

HE-KOUAME Linda Isabelle Chimie Minérale

M. KACOU Alain Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme KAMAGATE Tairatou Hématologie

MM. KAMENAN Boua Alexis Thierry Pharmacie clinique et thérapeutique

KOFFI Kouamé Santé Publique

KONAN Jean Fréjus Biophysique

Mmes KONE Fatoumata Biochimie et Biologie Moléculaire

KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. KOUAHO Avi Kadio Tanguy Chimie Organique, Chimie thérapeutique

KOUAKOU Sylvain Landry Pharmacologie

KOUAME Jérôme Santé Publique

Mme KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Bactériologie-Virologie

MM. LATHRO Joseph Serge Bactériologie-Virologie

MIEZAN Jean Sébastien Parasitologie-Mycologie

N'GBE Jean Verdier Toxicologie

Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence Pharmacie Galénique

N'GUESSAN-AMONKOU Anne C. Législation

ODOH Alida Edwige Pharmacognosie

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Biochimie et Biologie moléculaire

SICA-DIAKITE Amelanh Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

TANOH-BEDIA Valérie Parasitologie-Mycologie

M. TE BONLE Leynouin Franck-Olivier Pharmacie hospitalière

Mme TIADE-TRA BI Marie Laure Santé publique - Biostatistiques

M. TRE Eric Serge Chimie Analytique

Mmes TUO-KOUASSI Awa Pharmacie Galénique

YAO Adjoa Marcelle Chimie Analytique

MM. YAO Jean Simon N'Ghorand Chimie Générale

YAPO Assi Vincent De Paul Biologie Générale

Mmes YAPO-YAO Carine Mireille Biochimie

YEHE Desiree Mariette Chimie Générale

ZABA Flore Sandrine Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'dri Marcelline Pharmacognosie

OUATTARA N'gnôh Djénéba Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa Professeur Titulaire

Feu YAPO Abbé Etienne Professeur Titulaire

Feu OUATTARA Lassina Professeur Titulaire

Feu COMOE Léopold Maître de Conférences Agrégé

Feue POLNEAU-VALLEE Sandrine Maître de Conférences Agrégé

Feu GUEU Kaman Maître-Assistant

Feu ALLADOUM Nambelbaye Assistant

Feu COULIBALY Sabali Assistant

Feu TRAORE Moussa Assistant

Feu YAPO Achou Pascal Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

MM. DIAINE Charles Biophysique

OYETOLA Samuel Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM. KOUAKOU Tanoh Hilaire Botanique et Cryptogamie

KONKON N'Dri Gilles Botanique, Cryptogamie

YAO N'Dri Athanase Pathologie Médicale

3- **NON UNIVERSITAIRES**

MM. AHOUSSI Daniel Ferdinand Secourisme

COULIBALY Gon Activité sportive

DEMPAH Anoh Joseph Zoologie

GOUEPO Evariste Techniques officinales

Mme KEI-BOGUINARD Isabelle Gestion

MM KOFFI ALEXIS Anglais

KOUASSI Ambroise Management

N'GOZAN Marc Secourisme

KONAN Kouacou Diététique

Mme PAYNE Marie Hygiène hospitalière

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur ZINZENDORF Nanga Yessé Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs OUASSA Timothée Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CABLAN Mian N'Dédey Asher Maître-Assistant

KOUASSI-AGBESSI Thérèse Maître-Assistante

APETE-TAHOU Sandrine Assistante

DJATCHI Richmond Anderson Assistant

DOTIA Tiepordan Agathe Assistante

KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Assistante

LATHRO Joseph Serge Assistant

ZABA Flore Sandrine Assistante

II. <u>BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA</u> REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur MONNET Dagui Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L. Professeur Titulaire

AHIBOH Hugues Maître de Conférences Agrégé

AKE-EDJEME N'Guessan Angèle Maître de Conférences Agrégé

YAYO Sagou Eric Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KONAN Konan Jean Louis Maître-Assistant

KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte Assistante

KONE Fatoumata Assistante

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Assistante

YAPO-YAO Carine Mireille Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs INWOLEY Kokou André Professeur Titulaire

DEMBELE Bamory Maître de Conférences Agrégé

KOUASSI Dinard Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Maître- Assistante

ADIKO Aimé Cézaire Maître-Assistant

ADJAMBRI Adia Eusèbe Maître-Assistant

AYE-YAYO Mireille Maître-Assistante

BAMBA-SANGARE Mahawa Maître-Assistante

BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S. Maître-Assistante

DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Maître-Assistante

KABRAN Tano K. Mathieu Maître-Assistant

KOUAME Dénis Rodrigue Maître-Assistant

KABLAN-KASSI Hermance Maître-Assistante

KAMAGATE Tairatou Assistant

YAPO Assi Vincent De Paul Assistant

IV. <u>CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE</u>

Professeur MALAN Kla Anglade Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs AKE Michèle Professeur Titulaire

GBASSI Komenan Gildas Professeur Titulaire

AMIN N'Cho Christophe Professeur Titulaire

BONY Nicaise François Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KPAIBE Sawa André Philippe Maître-Assistant

BROU Amani Germain Assistant

HE-KOUAME Linda Isabelle Assistante

TRE Eric Serge Assistant

YAO Adjoa Marcelle Assistante

YAO Jean Simon N'Ghorand Assistant

YEHE Désirée Mariette Assistante

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Docteurs COULIBALY Songuigama Maître-Assistant

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Maître-Assistant

KACOU Alain Assistant

KOUAHO Avi Kadio Tanguy Assistant

SICA-DIAKITE Amelanh Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs YAVO William Professeur Titulaire

BARRO KIKI Pulchérie Maître de Conférences Agrégé

DJOHAN Vincent Maître de Conférences Agrégé

KASSI Kondo Fulgence Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ANGORA Kpongbo Etienne Maître-Assistant

KONATE Abibatou Maître-Assistante

VANGA-BOSSON Henriette Maître-Assistante

MIEZAN Jean Sébastien Assistant

TANOH-BEDIA Valérie

Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs AMARI Antoine Serge G. Professeur Titulaire

DALLY Laba Ismaël Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S. Maître-Assistante

N'GUESSAN Alain Maître-Assistant

ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille Assistante

LIA Gnahoré José Arthur Attaché de recherche

N'GUESSAN Kakwokpo Clémence Assistante

N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia Assistante

TUO-KOUASSI Awa Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE

Professeur KONE BAMBA Diénéba Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeur FOFIE N'Guessan Bra Yvette Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold Maître-Assistant

ADIKO N'dri Marcelline Chargée de recherche

AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Assistante

ODOH Alida Edwige Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeur KOUAKOU SIRANSY N'Doua G. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs ABROGOUA Danho Pascal Professeur Titulaire

IRIE N'GUESSAN Amenan G. Maître de Conférences Agrégé

Docteurs EFFO Kouakou Etienne Maître-Assistant

AMICHIA Attoumou M. Assistant

BROU N'Guessan Aimé Assistant

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Assistant

DOFFOU Oriadje Elisée Assistant

KAMENAN Boua Alexis Assistant

KOUAKOU Sylvain Landry Assistant

TE BONLE Leynouin Franck-Olivier Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur GBASSI Komenan Gildas Professeur Titulaire

Chef de Département

Docteur KONAN Jean-Fréjus Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur KOUADIO Kouakou Luc Professeur Titulaire

Chef de département

Professeurs DANO Djédjé Sébastien Professeur Titulaire

DIAKITE Aissata Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU-SACKOU J. Maître de Conférences Agrégé

MANDA Pierre Maître de Conférences Agrégé

OGA Agbaya Stéphane Maître de Conférences Agrégé

SANGARE-TIGORI Béatrice Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane Maître-Assistant

HOUNSA-ALLA Annita Emeline Maître-Assistante

KONAN-ATTIA Akissi Régine Maître-Assistante

OUATTARA N'gnôh Djénéba Chargée de Recherche

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Assistante

KOFFI Kouamé Assistant

KOUAME Jérôme Assistant

N'GBE Jean Verdier Assistant

TIADE-TRA BI Marie Laure Assistante

DEDICACES

A mes parents

A mon père Allouka kizito et ma mère Yao Agnès, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être. Que ce travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos sacrifices, bien que je ne vous en acquitte jamais assez. Puisse le Seigneur notre Dieu, vous accorder santé, bonheur et longévité et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive. Je vous aime énormément.

A mon père adoptif

A toi papa Konin (Docteur Konin Boiffon Pierre), toi qui as permis que ce rêve soit réel. Merci pour tes conseils, pour ton amour et pour tes encouragements. Puisse le Seigneur te le rendre au centuple.

A mes frères et sœurs

Merci pour vos prières et votre soutien, j'espère vous avoir toute ma vie à mes côtés.

A mon fils Noah

Tu es ma source d'inspiration, la lumière qui éclaire ma vie, tu es ma raison d'être, merci d'exister. Je prie le Seigneur pour qu'il t'aide à grandir en âge et en sagesse, qu'il te comble de la grâce de la réussite afin que tu sois ma fierté.

A mon fiancé

A toi Ouattara mon amour, mon confident, tu as toujours su m'encourager. Je te dédie ce travail, expression de ma gratitude et de ma reconnaissance.

A mes oncles et mes tantes

Merci à vous chers oncles et chères tantes pour vos soutiens moraux et financiers. Puisse le Seigneur Dieu vous le rendre au centuple.

A mes amies de la faculté

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous êtes pour moi des frères et des amis. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Une pensée particulière à Docteur N'GUESSAN pascaline, à Docteur EYAMBI Raphelle et à Docteur DAKOUO Jokebed.

REMERCIEMENTS

A tous mes amis, plus spécialement à Koko Tanoh Thierry Richard

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre maître et Président de jury

Monsieur le Professeur MONNET DAGUI

- ➤ Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Chef du département de Biochimie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny
- ➤ Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody
- Directeur du Diplôme d'Etude Spécialisé (DES) de Biologie clinique
- ➤ Pharmacien biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur d'Abidjan-Cocody
- Membre de plusieurs sociétés savantes
- ➤ Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)
- Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)

Cher maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions, de trouver dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration

A notre maître et Directeur de thèse Madame le Professeur N'GUESSAN-IRIE GENEVIEVE

- Maître de Conférences Agrégé en Pharmacologie;
- ➤ Enseignante-Chercheure en Pharmacologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY
- Vice-doyen chargé de la pédagogie ;
- ➤ Docteur de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY en Pharmacologie ;
- > DES de Pharmacothérapeutique
- ➤ DEA de Physiologie Animale
- > CES de Parasitologie
- > CES d'Immunologie
- > CES d'Hématologie-Biologie
- ➤ Pharmacien au Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Cocody Abidjan ;
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan ;
- ➤ Membre de la SOPHACI (Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire) ;
- ➤ Membre de la SOPHATOX-Burkina (Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina);
- Membre de la SFE (Société Française d'Ethnopharmacologie).

Cher maître

Vos qualités professionnelles, votre amour pour le travail bien fait et votre disponibilité font de vous un modèle.

Vous nous avez fait confiance et avez mis tout en œuvre pour que ce travail se déroule dans de meilleures conditions.

En reconnaissance de tout ce que nous avons reçu de vous, nous vous prions de bien vouloir recevoir l'expression de notre gratitude et de notre grande admiration.

A notre maître et juge Monsieur le Professeur OUASSA Timothée

- ➤ Maitre de conférences agrégé de Bactériologie-Virologie,
- ➤ Responsable des unités de Bactériologie et de mycobactériologie du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA (CeDRes),
- Membre de l'American Society for Microbiologie (ASM),
- ➤ Membre de l'European Respiratory Society (ERS),
- ➤ Membre de l'Observatoire pour la Surveillance de la Resistance des Microorganimes en Côte d'Ivoire (ORMICI),
- Membre du Côte d'Ivoire's Fulbright Alumni Association (CIFA),
- Ancien interne des hôpitaux d'Abidjan.

Cher maître,

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant en acceptant de siéger parmi les membres de ce jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

Veuillez nous permettre de vous formuler l'assurance de notre haute considération et de notre sincère reconnaissance.

A notre maître et juge

Monsieur le Docteur DOFFOU Stanislas Adjeka

Cher maître,

Nous sommes profondément touché par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueille. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Veuillez accepter Monsieur le Docteur notre profonde reconnaissance et nos remerciements les plus sincères.

Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES SIGLES ET DES ACRONYMES	XXVIII
LISTE DES TABLEAUX	XXX
LISTES DES FIGURES	XXXI
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	5
I-HEPATITES VIRALES CHRONIQUES	6
I-1 Hépatite virale chronique C	6
I-1-1 Agent pathogène	6
I-2 Hépatite virale chronique B	10
I-2-1 Agent pathogène	10
I-3 Hépatite virale chronique D	15
I-3-1 Agent pathogène	15
II-MEDICAMENTS DISPONIBLES	19
II-1 Classification	19
II-1-1 Antiviraux à action indirecte	19
II -1-2 Antiviraux à action directe	20
II-2 Mécanismes d'action	22
II-2-1 Antiviraux à action indirecte	22
Le mécanisme d'action consisterait en l'inhibition de la polymérase v	irale22
II-2-2 Antiviraux à action directe	24
II-2-2-1 Inhibiteurs de la NS5A	24
II-2-2-2 Inhibiteurs de la polymérase NS5B	24
II-2-2-3 Inhibiteur de la polymérase virale	25
II-3 Propriétés pharmacocinétiques	25
II-3-1 Antiviraux à action indirecte	25
II-3-2 Antiviraux à action directe	26

III- SCHEMAS THERAPEUTIQUES	29
III-1 Recommandations OMS (OMS, 2016).	29
III-1-2 Traitement des hépatiques virales chroniques C	29
III-1-3 Traitement des hépatites virales chroniques D	34
III-2 Recommandations SNFGE	35
III-2-1 Prise en charge des hépatites virales chroniques B	35
II-2-2 Prise en charge des hépatites virales chroniques C	36
II-2-3 Prise en charge des hépatites virales chroniques D	38
DEUXIEME PARTIE :NOTRE ETUDE	39
I- OBJECTIFS DE L'ETUDE	40
I-1 Objectif général	40
I-2 Objectifs spécifiques	40
II-CADRE ET TYPE D'ETUDE	40
1-Cadre d'étude	40
2-Type d'étude	40
III- MATERIEL ET METHODES	40
III-1 Matériel de l'étude	40
III-2 Méthodes	41
III-2-1- Collecte des données	41
III-2-2 Critères d'inclusion et de non inclusion	41
IV- RESULTATS	42
IV-1 Description du protocole thérapeutique dans les 03 CHU d'Abidjan	42
IV-1-1 Répartition de l'échantillon de l'étude	42
IV-1-2 Protocoles thérapeutiques	42
IV-1-3 évolutions du traitement	44
IV-2 Charge virale au terme du traitement	45
IV-2-1 Marqueurs virologiques au début du traitement	45
IV-2-2 Marqueurs virologiques au terme du traitement	47
IV-3 Les paramètres biologiques au terme du traitement	49

IV-3-1 Les paramètres biologiques avant les traitements	49
IV-3-2 Paramètres biologiques au terme des traitements	50
IV-3-3 Marqueurs enzymatiques	50
DISCUSSION	52
CONCLUSION	58
REFERENCES.	60
ANNEXES	69

LISTE DES SIGLES ET DES ACRONYMES

°C : Degré Celsius

% : Pourcentage

AAD : Antiviraux à action directe

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

(Association Américaine pour l'Etude des Maladies du Foie)

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AG : Antigène

ALAT : Alanine Aminotransférase

ARN : Acide Ribonucléique

ASAT : Aspatate Aminotransférase

ATG : Adenine, tyrosine, Guanosine (codon stop)

AUG : Adénine, Uridine, Guanosine (méthionine ou codon d'initiation)

cccDNA : Covalenty Closed Circular Deoxyribonucleic acid

CD 4,8,81 : Cluster de Différenciation

CHR : Centre Hospitalier Régional

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLDN : Claudine

EASL: European Association for the Study of Liver (Association

Européenne pour l'Etude du foie)

IMPDH : Inhibiteur de l'Inosine Mononphosphate Déshydrogénase

GTP : Guanosine Triphosphate

KLDa : Kilo-dalton

MRP 4, 2 : Protéine Transporteuse 4,2

ND : Non Déterminé

NP : Nombre de Patients

NS : protéine Non Structurale

NTCP : Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide (Polypeptide

Co transportant du Taurocholate de Sodium)

OAT 1,2 : Transporteur Anionique 1, 2

OCLDN : Occludine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF : Open Reading From (Lecture Overture)

Ribavirine-MP: Ribavirine Monophosphate

rLDL : Récepteur de Lipoprotéine de Faible Densité

RVS : Réponse Virologie Soutenue

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Enterologie

SRB1 : Récepteur Humain Scavenger de type B classe I

TDF : Ténofovir

VHB : Virus de l'Hépatite Virale B

VHC : Virus de l'Hépatite Virale C

VHD : Virus de l'Hépatite Virale D

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humain

VLDL : Lipoprotéine de très Basse Densité

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Durées de traitement des patients sans cirrhose atteints du VHC30
Tableau II : durées de traitements des patients VHC atteint de cirrhose31
Tableau III : Durées des traitements des Patients VHC atteints sans cirrhose32
Tableau IV : Durée des traitements des patients atteints VHC avec cirrhose33
Tableau V : Classification de l'activité virale et de la Fibrose selon le score METAVIR
Tableau VI : Répartition des patients selon le CHU et le type viral42
Tableau VII : Schémas thérapeutique des hépatites virales chroniques dans les CHU Abidjan
Tableau VIII : Issues du traitement des hépatites virales chroniques44
Tableau IX : Motifs des échecs thérapeutiques45
Tableau X : Caractéristiques virologiques des malades du VHB au début du traitement46
Tableau XI : Caractéristiques virologiques des malades VHC au début du traitement46
Tableau XII : Marqueur virologiques après traitement par interférons alpha 2a pégylé des patients atteints du VHB48
Tableau XIII : Marqueurs virologiques des patients déclarés guéris après traitement contre le VHC
Tableau XIV : Paramètres biologiques des patients atteints du VHB avant le traitement
Tableau XV : Paramètres biologiques des patients atteints de VHC avant le traitement
Tableau XVII : Paramètres biologiques des patients déclarés guéris après traitement contre le virus de l'hépatite chronique C
Tableau XVIII : Les intervalles de valeurs de l'ASAT et de l'ALAT avant le traitement
Tableau XIX : Les intervalles valeurs de l'ALAT et de L'ASAT après le traitement 51

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Schéma simplifié de la structure du VHC	7
Figure 2 : Génome du VHC et protéines exprimées	7
Figure 3 : Représentation schématique du cycle de réplication du VHC	10
Figure 4 : Schéma représentatif du virus de l'hépatite B	12
Figure 5 : Principales étapes du cycle de réplications du VHB	15
Figure 6 : Schéma du virus de l'hépatite D	16
Figure 7 : Représentation schématique du Cycle de réplication du VHD	18
Figure 8 : Structure chimique de la ribavirine	19
Figure 9 : Structure chimique de l'interferon alpha 2a pégylé	19
Figure 10 : Structure chimique du daclatasvir	20
Figure 11 : Structure chimique du lédipasvir	20
Figure 12 : Structure chimique du velpatasvir	21
Figure 13 : Structure chimique du sofosbuvir	21
Figure 14 : Structure chimique du ténofovir	22

INTRODUCTION

L'hépatite virale est une inflammation ou une destruction des cellules du foie causée par l'un des cinq virus de l'hépatite : A, B, C, E, D. Ces virus se transmettent par voies diverses : par l'ingestion d'aliments ou d'eaux contaminées pour les hépatites A et E, par contact avec du sang non sécurisé ou d'autres liquides corporels pour l'hépatite B, essentiellement par du sang contaminé pour l'hépatite C. L'hépatite D quant à elle désigne une infection additionnelle qui se déclare en présence de l'hépatite B. Les virus de l'hépatite provoquent tous une hépatite virale aiguë dont la plupart des personnes atteintes se rétablissent complètement. Seules les infections causées par les virus B, C, D peuvent devenir chroniques (OMS, 2017).

L'hépatite virale a causé 1,34 millions de décès en 2015, soit un nombre comparable à celui des décès dus à la tuberculose et supérieur aux décès causés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Toutefois, le nombre des décès dus à l'hépatite virale augmente avec le temps, tandis que la mortalité due à la tuberculose et au VIH diminue. La plupart des décès dus à l'hépatite virale en 2015 était imputables aux affections chroniques du foie (720 000 décès dus à une cirrhose) et aux cancers primitifs du foie (470 000 décès dus au carcinome hépatocellulaire). À l'échelle mondiale, en 2015, le nombre des personnes atteintes d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) était estimé à 257 millions, et celui des personnes atteintes d'une infection due au virus de l'hépatite C (VHC), à 71 millions (OMS, 2017).

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est une des principales causes de cirrhose du foie et de carcinome hépatocellulaire (**Moutaouakil et** *al*, **2017**).

L'épidémie due au VHB touche essentiellement la région africaine et la région du pacifique occidental. L'épidémie causée par le VHC n'épargne aucune région, avec des différences majeures entre pays et au sein d'un même pays. C'est dans la région de la méditerranée orientale et dans la région européenne

que les prévalences enregistrées pour le VHB sont les plus élevées (OMS, 2017).

Les infections à virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) touchent particulièrement l'Afrique. En Afrique de l'Ouest, la prévalence du VHB est estimée globalement à 8%; au Cameroun, en Afrique centrale, celle du VHC est estimé 10%.

En Côte d'Ivoire, malgré une prévalence d'environ 12% du VHB et 5% du VHC, le dépistage et la prise en charge des hépatites virales B et C demeurent très limités. Par ailleurs en mai 2016, l'Assemblée Mondiale de la Santé a approuvé la stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale pour la période 2016-2021. La Stratégie appelle à éliminer d'ici 2030 l'hépatite virale en tant que menace pour la santé publique en réduisant le nombre de nouvelles infections de 90 % et la mortalité de 65 %. Le rapport est axé sur les hépatites B et C, qui sont responsables de 96 % de la mortalité due à l'hépatite. Il présente des données dans l'optique des cinq orientations stratégiques (information stratégique, interventions, équité, financement et innovation), piliers essentiels de la Stratégie visant à faciliter le suivi des progrès dans les pays, les régions et à l'échelle mondiale, et à mesurer l'impact des interventions en termes de réduction des nouvelles infections et de vies sauvées entre 2015 et 2030 (Enel et al, 2015).

Face à la menace que constitue ce fléau, aggravée par la paupérisation avancée de la population, la Côte d'Ivoire a adopté en 2015 l'une des stratégies proposées par L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS); stratégie visant à réduire la mortalité due aux virus de l'hépatite B et C par la subvention du traitement de ces affections. Les centres de traitement sont principalement les trois Centres Hospitaliers et Universitaires (CHU) d'Abidjan, celui de Bouaké et le Centre Hospitalier et Régional (CHR) de Yamoussoukro.

Trois ans après la mise en place de ce programme de prise en charge médicamenteuse subventionnée des hépatites virales chroniques, quel est le bilan qui s'en dégage sur le plan pharmacologique ?

Notre étude portera sur l'évaluation de l'efficacité de ces médicaments dans les trois CHU d'Abidjan.

PREMIERE PARTIE: GENERALITES

I- HEPATITES VIRALES CHRONIQUES

I-1 Hépatite virale chronique C

I-1-1 Agent pathogène

• Structure et organisation génomique

Le virus de l'hépatite virale VHC est un virus enveloppé sphérique de 55 à 65 nm de diamètre (Figure 1), difficilement visualisable en microscopie électronique. L'étude des séquences virales a permis de le classer dans la famille des *Flaviviridae* qui comporte 3 genres : *Flavivirus*, *Pestivirus* et *Hepacivirus*. Le VHC est le seul représentant du genre *Hepacivirus* (**Miller et al, 1990**). Il est constitué de l'intérieur vers l'extérieur de trois structures suivantes : Un génome viral constitué d'une molécule d'ARN de polarité positive, une nucléocapside à symétrie icosaédrique formée d'environ 32 capsomères et une enveloppe lipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées les protéines virales spécifique E1 et E2 (**Penin, 2003**).

Le génome du VHC se compose d'une molécule d'ARN monocaténaire, de polarité positive de 9,6 kd (Wedemeyer et al, 2009). Cette molécule linéaire comprend trois régions distinctes de 5'en 3' (Figure 2): la région 5'non codante, un fragment simple ouvert ou single open reading frame (ORF) codant pour un polypeptide précurseur d'approximativement 3000 résidus d'acides aminés, dans lequel, ce polypeptide est fragmenté en 3 protéines structurales (core, E1et E2) et 7 protéines non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) et une région 3' non codante (Walewski et al, 2001).

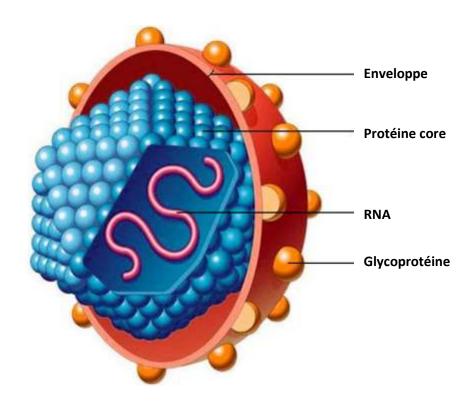


Figure 1 : schéma simplifié de la structure du VHC (Duclos-Vallée et *al*, 2011)

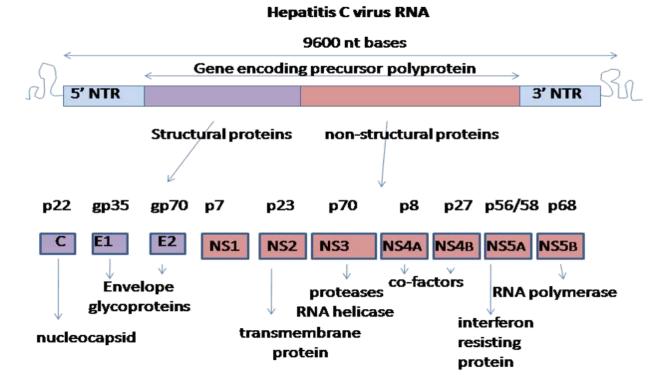


Figure 2 : génome du VHC et protéines exprimées (Lauer et Walker, 2001)

Propriétés physico-chimiques

Le virus de l'hépatite C est un virus thermorésistant. Il peut vivre à 80°C pendant 72 heures. Il est détruit par les détergents et le chloroforme. Il n'est pas intégré au génome cellulaire. Il a une virémie basse (inférieure à 1000 particules virales/ml) et prolongée (**Highleyman et al, 2010**).

Génotype

L'analyse phylogénique a permis de répartir le VHC en 6 groupes numérotés de 1 à 6 appelés génotypes et en plusieurs sous-types au sein de chaque génotype, identifiés par des lettres minuscules (a,b,c,d...). Les génotypes et les sous-types se distinguent entre eux par une divergence de 30 à 35% et de 20 à 25 % de leurs séquences nucléotidiques, respectivement (**Smith et al, 2014**)

I-1-2 Physiopathologie

La particule virale se fixe sur la cellule hôte via une interaction directe entre les glycoprotéines de surface E1 et E2 ou les lipoprotéines avec les récepteurs spécifiques. Ces récepteurs spécifiques du VHC identifiés sont :

- La tétraspanine ou les molécules CD81 qui sont exprimées à la surface des cellules de mammifères à l'exception des hématies et des plaquettes. Elles fixent spécifiquement la glycoprotéine d'enveloppe E2 du VHC;
- Le récepteur des lipoprotéines de basse densité (rLDL); les virions infectieux pourraient également se fixer spécifiquement aux récepteurs des LDL, sans doute par le biais de leur interaction de surface avec les VLDL et LDL. Cette fixation serait associée à une internalisation des particules virales. Le récepteur fixe uniquement la glycoprotéine d'enveloppe E1 du VHC (Wunschmann et al, 2000).

- Le récepteur human scavenger type B classe 1 (SRB1) est une glycoprotéine de 82 Kda. C'est le récepteur physiologique des lipoprotéines de haute densité qui facilite les mouvements cellulaires du cholestérol. Les récepteurs rLDL et SRB1 pourraient également reconnaître les virions, notamment associés aux lipoprotéines.
- D'autres protéines, la Claudine (CLDN-1) et l'occludine (OCLDN) pourraient participer à l'entrée du virus dans la cellule (**Evans et** *al*, 2007).

L'enveloppe du virus fusionne avec la membrane de l'endosome et le virus pénètre dans le cytoplasme par un mécanisme d'endocytose et sous l'effet d'un pH acide. Il y'a ensuite décapsidation du virus et libération du génome viral dans le cytosol. Ce dernier est traduit en une polyprotéine précurseur qui subit une maturation pour donner les protéines virales (Figure 3).

La réplication des protéines structurales et non structurales, suite à la maturation de la polyproteine précurseur du VHC, permet l'initiation de la réplication et la formation du complexe de réplication (**Blanchard et al, 2006**; **Meertens et al, 2006**). L'ARN de polarité négative est synthétisé par la réplicase NS3-5B codée par le virus et sert de matrice pour la production excessive d'ARN viral de polarité positive.

L'ARN viral de polarité positive nouvellement formé est internalisé dans les futures particules virales composées de capside, E1 et E2. Les particules sont enveloppées en bourgeonnant dans la lumière du réticulum endoplasmique. Le relargage extracellulaire s'opère ensuite grâce à des vésicules d'exocytose vers la membrane cellulaire (**Wedemeyer et al, 2012**). Les signes cliniques qui s'ensuivent sont la fatigue, la fièvre, la grippe, la jaunisse, l'insomnie, l'hypersomnie, la perte d'appétit, la perte de poids, les douleurs musculaires et articulaires, les nausées, les vomissements, la diarrhée (**OMS, 2014**).

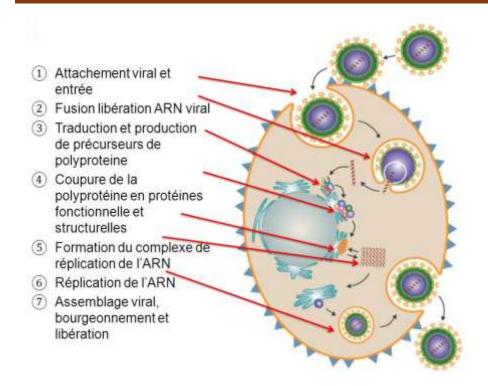


Figure 3 : schéma du cycle de réplication du VHC (Docplayer, 2011)

I-2 Hépatite virale chronique B

I-2-1 Agent pathogène

• Structure et organisation génomique

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN appartenant à la famille des Hepadnaviridae (**Zuckerman**, 1996). La particule virale (virion) se compose d'une enveloppe extérieure lipidique, d'un noyau et d'une nucléocapside de forme icosaédrique composée de protéines (Figure 4). La nucléocapside entoure l'ADN viral et une ADN polymérase, qui a une activité de transcriptase inverse. Le réservoir du virus de l'hépatite B est humain et la contagiosité élevée du virus est 50 à 100 fois supérieure à celle du VIH. L'examen microscopique du sang d'un malade en phase active de synthèse virale a montré l'existence :

- De particules sphériques de grande taille (42 nm), peu nombreuses, correspondant aux particules virales complètes et infectieuses, à l'aspect en cocarde appelé particule de Dane. Ces particules sont constituées d'un noyau (nucléocapside contenant un ADN double brin associé à une ADN polymérase) ainsi que d'une enveloppe protéique.
- De particules plus nombreuses de deux types : les unes sphériques de petite taille (environ 22 nm de diamètre) constituées d'antigène HBs, non infectieuses. Les autres, en forme de bâtonnets de 22 nm de diamètre, et de longueur variable et qui sont un empilement des sphères, non infectieuses (**Denis et** *al*, **1999**).

Le génome du VHB est fait d'un ADN circulaire, partiellement double brin associé à la polymérase virale. Il présente des gènes chevauchants qui sont différenciés par 4 régions :

- Région S (gène S): elle code pour la protéine de surface antigène HBs (AgHBs). le gène S est une longue suite de nucléotides codants, mais qui contient trois séries de codons ''start'' (ATG) qui le divisent en trois sections, pré-S1, pré-S2, et S. En raison des multiples codons de départ, il se forme des polypeptides de trois tailles différentes, grandes, moyennes et petites (pré-S1 + pré-S2 + S, pré-S2 + S, ou S).
- Région C (gène C): elle code pour la protéine de capside ou antigène HBc (AgHBc), son codon de départ est précédé par un autre codon en amont, de formule AUG, qui initie la production de la protéine précore. L'AgHBe est produit par traitement protéolytique de la protéine du pré-core.
- Région p (gène P): elle code l'ADN polymérase virale, (Beck et Nassal, 2007).

 Région X (gène X): son rôle est encore mal connu (Bouchard et Schneider, 2004).

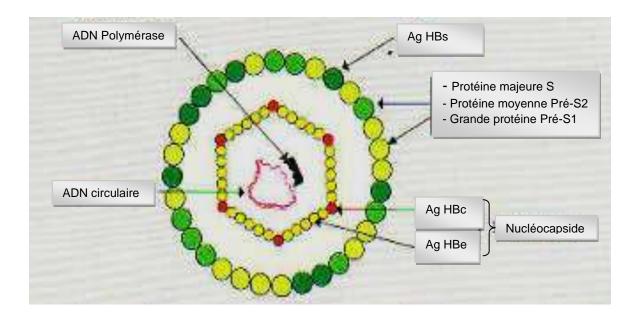


Figure 4 : schéma représentatif du virus de l'hépatite B (Docplayer, 2002)

• Propriétés physico-chimiques

Le VHB, comme le VHC, peut survivre à la dessiccation contrairement au VIH. Le VHB est encore infectieux après 7 jours de dessiccation, alors que le VHC reste infectieux pendant quelques semaines. Il résiste également à des procédés de stérilisation à température faiblement élevée (**Locarnini**, 2004).

Génotype

Les sérotypes du VHB sont stables et définis par l'expression des anticorps (Ac) monoclonaux. L'AgHBs présente un déterminant « a » commun à toutes les souches du VHB et appartient à la protéine S qui est un épitope conformationnel. Le déterminant « a » est associé à deux déterminants sous

deux formes mutuellement exclusives d/y (**Okamoto et al, 1987**) et w/r (**Bancroft et al, 1972**) dont les positions déterminent les sous-types de l'AgHBs. La substitution d'une lysine en une arginine convertit « d » en « y » en position 122 et « w » en « r » en position 160. Actuellement 10 sous-types différents du VHB sont identifiés ; ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw3, adw4q (-), adrq (+) et adrq (-) (**Kay et Zoulim, 2007**). Chaque sous type comprend lui-même de nombreux variant de polymorphisme. La population du VHB humaine est classée en plusieurs génotypes. Ceux-ci sont définis comme possédant entre eux au moins 8% de divergence de la séquence nucléotidique complète (**Norder, 1992**). Ils sont déterminés à partir de la région PréS2 dans la plupart des cas. Actuellement 10 génotypes du VHB différents sont identifiés et représentés de A à J (**Lin et Kao, 2011**).

I- 2-2- Physiopathologie

La particule virale contenant l'ADN viral partiellement double brin se fixe à la membrane plasmatique basolatérale (**Schulze**, **2012**) par l'intermédiaire des gylcosaminoglycanes et du récepteur spécifique NTCP (le sodium- taurocholate cotransporting polypeptide) de l'hépatocyte (**Yan**, **2012**). L'entrée du virus dans la cellule se fait par endocytose entrainant la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme.

La nucléocapside migre vers le noyau grâce à des signaux de localisation nucléaire portés par l'antigène HBc. Il y'a alors pénétration de l'ADN du VHB dans le noyau.

Par un mécanisme encore mal connu, la forme circulaire ouverte et partiellement bicaténaire de l'ADN viral se trouve, sous l'action de l'ADN polymérase virale incluse dans la particule virale, transformée en forme bicaténaire circularisée sous tension : c'est le cccDNA, pour *covalently closed circular* DNA, appelé aussi supercoiled DNA, pour ADN surenroulé ou torsadé.

Un ARN pré-génomique est transcrit par une ARN polymérase II cellulaire à partir du brin long de cet ADN super enroulé. Cet ARN pré-génomique synthétisé migre dans le cytoplasme et sert de matrice pour la synthèse de l'antigène HBc et de la polymérase.

Les ARN transcrits sont traduits en protéines dans le cytoplasme de l'hépatocyte (capside, protéine de surface, protéine x, polymérase virale).

Le brin long de l'ADN est synthétisé dans la capside par un processus de transcriptase inverse par l'ADN polymérase virale (Figure 5).

La synthèse du brin court S+ débute ensuite à partir du brin long de l'ADN qui vient d'être formé. La capside mature contenant une molécule d'ADN est soit redirigé vers le noyau pour augmenter le pôle de l'ADN surenroulé, soit enveloppé au niveau du corps multi-vésiculaire. De ce dernier les particules virales infectieuses sont dirigées vers la membrane cytoplasmique via l'appareil sécrétoire pour être libérées dans le milieu extracellulaire (**Ducancelle, 2011**). Ce mécanisme de multiplication virale a pour conséquence clinique la fièvre, le jaunissement des yeux, les urines foncées, les douleurs abdominales, les nausées et vomissement et dans la forme chronique sévère on assiste à la destruction des cellules du foie (**OMS, 2014**).

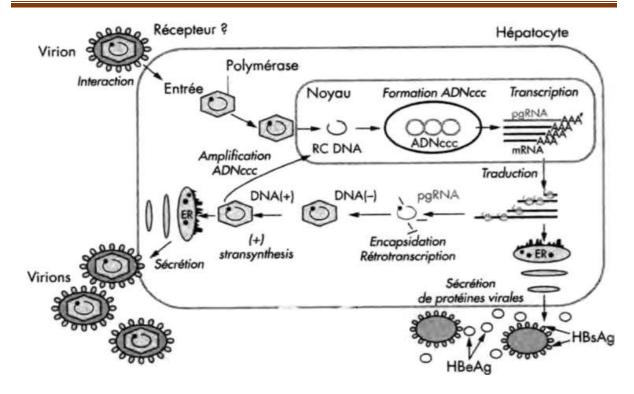


Figure 5 : étapes du cycle de réplications du VHB (Marcellin, 2008)

I-3 Hépatite virale chronique D

I-3-1 Agent pathogène

• Structure et organisation génomique

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un petit virus de 37 nm de diamètre. C'est un pseudo virus à ARN unique dans le monde animal. Son enveloppe est formée d'une membrane lipidique où sont ancrées les glycoprotéines du VHB portant l'AgHBs. Une structure organisée en ribonucléoprotéine d'un diamètre de 19 nm a été observée en microscopie électronique (Figure 6). Deux protéines de 24 et 27 kd codées par le génome viral sont associées dans la particule virale à l'ARN génomique.

Le génome du VHD est un ARN monocaténaire circulaire comprenant un fort degré d'appariement interne (Wang et al, 1987), ainsi qu'un mode de réplication en cercle roulant dans le noyau de la cellule infectée ce qui confère au VHD les propriétés des viroïdes. Cependant à la différence des viroïdes dont

le génome est trop petit pour coder pour une protéine, le génome du VHD code pour une protéine (l'antigène delta) (**Kuo et** *al***, 1989**).

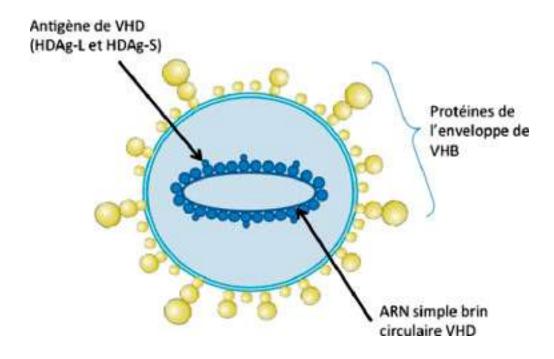


Figure 6 : schéma du virus de l'hépatite D (Sa et al, 2011)

Propriétés physico-chimiques

Le système delta antigène-anticorps est associé à l'hépatite du type B, chez l'homme. L'Ag delta a été extrait et solubilisé par sonification et traitement avec du chlorure de guanidinium à partir des noyaux de cellules de foie obtenues à l'autopsie d'un sujet delta positif. La centrifugation à l'équilibre, la filtration sur gel, les traitements chimiques et enzymatiques ont révélé que l'Ag delta est une protéine d'environ 68000 kd avec une densité de flottabilité de 1,28g/cm³ dans du chlorure de césium, stable en présence de la chaleur, des acides, des nucléases et des glycosidases, et inactivée par une base et les protéases. Une préparation standard d'Ag delta a été utilisée pour développer un dosage radio immunologique bloquant en phase solide l'anti delta (**Rizzeto**, 2009).

Génotype

Le VHD se décline en trois principaux génotypes. Le génotype I est le plus courant dans le monde, mais le génotype II prédomine à Taiwan, (La maladie associée au génotype II serait moins sévère que celle liée génotype I) et le génotype III est associé à des éruptions d'hépatites ''sévères'' au Venezuela et au Pérou (Farcil, 2004).

I-3-2-physiopathologie

La particule virale s'accroche à la membrane de l'hépatocyte et libère son contenu, il y'a alors pénétration du contenu viral dans le cytoplasme de l'hépatocyte. La ribonucléoprotéine est transportée du cytoplasme vers le noyau par l'intermédiaire de l'Ag delta qui comporte un signal de localisation nucléaire (Figure7). Ce transport est très important car l'enzyme utilisée pour la réplication virale est localisée dans le noyau (**Kuo et** *al*, 1989).

Durant la synthèse d'un brin anti génomique, un signal de polyadénylation permet d'engendrer un transcrit partiel mûri en ARNm qui sera traduit en AgHDs. Dans le cytoplasme la réplication continue « en cercle roulant » et le transcrit naissant subit un autoclivage produisant une extrémité 5'OH stable. L'ARN engendré se structure en pseudo doubles brins sur lesquels se fixent les molécules d'AgHDs, inhibant la polyadenylation et permettant ainsi la synthèse d'un multimètre de brin anti génomique. Ce multimètre de brin est clivé en brin anti génomique monocaténaire qui sert de matrice à la synthèse de brin génomique (Hsieh et Taylor, 1991). Par ailleurs, une enzyme cellulaire induit une mutation sur un ARN génomique du VHD entrainant la synthèse d'ARNm anti génomique codant non plus pour l'AgHD mais pour l'AgHDL (bras long) aboutissant à l'inhibition de l'action activatrice de la réplication de l'AgHDs (bras court).

L'apparition de l'AgHDL est l'élément déclenchant le processus d'assemblage du génome viral dans les particules virales. L'AgHDL par la formation d'hétéromère avec l'AgHDs fixé sur l'ARN génomique va permettre la connexion du complexe ribonucléoproteique avec l'AgHBs situé au niveau du réticulum endoplasmique. Ce mécanisme de réplication permet dans un premier temps d'amplifier la réplication virale dans la cellule infectée sans qu'il ait excrétion de l'ARN viral. Dans un deuxième temps le complexe AgHDS+L ralentit la réplication virale pour favoriser la survie de la cellule infectée tout en permettant l'excrétion des virus néoformés de la cellule infectée (Chang et al, 1988). Le VHD n'étant présent que lors d'une co-infection avec le VHB par conséquent les signes cliniques seront : la fièvre, le jaunissement des yeux, les urines foncées, les douleurs abdominales, les nausées et vomissement et dans la forme chronique sévère on assiste à la destruction des cellules du foie. (OMS, 2014)

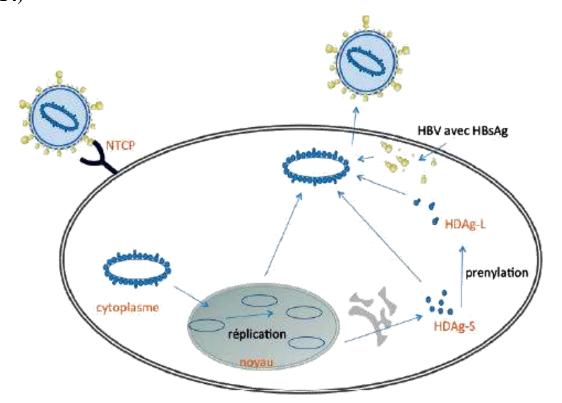


Figure 7 : schéma du cycle de réplication du VHD (Guglielmi et al, 2016)

II-MEDICAMENTS DISPONIBLES

II-1 Classification

Deux grands groupes d'antiviraux sont utilisés pour la prise en charge médicamenteuses des hépatites virales chroniques en Côte d'Ivoire. Ce sont : les antiviraux à action indirecte, et les antiviraux à action directe.

II-1-1 Antiviraux à action indirecte

✓ Ribavirine

Figure 8 : structure chimique de la ribavirine (Malinoski et Stollar, 1981)

✓ L'interferon alpha 2a pégylé

Figure 9 : structure de l'interféron α 2a pégylé (Asselah et al, 2008)

II -1-2 Antiviraux à action directe

○ Les inhibiteurs de la protéine non structurale NS5A

De dénomination caractérisée par le suffixe « asvir », les molécules disponibles sont :

✓ Daclatasvir

Figure 10 : structure chimique du daclatasvir (Lohmann et al, 1999)

✓ Ledipasvir

Figure 11 : structure chimique du lédipasvir (Lee, 2013)

✓ Velpatasvir

Figure 12 : structure chimique du velpatasvir (Svarovskaia et al, 2012)

o Les inhibiteurs de la polymérase NS5B

Leur dénomination est caractérisée par le suffix « buvir ». Le représentant usuel en Côte d'Ivoire est le sofosbuvir.

Figure 13: structure chimique du sofosbuvir (Mansuri, 2018)

o Les inhibiteurs de la polymérase virale

La molécule la plus utilisée en Côte d'Ivoire est le ténofovir (TDF)

Figure 14 : structure chimique du ténofovir (Han et al, 2012)

II-2 Mécanismes d'action

II-2-1 Antiviraux à action indirecte

✓ Ribavirine

Le mécanisme d'action consisterait en l'inhibition de la polymérase virale.

Les premières études menées sur la ribavirine ont montré que la ribavirine 5'monophosphate (ribavirine-MP) est un inhibiteur puissant de l'activité inosine 5'-monophosphate deshydrogénase (IMPDH) conduisant à la diminution du pool de guanosine triphosphate (GTP) intracellulaire. Par ailleurs, une étude in vitro a montré que la GTP stimule de façon sélective l'initiation de la synthèse d'ARN par la NS5B du VHC (**Lohmann et al, 1999**). Le pouvoir mutagène de la ribavirine sur le Poliovirus est théoriquement transposable aux virus à ARN en général et induirait une action antivirale en forçant les virus à ARN à « l'erreur catastrophique » et la génération de mutants défectifs. Ainsi la ribavirine en augmentant le taux de mutations est capable de diminuer de façon considérable la viabilité virale (**Virginia et David, 2013**).

✓ Interferon alpha 2a pégylé

L'interféron alpha 2a pégylé a une activité antivirale, antiproliférative et immuno-modulatrice. Il active des enzymes intracellulaires la 2'5'-oligo-adenylate- synthase et la protéine-kinase qui vont interférer avec les facteurs nucléaires de la transcription. La 2'5-oligo-adenylate-synthétase active une ARNase qui passe alors de la forme inactive à la forme active. Elle provoque la dégradation des ARNm et empêche les synthèses protéiques par le virus (Alfaiate et al, 2015).

En outre l'interféron alpha 2a pégylé stimule la synthèse et la présentation des protéines du système majeur d'histocompatibilité de classe I et II qui sont impliquées dans la présentation des épitopes viraux aux lymphocytes CD4 et CD8, ce qui stimule la prolifération des cellules T pendant l'activation de la réponse immunitaire.

Un autre intérêt de la pégylation est de diminuer l'antigénécité de la protéine et de diminuer le risque d'échappement lié à l'apparition d'anticorps anti interféron grâce à l'activité de la 2'5'-oligo-adenylate-synthétase qui reste stable pendant 250 h (activité prouvée après administration à dose unique 130-180µg d'interféron alpha 2a pégylé à des sujets sains) qui prolonge la réponse virologie à un taux supérieur à (39%) contre 19% pour l'interféron alpha 2a standard

En somme l'interféron alpha 2a pégylé agit par :

- Diminution de la réplication virale
- Induction d'un état antiviral dans les cellules infectées
- Augmentation de la lyse des cellules infectées
- Inhibition du fibrinogène hépatique (**Urban et** *al***, 2014**).

II-2-2 Antiviraux à action directe

II-2-2-1 Inhibiteurs de la NS5A

✓ Daclatasvir

Les données *in vitro* et de modélisation indiquent que le daclatasvir interagit au niveau de la partie N terminale de la protéine ce qui entraine des déformations structurelles interférant sur les fonctions de la NS5A. On montre que cette molécule cible à la fois les fonctions cis et trans-NS5A et perturbe la fonction des nouveaux complexes de réplication du VHC en modulant l'état de phosphorylation de NS5A (**Lohmann et al, 1999**).

✓ Lédipasvir

Lédipasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A, il est efficace contre les génotypes 1, 4, 5,6 du virus de l'hépatite virale C. Il exerce une action inhibitrice sur la réplication de l'ARN viral et sur l'assemblage du virion. (**Lee, 2013**)

✓ Velpatasvir

Le velpatasvir (anciennement GS-5816, Gildead Sciences) est un nouvel inhibiteur du VHC NS5A pangénotypique avec une activité antivirale contre les replis du VHC dans les génotypes 1 à 6 (**Svarovskaia et** *al*, **2012**).

II-2-2-2 Inhibiteurs de la polymérase NS5B

✓ Sofosbuvir

Il s'agit d'une prodrogue se transformant en béta-D-2'-déoxy-2'-fluoro-2'-C-méthyluridine monophosphate. Il inhibe la polymérase NS5B du virus de l'hépatite C et ne semble pas jouer sur l'ADN ou l'ARN polymérase humaine (**Shiffman, 1999**).

Le Sofosbuvir est un promédicament qui a un métabolite actif avec un agent antiviral à action directe qui inhibe la polymérase dépendante de l'ARN du VHC NS5B, un composant vital de la réplication virale. Le métabolite actif du sofosbuvir, le triphosphate analogique de l'uridine (GS-461203), a une activité contre les génotypes 1, 2, 3, 4 et 6 du VHC, agissant comme terminateur de chaîne (Sofia et al, 2010) (Lam et al, 2010) (Hebner et al, 2012). Le (GS-461203) peut également montrer l'efficacité contre le génotype 5a, par n'inhibition de l'ADN humain polymérase ou de l'ARN polymérase humaine ou mitochondriale (Sofia et al, 2010).

II-2-2-3 Inhibiteur de la polymérase virale

✓ Ténofovir

Le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la reverse transcriptase. Il est utilisé dans le traitement du VIH et du VHB.

Le ténofovir est un analogue nucléotidique qui inhibe les polymérases virales par des liaisons directes et après incorporation dans l'ADN viral. Il pénètre dans la cellule tubulaire au niveau de la membrane baso-latérale par l'intermédiaire de transporteurs anioniques OAT1 et OAT2. Sa sécrétion est un processus actif qui utilise des protéines transporteuses MRP4 et MRP2. Le ténofovir est un inhibiteur puissant et sélectif de la transcriptase inverse de l'ADN polymérase du virus de l'hépatite B (VHB). Il a une activité sur le VHB tant chez les patients atteints d'une mono infection que chez les patients atteints d'une co-infection virus d'immunodéficience humaine VIH et VHB.

II-3 Propriétés pharmacocinétiques

II-3-1 Antiviraux à action indirecte

✓ Ribavirine

Après administration d'une dose unique de 600 mg de ribavirine, l'absorption de celle-ci est rapide (1 à 2 h) et importante.

La demi-vie d'élimination varie entre 14 et 160 heures.

La biodisponibilité absolue est d'environ 45 à 65% du a un effet de premier passage hépatique, cette biodisponibilité est augmentée par la prise d'un repas riche en graisse. La ribavirine doit être administrée pendant le repas.

La clairance moyenne de la ribavirine varie entre 22 et 29 l/h. Environ 10% de la doses marquée est retrouvée dans les fèces

✓ Interféron alpha 2a pegylé

Grâce à la pégylation, la résorption de l'interféron alpha 2a, après administration sous-cutanée, est retardée et est détectable dans le sang 3 à 6 heures plus tard. Les concentrations sériques maximales sont obtenues en moyenne 80 h après injection (**Urban et** *al*, **2014**).

La biodisponibilité est de 61%. La demi-vie d'élimination est augmentée de 8 fois. Cet allongement de la demi-vie couplé à la résorption retardée ont permis d'améliorer la tolérance à la molécule, aboutissant ainsi à une injection hebdomadaire couvrant les besoins thérapeutiques.

II-3-2 Antiviraux à action directe

✓ Daclatasvir

Le daclatasvir est rapidement absorbé après une administration multiple de 60 mg de comprimé, avec des pics de concentrations plasmatique situés entre 1 et 2 h, mais la prise de daclatasvir 60 mg comprimé après un repas riche en lipide diminue sa concentration plasmatique. Ainsi le daclastavir doit être administré à jeun.

Par ailleurs, la biodisponibilité de daclatasvir est de 67% et sa clairance totale est de 4,24 h.

La demi-vie d'élimination de la molécule de daclatasvir est comprise entre 12 et 15 h, et l'élimination se fait principalement dans les selles à 88% dont 53% sous forme inchangée et accessoirement dans les urines à 7% sous forme inchangée.

Le daclatasvir est un substrat du CYP3A4 et du transporteur de médicaments P-gp. Par conséquent, les puissants inducteurs du CYP3A4 ou P-gp sont susceptibles de diminuer les taux plasmatiques et l'effet thérapeutique du daclatasvir. Par conséquent daclatasvir est contre-indiqué en association avec des médicaments fortement inducteurs du CYP3A4 ou du P-gp (**Lohmann et al, 1999**). Par contre, les puissants inhibiteurs du CYP3A4 ou P-gp (amiodarone, clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, quinidine, ranolazine, ritonavir) sont susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de daclatasvir.

✓ Lédipasvir

Après administration orale de 90 mg de lédipasvir sous la présentation lédipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg chez les patients infectés d'hépatite virale chronique C, le pic plasmatique du lédipasvir est atteint en 4 h.

La liaison du lédipasvir aux protéines plasmatiques humaines est supérieure à 99,8%. Aucun métabolisme du lédipasvir par les différents cytochromes humains n'a été détectable. Le lédipasvir inchangé est la principale forme d'élimination. La voie d'élimination principale de lédipasvir est l'excrétion biliaire (en moyenne 70% de la dose est excrétée dans les fèces). L'excrétion rénale étant une voie mineure (en moyenne 1%), le lédipasvir peut être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale.

✓ Sofosbuvir

Après administration orale, le sofosbuvir est rapidement absorbé et le pic plasmatique est atteint en 0,5 à 2 h, quelle que soit la dose administrée. Le sofosbuvir n'est pas un substrat des transporteurs d'influx hépatique, sa liaison aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 85 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit.

Le sofosbuvir est complètement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue du nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique.

La clairance rénale est la voie d'élimination principale du sofosbuvir sous la forme inactivée le GS-331007 à 78% et à 3,5 % sous sa forme inchangée de sofosbuvir. En conséquence sa dose doit être ajustée une fois que la clairance de la créatinine est de 50ml/min.

Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 sont de 0,4 et 27 h, respectivement.

✓ Ténofovir

Après administration d'une dose unique de ténofovir (TDF), la biodisponibilité orale varie entre 25% et 40%, 90% du médicament est non lié aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination du TDF est comprise 17 et 1050 h. Le TDF est éliminé sous forme inchangé dans les urines par voie de la filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire en conséquence, sa dose doit être ajustée une fois que la clairance de la créatinine est de 50 ml/min.

Le TDF ne subit pas de métabolisme hépatique pour son élimination de sorte qu'il n'est pas affecté par une insuffisance hépatique et peut être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique (**Shiffman, 1999**).

III- SCHEMAS THERAPEUTIQUES

III-1 Recommandations OMS (OMS, 2016).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) recommande des traitements spécifiques au type des hépatites virales :

III-1-1 Traitement des hépatites virales chroniques B

Pour le traitement des patients atteints d'une hépatite virale chronique B, l'OMS recommande de préférence dans ses lignes directrices le ténofovir ou l'entécavir par voie orale car ces médicaments sont les plus puissants pour prolonger la vie des patients infectés et diminuer de manière considérable la charge virale, De plus ils conduisent rarement à l'apparition d'une pharmaco résistance. La durée du traitement n'est pas déterminée cependant pour les patients atteints d'une cirrhose hépatique : c'est un traitement à vie. En l'absence de cirrhose, l'arrêt du traitement peut être motivé par une perte de l'AgHBe avec séroconversion en anti-HBe après au moins un an de traitement, une normalisation persistante de l'ALAT (Alanine aminotransférase) et une persistance de l'ADN VHB indétectable (OMS, 2016). Le ténofovir molécule disponible en Côte d'Ivoire est administré à une posologie de 300 mg par jour (RCP, 2017).

III-1-2 Traitement des hépatiques virales chroniques C

- Traitement par des agents antiviraux à action directe (AAD)

 Il est recommandé d'utiliser des schémas thérapeutiques composés d'AAD pour traiter les personnes infectées par le virus de l'hépatite C plutôt que des schémas thérapeutiques incluant l'interféron pégylé ou la ribavirine.
- Considérations s'appliquant à des sous-groupes particuliers Pour les patients cirrhotiques infectés par le génotype 3 et pour ceux infectés par les génotypes 5 ou 6 (avec ou sans cirrhose), la triple association sofosbuvirinterféron pégylé- ribavirine est encore recommandée en deuxième intention.

Les traitements à base d'AAD sont de courte durée, faciles à administrer (par voie orale) très efficaces (taux de réponse virologique soutenue « RVS » supérieure ou égale à 90%) et bien tolérés. Ils représentent un faible nombre de pilules à avaler, avec peu d'effets secondaires. Cependant tous les individus infectés par le VHC ne peuvent pas être traités par des AAD seuls. L'interféron pégylé et/ou la ribavirine restent indispensables pour certains génotypes.

Les durées des schémas thérapeutiques de première intention sont consignées dans les tableaux I et II.

Tableau I : durées de traitement des patients sans cirrhose atteints du VHC

Génotype VHC	Daclatasvir Lédipasvir + + Sofosbuvir Sofosbuvir		Sofosbuvir + Ribavirine	
1	12 semaines 12 semaines		12 semaines	
2	-	-	12 semaines	
3	12 semaines	-	24 semaines	
4	12 semaines	12 semaines	-	
5	-	12 semaines	-	
6	-	12 semaines	-	

Tableau II : durées de traitements des patients VHC + atteints de cirrhose

Génotype VHC	Daclatasvir + Sofosbuvir	Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirine	Lédispavir + Sofosbuvir	Lédispasvir + Sofosbuvir + Ribavirine	Sofosbuvir + Ribavirine
1	24 semaines	12 semaines	24 semaines	12semaines	16 semaines
2	-	-	-	-	-
3	-	24semaines	-	-	-
4	24 semaines	12 semaines	24 semaines	24 semaines	
5	-	-	24 semaines	24 semaines	-
6	-	-	24 semaines	24 semaines	-

Les durées de traitement sont adaptées d'après les lignes directrices AASLD (American Association for the Study of liver Diseases) et EASL (European Association for the Study of Liver) de 2015 (OMS, 2013).

Selon ces lignes directrices, le traitement peut être abrégé à 8 semaines chez les personnes naïves sans cirrhose, si leur taux de départ d'ARN du VHC est inférieur à 6,8 millions de loge UI/ml. Toutefois, il faut observer des mesures de prudence lorsqu'on réduit la durée du traitement. Par ailleurs, si la numération des plaquettes est inférieure 75000/mm³ il faut administrer un traitement de 24 semaines par la ribavirine.

Les tableaux III et IV indiquent les durées des schémas thérapeutiques de deuxième intention.

Tableau III : durées des traitements des patients VHC + sans cirrhose

Génotype VHC	Siméprévir + Sofosbuvir	Daclatasvir + Sofosbuvir	Ombitasivir + Paritaprévir + Ritonavir + Ribavirine	Sofosbuvir + Péginterféron + Ribavirine
1	12 semaines	-	-	-
2	-	12 semaines	-	-
3	-	-	-	-
4	12 semaines	12 semaines	-	12 semaines
5	-	-	-	12 semaines
6	-	-	-	12 semaines

Tableau IV : Durée des traitements des patients VHC + avec cirrhose

Génotype VHC	Siméprévir + Sofosbuvir	Siméprévir + Sofosbuvir + Ribavirine	Daclatasvir + Sofosbuvir	Sofosbuvir + Péginterféron + Ribavirine	Ombitasvir + Paritaprévir + Ritonavir + Ribavirine	Sofosbuvir + Péginterféron + Ribavirine
1	-	24 semaines	12 semaines	-	-	-
2	12 semaines	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	12 semaines
4	-	24 semaines	12 semaines	-	24 semaines	-
5		-	-	-	-	12 semaines
6	-	-	-	-	-	12 semaines

L'association siméprévir/sofosbuvir peut être prescrite à des patients ayant une cirrhose compensée ou décompensée.

Les autres associations de molécules ne peuvent être prescrites qu'à des patients ayant une cirrhose compensée car elles peuvent causer une insuffisance hépatocellulaire potentiellement fatale quand elles sont prescrites à des patients cirrhotiques décompensés (OMS, 2013).

Les posologies recommandées pour les différentes molécules utilisées dans le traitement l'hépatite virale C sont :

- Interféron alpha 2a pégylé injectable : une injection sous-cutanée de 180 μg (une ampoule) par semaine ;
- Ribarvirine comprimé 200 mg : 1000 mg ou 1200 mg par jour en fonction du poids
- Sofosbuvir comprimé 400 mg : 400 mg par jour
- daclatasvir comprimé 60 mg : 60 mg par jour
- ledipasvir comprimé 90 mg : 90 mg par jour
- Paritaprévir comprimé 75 mg : 75 mg par jour
- Ritonavir comprimé 50 mg : 50 mg par jour
- Ombitasvir comprimé 12,5 : 12,5 mg par jour (**VIDAL**, **2018**)

III-1-3 Traitement des hépatites virales chroniques D

Les lignes directrices actuelles recommandent en général l'interféron alpha 2a pégylé pendant 48 semaines, quelle que soit l'évolution de la réaction au traitement. Le taux moyen de réponse virologique durable est faible, mais ce traitement est un élément indispensable associé à une faible probabilité d'évolution de la maladie (**OMS**, **2016**).

La posologie recommandée est de 180 µg en injection sous-cutanée par semaine (RCP, 2017)

III-2 Recommandations SNFGE

La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) également recommande des traitements selon le type viral.

III-2-1 Prise en charge des hépatites virales chroniques B

• Principe du traitement

Il consiste à diminuer la réplication du VHB pour diminuer l'activité du virus et prévenir l'évolution vers une cirrhose et ses complications.

Il y'a deux stratégies thérapeutiques :

- La première est un traitement antiviral et immunomodulateur à base d'interféron visant à obtenir une réponse virologique prolongée après l'arrêt du traitement ;
- La seconde est un traitement de longue durée, en général à vie, pour obtenir une viro-suppresion stable dans le temps. C'est la stratégie utilisée avec les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (Entécavir, Ténofovir) dépourvus d'effet immunomodulateur.

• Indications du traitement

Le principal facteur à prendre en compte est la sévérité du traitement de la maladie hépatique. Elle est évaluée par le niveau des transaminases, le niveau de réplication virale, et l'atteinte histologique appréciée par la ponction-biopsie hépatique.

Le traitement antiviral est indiqué chez les personnes ayant des transaminases élevées (supérieures à deux fois la normale), une réplication active du VHB (charge virale supérieure à 2000 UI/ml) et une fibrose hépatique modérée ou sévère et/ou une activité modérée ou sévère.

Selon le score METAVIR, les patients avec une fibrose hépatique extensive (METAVIR F3) ou une cirrhose doivent être traités quel que soit le niveau des transaminases ou le niveau de réplication du VHB.

Toute personne porteuse du VHB avec un antécédent familial de carcinome hépatocellulaire doit être traitée. Les personnes avec une atteinte extra hépatique liée au VHB relèvent d'un traitement par analogue nucléotidique quel que soit le degré d'atteinte hépatique. Les personnes devant recevoir un traitement immunosuppresseur doivent être traitées par analogue nucléotidique pour prévenir une réactivation du VHB. Le tableau V nous donne la classification de l'activité et de la fibrose selon le score METAVIR.

Tableau V : activité virale et stade de la fibrose selon le score METAVIR

	A0 : sans activité
Activité virale classée en grade	A1 : activité minime
	A2 : activité modérée
	A3 : activité sévère
	F0 : sans fibrose
	F1 : fibrose portale sans septa
Fibrose classée en stade	F2 : fibrose portale et quelques septas
	F3= fibrose septale sans cirrhose
	F4 : cirrhose

La posologie recommandée par la SNFGE est de 300 mg de ténofovir par jour, et ce jusqu'à obtenir une séroconversion complète du virus

II-2-2 Prise en charge des hépatites virales chroniques C

• Principe du traitement

Le traitement a pour objectif d'obtenir très rapidement une négativation de l'Ag du VHC, avec persistance de cette négativation 6 mois après traitement. Il s'agit d'un secteur en plein bouleversement en raison de l'arrivée de très nombreux antiviraux à action directe (siméprévir, sofosbuvir et daclatasvir). Ces nouveaux traitements sont efficaces et sont très bien tolérés. Depuis 2014, le traitement de l'hépatite C était une association d'interféron alpha pégylé, de ribavirine et d'un inhibiteur de la protéase ou de la polymérase du VHC pour tous les génotypes sauf le génotype 2, ou un traitement par un inhibiteur de la polymérase associé à la ribavirine. Chez les patients présentant une contre-indication à l'interféron (patient atteint d'hépatite chronique avec cirrhose hépatite décompensé), un traitement associant plusieurs classes d'antiviraux directs uniquement peut être proposé.

Indications du traitement

Le traitement de l'hépatite C est indiqué pour les patients présentant :

- Une fibrose hépatique significative (METAVIR F3-4);
- Une manifestation extra hépatique du VHC ;
- Une indication de greffe de foie ou bénéficiant déjà d'une greffe.

L'interféron alpha 2a pégylé est administré à une posologie de 180 µg par semaine.

La Ribavirine est prise à une posologie 1000 à 1200 mg /jour en fonction du poids du patient.

L'inhibiteur de la polymérase, tel le sofosbuvir, est administré à une posologie de 400 mg par jour.

Les inhibiteurs des protéases sont administrés à une posologie de 60 mg par jour (daclatasvir) et 90 mg par jour (lédipasvir).

II-2-3 Prise en charge des hépatites virales chroniques D

L'interféron 2a alpha pégylé est le seul traitement de l'infection par le VHD, à raison de 180 µg par semaine. Son efficacité est cependant très faible (**SNFGE**, **2015**).

DEUXIEME PARTIE: NOTRE ETUDE

I- OBJECTIFS DE L'ETUDE

I-1 Objectif général

Il consistait à évaluer l'efficacité du traitement pharmacologique des patients atteints d'hépatites virales chroniques en Côte d'Ivoire.

I-2 Objectifs spécifiques

Pour atteindre cet objectif général, il était question de :

- Décrire le protocole thérapeutique établi dans les CHU d'Abidjan;
- Noter la charge virale au terme de la durée du traitement ;
- Décrire les paramètres biologiques au terme du traitement.

II-CADRE ET TYPE D'ETUDE

1- Cadre d'étude

Notre étude a été réalisée dans les services d'hépato gastro-entérologie des CHU de Cocody et Yopougon, le service de médecine interne du CHU de Treichville, et les pharmacies hospitalières des trois CHU d'Abidjan en Côte d'Ivoire.

2- Type d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective et transversale à visée descriptive de la période allant d'août 2015 à juillet 2018.

III- MATERIEL ET METHODES

III-1 Matériel de l'étude

- Les dossiers des patients
- Les fiches d'enquête (voir annexes)

III-2 Méthodes

III-2-1- Collecte des données

La collecte des données était réalisée à partir :

- D'une fiche d'enquête personnalisée pour les dossiers-patients ;
- D'entretien semi directif avec le médecin en charge de la pathologie ;
- D'entretiens téléphoniques avec le patient pour le recueil de certaines informations manquant dans son dossier clinique.

III-2-2 Critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion

Etaient inclus dans notre étude les patients atteints d'hépatites virales chroniques :

- Enregistrés dans les bases de données des pharmacies hospitalières des 03 CHU d'Abidjan pour la dispensation des médicaments ;
- Pris en charge dans les unités d'hépato-gastro-entérologie des CHU de Cocody et Yopougon et l'unité de médecine interne du CHU de Treichville d'août 2015 à juillet 2018.
 - Critères de non inclusion

N'étaient pas pris en compte dans cette étude, les patients atteints :

- D'hépatites virales aiguës ;
- D'hépatites virales chroniques et pris en charge dans les services cliniques dédiés des trois CHU d'Abidjan avant 2015 ;
- D'hépatites virales chroniques et pris en charge hors des services cliniques dédiés des trois CHU d'Abidjan;
- D'hépatites virales chroniques se faisant dispenser les médicaments dans les officines privées.

IV- RESULTATS

IV-1 Description du protocole thérapeutique dans les 03 CHU d'Abidjan

IV-1-1 Répartition de l'échantillon de l'étude

Nous avons enregistré 203 patients atteints d'hépatites virales chroniques et bénéficiant de la dispensation des médicaments au sein des trois CHU d'Abidjan. La répartition des patients selon le type viral et le CHU est consignée dans le tableau VI.

Tableau VI: répartition des patients selon le CHU et le type viral

Type viral	CHU	CHU	CHU	TOTAL
	Yopougon	Cocody	Treichville	
В	65	56	22	143
C	21	14	13	48
BD	01	08	00	09
BC	00	03	00	03
TOTAL	87	81	35	203

L'échantillon de notre étude était constitué en majorité de personnes atteintes de l'hépatite virale B en mono-infection.

IV-1-2 Protocoles thérapeutiques

Le tableau VII indique les différents protocoles thérapeutiques des hépatites virales chroniques dans les CHU d'Abidjan.

Tableau VII : Schémas thérapeutiques des hépatites virales chroniques dans les CHU d'Abidjan

Type viral	Molécules	Présentation	Posologie	Durée de traitement
В	Péginterféron +	Ampoule 180 μg/ml	1 ampoule en S/C par semaine	48 semaines
	Ténofovir	Comprimé 300 mg	1 comprimé le matin	Séroconversion
	Péginterféron +	Ampoule 180 µg/ml	1 ampoule en S/C par semaine	12 à 24 semaines
	Ribavirine	Comprimé 200-400-500 mg	≥ 75 kg : 1200 mg/jour (2 prises) <75 kg 1000 mg/jour (2 prises)	
~	Sofosbuvir	Comprimé 400 mg	1 comprimé le matin	
C	+ Daclatasvir	Comprimé 30-60 mg	60 mg le matin	12 semaines
	Ribavirine +	Idem	Idem	12 à 24 semaines
	Sofosbuvir			
BD	Péginterféron	Idem	Idem	48 semaines
	Sofosbuvir			
BC	+	Idem	Idem	12 semaines
	Ribarvirine			
	+ Péginterféron			

Les protocoles thérapeutiques étaient essentiellement basés sur la polythérapie, notamment la bithérapie incluant quasi totalement l'interféron alpha 2a pégylé.

IV-1-3 évolutions du traitement

Le tableau VIII décrit les différentes issues des traitements des hépatites virales chroniques dans les CHU d'Abidjan.

Tableau VIII : issues du traitement des hépatites virales chroniques

	VHB	VHC	VHBC	VHBD	TOTAL
Traitements achevés	39	17	03	04	63
Traitements en cours	58	09	00	02	69
Traitements inachevés	21	08	0	03	32
Non applicable	25	14	00	00	00
TOTAL	143	48	03	09	203

Non applicable : il s'est agi de patients dont les dossiers étaient introuvables d'une part, et occasionnels non affiliés au centre concerné d'autre part.

Les traitements achevés n'étaient pas synonymes de guérison car seulement 17 patients ayant achevé leur traitement ont été déclarés guéris. Ces 17 patients étaient atteints d'hépatite virale chronique C.

Les traitements inachevés ont été considérés comme des échecs thérapeutiques dont les motifs sont consignés dans le tableau IX.

Tableau IX : motifs des échecs thérapeutiques

Motifs	Effectif	Taux (%)
Patients perdus de vue	08	25%
Evolution défavorable	02	6,25
Problèmes financiers	17	53,1
Changement de lieu d'habitation	03	9,4
Effets indésirables non supportés	02	6,25
Total	32	100

Le coût du traitement était le plus important des motifs d'échecs thérapeutiques, suivi de l'abandon du traitement sans explication n'excluant pas les problèmes financiers.

IV-2 Charge virale au terme du traitement

IV-2-1 Marqueurs virologiques au début du traitement

Les critères virologiques de l'infection par les virus des hépatites chroniques sont indiqués dans les tableaux X et XI.

Tableau X : caractéristiques virologiques des malades VHB + avant traitement

Effectif	AgHBs	Anti-HBC	Anti-HBe	AgHBe	ADN viral
26	+	+	ND	ND	ND
02	+	+	+	-	ND
14	+	+	-	-	ND
08	+	+	ND	ND	+
01	+	+	-	+	-
06	+	+	+	-	+
86	+	ND	ND	ND	ND
TOTAL: 143					

^{+ :} présence du marqueur

- : absence du marqueur

ND: Non déterminé

Tableau XI : Caractéristiques virologiques des malades VHC+ avant traitement

Effectif	Anti-VHC	AgVHC	ARN viral
16	+		ND
32	+		+

TOTAL: 48

En Côte d'Ivoire, le dépistage du VHC se fait par la détection de l'anticorps dirigé contre l'antigène du VHC. En cas de positivité, l'ARN viral est recherché à un taux supérieur à 15 UI/l pour conclure à une hépatite virale chronique C.

La détermination de l'AgVHC n'est pas nécessaire.

IV-2-2 Marqueurs virologiques au terme du traitement

Les tableaux XII et XIII indiquent les données virologiques des patients à la fin du traitement.

Tableau XII: marqueurs virologiques après traitement de malades VHB +

	AgHBS	Anti-HBS	Anti HBe	AgHBe	ADN viral (UI/l)	Loge (UI/l)	Durée de traitement
Patient 1	+	ND	ND	ND	-	ND	48 semaines
Patient 2	+	ND	ND	-	+ (≥ 56,64)	5,56	24 semaines
Patient 3	+	ND	ND	ND	- (≤10)	ND	144 semaines
Patient 4	+	ND	ND	ND	- (≤ 10)	ND	48 semaines
Patient 5	+	ND	ND	ND	 (≤ 20) 	ND	20 semaines
Patient 6	+	ND	ND	ND	- (≤ 20)	ND	48 semaines

L'AgHBs et l'ADN viral sont les marqueurs les plus déterminés pour évaluer l'efficacité du traitement de l'hépatite virale B, suivis de la détermination de l'AgHBe.

Tableau XIII : marqueurs virologiques des patients déclarés guéris après traitement contre le VHC

Effectif	AC Anti VHC	AgVHC	ARN VHC	Durée traitement
3	-	ND	Indétectable	12 à 24 Semaines
14 Total : 17	ND	ND	ND	ND

IV-3 Les paramètres biologiques au terme du traitement

Les résultats des paramètres biologiques réalisés par les patients avant et après les traitements sont donnés sous forme de moyenne ± écart-type dans les tableaux XIV, XV, XVI, XVII.

IV-3-1 Les paramètres biologiques avant les traitements

Tableau XIV: bilans biologiques des patients VHB + avant le traitement

Paramètres	Valeurs	Effectif
Hémoglobine (g/dl)	$13,4 \pm 0,25$	23
Globules rouges (nombre/mm ³)	$6,15.10^6 \pm 10^6$	08
Globules blancs (nombre/mm ³)	$3971,25 \pm 277,39$	24
Plaquettes (nombre/mm ³)	265861 ± 8000	26

Tableau XV: bilans biologiques des patients VHC + avant le traitement

Paramètres	Valeurs	Effectif
Hémoglobine (g/dl)	$12,66 \pm 0,73$	08
Globules rouges (nombre/mm ³)	$6,3.10^6 \pm 10^6$	03
Globules blancs (nombre/mm ³)	7200 ± 2000	08
Plaquettes (nombre/mm ³)	180000 ± 3000	10

IV-3-2 Paramètres biologiques au terme des traitements

Tableau XVI : bilans biologiques après traitement par le péginterféron

Paramètres	Valeurs	Effectif
Hémoglobine (g/dl)	$13,30 \pm 1,12$	06
Globules blancs (nombre/mm ³)	4500 ± 600	06
Plaquettes (nombre/mm ³)	190000 ± 3000	06

Tableau XVII : bilans biologiques des malades VHC + déclarés guéris

Paramètres biologiques	Valeurs	Effectif
Hémoglobine (g/dl)	$10,\!24 \pm 0,\!38$	06
Globules blancs (nombre/mm ³)	3120 ± 500	06
Plaquettes (nombre/mm ³)	155000 ± 4000	06

IV-3-3 Marqueurs enzymatiques

Les tableaux XVIII et XIX indiquent le nombre de patients selon les intervalles des activités alanine Aminotransférase (ALAT) et aspartate Aminotransférase (ASAT) avant et après le traitement.

Tableau XVIII : activités ASAT et ALAT avant le traitement

ASAT	ALAT
15 patients	12 patients
17 patients	19 patients
01 patient	04 patients
01 patient	01 patient
36 patients	36 patients
	15 patients 17 patients 01 patient 01 patient

Tableau XIX : activités ASAT et ALAT après le traitement

Activité (UI/I)	ASAT	ALAT
10-30	9 patients	8 patients
30-60	6 patients	5 patients
60-90	0 patient	2 patients
> 90	0 patient	0 patient
Total	15 patients	15 patients

DISCUSSION

Dans la réalisation de notre étude rétrospective et transversale à visée l'évaluation de l'efficacité descriptive portant sur du traitement pharmacologique pour la prise en charge des hépatites virales chroniques, nous avons été confrontés à plusieurs difficultés. Ces difficultés ont été enregistrées pendant la collecte des données. Nous avons pris pour repère les patients bénéficiant de la dispensation des médicaments dans les pharmacies hospitalières des CHU. Toutefois, pour certains patients les numéros de dossier clinique ne figuraient pas sur la fiche d'enregistrement de la pharmacie. Il était alors impossible de retrouver leur dossier au sein du service d'hépato-gastroentérologie, les dossiers étant rangés selon les numéros de dossier. Par contre, d'autres dossiers n'ont pu être retrouvés bien qu'ayant des numéros.

Par ailleurs, la plupart des informations sur les examens paracliniques (examens hématologiques, biochimiques et virologiques) nécessaires pour prouver l'efficacité du traitement n'étaient pas disponibles. Ces informations étant absentes pour certaines ou incomplètes pour d'autres, l'accent a été mis sur l'entretien téléphonique avec les patients pour obtenir les informations sur l'évolution du traitement (traitement achevé, traitement inachevé, traitement en cours etc.). Malgré ces difficultés nous avons pu avoir des données sur 203 patients nécessaires pour faire l'analyse qui suit.

Pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale chronique B, les molécules utilisées étaient l'interféron alpha 2a pégylé et le ténofovir. Le ténofovir n'étant pas inclus dans la subvention, les patients s'en procuraient dans les officines privées. Ainsi 143 patients atteints d'hépatite virale chronique B ont été mis sous ce protocole, dont 46 patients ont pu terminer leurs traitements avec l'interféron alpha 2a pégylé, et seulement 6 patients ont pu réaliser les examens virologiques après le traitement. Les résultats des examens virologiques réalisés après utilisation de l'interféron alpha 2a pégylé montrent une baisse considérable de la charge virale (charge virale indétectable inférieure

ou égale à 20 ou 10 UI/1). L'interféron alpha 2a pégylé inhibe ainsi la réplication virale et favorise la diminution du taux de virémie dans le sang. C'est ce qu'explique Perrillo (2006) dans le « traitement de l'hépatite B suppression ou éradication virale hépatologique ». Pour l'auteur, l'objectif du traitement par l'interféron alpha 2a pégylé est celui d'aboutir à une suppression profonde de la multiplication virale reflété par l'ADN viral circulant. En pratique, l'objectif est la séroconversion de l'AgHBe en anti-HBe chez les patients qui sont AgHBe positifs, tandis que chez les patients atteints d'une hépatite chronique AgHBe négatif, l'objectif est d'obtenir une virémie durable inférieur à 10⁵ copies/ml. L'interferon alpha 2a pégylé reste donc efficace pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale chronique B. Cependant pour une meilleure évaluation de l'efficacité des traitements contre l'hépatite virale chronique B, il est important d'introduire les formes génériques du ténofovir systématiquement dans les pharmacies hospitalières des CHU d'Abidjan. En effet, il est montré l'effet bénéfique de cette molécule dans le traitement de l'hépatite virale B car les patients co-infectés VIH/VHB recevant le ténofovir qui cessent l'usage de ce dernier voient leur infection au VHB s'aggraver (Tourret et al, 2013).

Concernant l'hépatite virale chronique C, 48 patients ont été enregistrés. Les molécules utilisées étaient l'interféron alpha 2a pégylé associé à la ribavirine chez 35 patients, le sofosbuvir associé à la ribavirine chez 4 patients et le daclatasvir associé au sofosbuvir chez 9 patients, avec une durée de traitement allant de 12 semaines à 24 semaines en moyenne. A l'issue de ces traitements, 17 patients ont été déclarés guéris et seulement 3 patients ont pu réaliser les examens paracliniques. La preuve biologique de la guérison n'a pas été souvent établie. Il en ressort toutefois que les protocoles thérapeutiques utilisés pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale chronique C sont efficaces et apportent une guérison, au moins clinique, aux patients traités. Ces résultats

sont compatibles avec les études réalisées par Boyer et *al* (2002) sur le traitement de l'hépatite qui ont montré une efficacité de la bithérapie « interféron alpha 2a pégylé + ribavirine » avec 56% du taux de réponse virologique soutenue dans le centre de recherche Claude Bernard sur les hépatites virales, Paris. Nos résultats sont aussi en accord avec les études d'Ouzan et *al* (2016) sur le traitement de l'hépatite virale chronique C qui ont montré une efficacité de la bithérapie « sofosbuvir + daclatasvir » avec une réponse virologie soutenue supérieur à 98% à l'hôpital Beaujon, Paris. Des auteurs ont rapporté également de bons résultats avec d'autres combinaisons thérapeutiques. Ainsi, chez des patients traités avec la combinaison « lédipasvir + sofosbuvir », 95% à 99% ont atteint la réponse virologique soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12) (Afdhal et *al*, 2014; Kowdley et *al*, 2014; Lawitz et *al*, 2014). Pour ceux qui ont reçu la combinaison « lédipasvir + sofosbuvir + ribavirine » 97% à 100% des patients ont atteint la RVS12 (Afdhal et *al*, 2014; Gane et *al*, 2014).

Pour ce qui est des co-infections BC et BD, seulement 12 patients ont été enregistrés dont 9 patients pour les VHBD et 3 Patients pour les VHBC. Les molécules utilisées étaient le sofosbuvir, l'interféron alpha 2a pégylé, la ribavirine pour la prise en charge de la co-infection BC pour une durée de traitement de 12 à 24 semaines en moyenne ; et l'interféron alpha 2a pégylé pour la prise en charge de la co-infection BD pour une durée de traitement allant de 48 semaines en moyenne. Les examens virologiques n'ont pas été réalisés par ces patients, les échanges avec ces derniers ont révélé une poursuite des traitements avec le ténofovir et l'interféron alpha 2a pégylé.

Au plan clinique, si les molécules subventionnées ont prouvé leur efficacité dans la prise en charge de ces affections, la réalisation des examens paracliniques demeure un véritable problème pour ces patients, qui trouvent le

avant le traitement. Après le traitement seulement 9 ont réalisé les examens paracliniques. Ainsi, certains patients ont été contraints à l'arrêt complet du traitement, augmentant le nombre d'échecs thérapeutiques dus au défaut de moyens financiers, et d'autres à la non réalisation de ces examens, ce qui rend difficile le suivi des patients sous traitement. Dans ce contexte l'efficacité de ces traitements devient donc clinique, et on assiste à des complications biologiques, notamment la pancytopénie, voire à des cas de rechute puisque les examens paracliniques, en l'occurrence les examens virologiques, sont les seuls qui attestent de l'efficacité des traitements.

Face à toutes ces difficultés qui constituent des obstacles pour un traitement bien efficace des hépatites virales dans notre pays, il est judicieux d'axer les actions de lutte contre ces affections sur la sensibilisation, la prévention et le dépistage précoce. En effet, le dépistage précoce permet une prise en charge rapide et efficiente des patients séropositifs évitant les complications hépatiques. Il n'existe certes pas de vaccin contre le virus de l'hépatite C, mais en connaître le mode de transmission augmentera les probabilités de s'en prémunir. Par contre il existe un vaccin contre le virus de l'hépatite virale B dont l'usage au stade néonatal et un moyen efficace pour en réduire la prévalence. En effet, le rapport mondial sur les hépatites virales (OMS, 2017) indique que la Chine, du fait d'une couverture vaccinale contre le VHB de 90% à la naissance, a atteint une prévalence de l'hépatite virale B inférieure à 1% chez les enfants de moins de 5 ans en 2015, réduisant ainsi le taux de nouvelles infections. La Chine devient ainsi un modèle de stratégie de lutte contre l'hépatite B.

Un autre moyen de lutte est le dépistage systématique des femmes enceintes qui, pour **Cyroll** (2016), constituent la porte d'entrée pour le dépistage de leur entourage en cas de positivité, et subséquemment une prise en charge précoce

des personnes séropositives et une prévention par la vaccination pour les personnes séronégatives.

En outre, face à l'énorme difficulté financière que rencontrent les patients dans la réalisation des examens paracliniques, l'inclusion du suivi biologique dans la subvention devient nécessaire. Il est aussi important d'élargir la subvention des médicaments aux autres molécules pour une meilleure prise en charge et un meilleur suivi des patients infectés.

CONCLUSION

La subvention du coût de l'interféron alpha 2a pégylé, ainsi que la disponibilité de la ribavirine et des formes génériques des antiviraux à action directe dans les pharmacies des CHU d'Abidjan ont amélioré la prise en charge médicamenteuse des hépatites virales chroniques. L'on note une baisse considérable de la virémie avec l'interféron alpha 2a pégylé chez les patients atteints d'hépatite virale chronique B.

En outre, nous avons observé une guérison chez les patients atteints d'hépatite virale chronique C traités avec les bithérapies : interféron alpha 2a pégylé + ribavirine ; ribavirine + sofosbuvir ; daclatasvir + sofosbuvir.

Cependant la majorité des patients sous traitement se trouvent confrontés à des difficultés dans la réalisation des examens paracliniques du fait des coûts élevés de ces examens. Ainsi, l'inclusion du suivi biologique dans la subvention contribuerait à améliorer le suivi des traitements.

Pour la poursuite de ces travaux, nous proposons de :

- Mener une étude prospective pour évaluer l'efficacité du traitement
- Evaluer les coûts des examens paracliniques par patient traité afin de constituer un kit de prise en charge pour un plaidoyer.

REFERENCES



- 1. **Afdhal N, Reddy K, Nelson D, et** *al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370(16):1483-93.
- 2. **Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et** *al.* Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370(20):1889-98.
- 3. **Alfaiate D, Dény P, Durantel D.** Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. Antiviral Res 2015; 122:112-129.
- Anonyme. Hépatites Virologie. 29/10/2002. [consulté le 20/08/2019].
 Disponible sur
 http://exp.gen.free.fr/SOIREES/DOCS/hepatites/pages/hep_virol.htm./
- 5. **Anonyme.** Hepatic virus life cycle. 2011.Disponible sur Aidsnfonet.org since.
- 6. **Asselah T, Lada O, Boyer N, et** *al.* Traitement de l'hépatite chronique B Clinique et Biologique. Elsevier 2008; 34:749-68.
- 7. **Bancroft W, Mundon F, Russel P, et** *al.* Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen. J. Immunol 1972; 109:842-9.
- 8. **Beck J, Nassal M**. Hepatitis B virus replication. World J. Gastroenterol 2007; 13:48-64.
- 9. **Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, et** *al.* Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. J Virol 2006; 80:6964-72.
- 10.**Bouchard M, Schneider R.** The enigmatic X gene of hepatitis B virus. J Virol 2004, 78(23):12725-34
- 11.**Boyer N, Marcellin P.** Traitement de l'hépatite C. médecine/sciences 2002; 30:956-61
- 12.**Denis F, Ranger-Rogez S, Tabaste J.** Virus transmissibles : virus de l'hépatite B. books.google.com. 1999. 113p.
- 13. **Ducancelle A, Pivert C, Lunel-Fabiani N.** Les mutants précore et du promoteur basal du core du virus de l'hépatite B. Virologie 2011; 15(2):100-14.

- 14. Duclos-Vallée J, Tateo M, Teicher E. Expérience de la Transplantation Hépatique chez les Patients Infectés par le VIH: Résultats à partir d'une Cohorte Monocentrique > 100 patients. 2011. Disponible sur http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2011/20111031-145845948/src/htm_fullText/fr/130-Jean-Charles.Duclos-Vall%C3%A9e.pdf./
- 15.**Enel C, N'Dri Yoman, Danel C, et** *al.* Les hépatites virales B et C en Côte d'Ivoire : l'urgence d'une dynamisation de la lutte. Journal Africain d'Hépato-Gastroentérologie 2015; 9(3): 94-8.
- 16.**Evans M, Hahn T, Tscherne D, et** *al.* Claudin-1 is a hepatitis C virus coreceptor required for a late step in entry. Nature 2007; 446:801-5.
- 17.**Farci P, Roskams T.** Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic HDV: Regression of advanced hepatic fibrosis. Gastroenterology 2004; 126: 1740-9.
- 18.**Feray C.** L'hépatite B en Afrique : une épidémie oubliée. Humanitaire 2015; 40. Disponible sur http://journals.openedition.org/humanitaire/3142/
- 19.**Gane E, Stedman C, Hyland R, et** *al.* Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A Inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. Gastroenterology 2014; 146(3):736–43.
- 20.**Han B, Ma H, Wong K.** In vitro analyses of HCV NS5B S282T mutants in multiple HCV genotypes. Hepatology 2012; 56(4):711.
- 21.**Hebner C, Lee Y, Han B, et** *al.* In vitro pan-genotypic and combination activity of sofosbuvir (SG-7977) in stable replican cell lines. Hepatology 2012; 56(4):1066.
- 22.**Highleyman L**. Inflammation, immune activation, and HIV. BETA: bulletin of experimental treatments for AIDS: a publication of the San Francisco AIDS Foundation, 2010; 22(2): 12-26.
- 23.**Hsieh S, Taylor J.** Regulation of polyadenylalion of hepatitis delta virus anligenomlc RNA. Virol 1991; 65:6438-46.

- 24.**Kay A, Zoulim F.** Hepatitis B virus genetic variability and evolution. Virus Res 2007; 127(2):164–76
- 25.**Kowdley K, Gordon S, Reddy K, et** *al.* ION-3 Investigators: Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370(20):1879–88.
- 26.**Kuo M, Chao M, Taylor J.** Initiation of replication of the human hepatitis delta virus genome from cloned DNA: role of delta antigen. J Virol 1989; 63:1945-50.
- 27.**Lam A, Murakami E, Espiritu C et** *al.* Pronucleotide of beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:3187-96.
- 28.**Lauer G, Walker B.** Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001; 345(1):41-52.
- 29.**Lawitz E, Poordad F, Pang P, et** *al.* Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in the treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2014; 383(9916):515-23.
- 30.**Lee C.** Daclatasvir: potential role in hepatitis C. Drug Des Devel Ther 2013; 7:1223-33.
- 31.**Lin C, Kao J.** The clinical implications of hepatitis B virus genotypes: Recent advances. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26:123-30.
- 32.**Lohmann V, Overton H, Bartenschlager R.** Selective stimulation of Hepatitis C virus and Pestivirus NS5B RNA polymerase activity by GTP. J Biol Chem 1999; 274:10807-15.
- 33. **Malinoski F, Stollar V.** Inhibitors of IMP dehydrogenase prevent Sindbis virus replication and reduce GTP levels in Aedes albopictus cells. Virology 1981; 110-128.

- 34. **Mansuri R, Patel D, Patel K, et** *al.* Étude approfondie des techniques d'analyse quantitative et bioanalytique du sofosbuvir, un médicament hépatite, différentes matrices. J Anal Pharm Res 2018; 7(2):206-20.
- 35. Marcellin P, Asselah T. Progrès en hépato-gastroentérologie : hépatites virales. DOIN éditeurs Rueil Malmaison 2008; 383(9):192-200.
- 36.**Meertens L**, **Bertaux C**, **Dragic T**. Hepatitis C virus entry requires a critical postinternalization step and delivery to early endosomes via clathrin-coated vesicles. J Virol 2006; 80: 11571-78.
- 37. Miller R, Purcell R. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. Proc Nat Acad Sci USA 1990; 87: 2057-63
- 38. **Moutaouakil Y, Fettah H, Wartiti M, et** *al.* Les Nouveaux traitements de l'hépatite C. Annales des Sciences de la Santé 2016; 1(9): 17-28.
- 39. Norder H, Courouce A, Magnius L. Complete nucleotide sequences of six hepatitis B viral genomes encoding the surface antigen subtypes ayw4, adw4q-, and adrq- and their phylogenetic classification. Arch Virol Suppl 1993; 8: 189-99.
- 40.**Okamoto H, Imai M, Tsuda F, Tanaka T, et** *al*. Point mutation in the S gene of hepatitis B virus for a d/y or w/r subtypic change in two blood donors carrying a surface antigen of compound subtype adyr or adwr, J.Virol 1987; 1: 3030-40.
- 41.**OMS**. Hépatite virale programme mondial de lutte contre l'hépatite, Génève Suisse 2017 [consulté le 05/06/2019] Disponible sur www.who.int/hiv/topics/hepatitis/hepatitisinfo/fr/
- 42.**OMS**. Dépistage, soins et traitement des personnes infectées par le virus de l. 2013. apps.who.int/iris/bitstream/10665/204638/1/9789242548754_fre.pdf
- 43.**OMS**. Hépatite virale. 2014. https://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/hepatitisinfo/fr/.

- 44.**OMS**. Lignes directrices pour le dépistage, les soins et le traitement. 2016. Disponible sur https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-policy/fr/
- 45.**OMS**. Les nouvelles données sur l'hépatite soulignent le besoin urgent. Communiqué de presse GENÈVE, AMSTERDAM 2017. disponible sur https://www.who.int > Page d'accueil > Centre des médias >.
- 46.**OMS**. Rapport mondial sur l'hépatite, Résumé d'orientation : la mise en œuvre de la nouvelle stratégie mondiale. 2017. Dispobible sur apps.who.int/iris/bitstream/10665/255833/1/WHO-HIV-2017.06-fre
- 47.**OMS**. Hépatite D. 2019. [consulté le 9/06/2019] Disponible sur https://www.who.int > Page d'accueil > Centre des médias > Principaux repères
- 48. Ouzan D, Pénaranda G, Bourlière M, et *al*. Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie. 2014.

 https://www.snfge.org/content/traitement-de-lhepatite-c-par-une-association
- 49.**Penin F, Dubuisson J, Rey F, et** *al.* Structural, J Biol Chem 2003; 278: 41624-30
- 50.**Perrillo**. Therapy of hepatitis B: Viral suppression or eradication. 2006 disponible sur https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.../hep.20970
- 51. **Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques** mis à jour le 25/06/2019 agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62318942&typedoc
- 52.**Résumé des Caractéristiques du Produit.** 2017. Disponible sur Répertoire des Spécialités...agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0299788.htm 23 juin 2017.
- 53. **Rizzetto M**, **Canese M**, **Arico S**, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977; 18: 997-03
- 54.**Sa H, Wedemeye P**. HarrisonHepatitis delta virus. Lancet. medline 2011;378.

- 55.**Schulze A, Mills K, Weiss T, Urban S**. Hepatocyte polarization is essential for the productive entry of the hepatitis B virus. Hepatol Baltim Md 2012; 55(2): 373-83.
- 56.**Shiffman M**. Use of high-dose interferon in the treatment of chronic hepatitis C. Sem Liver Dis 1999; 19: 25-33.
- 57.**Smith D, Bukh J, Kuiken C, et al**. Stapleton J.T. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology 2014; 59: 318-27.
- 58. **Snfge**. Hépatites virales. 2015. Disponible sur snfgehttps://www.snfge.org/sites/.../SNFGE/.../abrege-hge-cd__chap02_item163_ue6
- 59.**Sofia M, Bao D**, **Chang W. et** *al.* Discovery of a β-D-2'-deoxy-2'-α-fluoro-2'-β-C-methyluridine nucleotide prodrug (PSI-7977) for the treatment of hepatitis C virus, J Med Chem 2010; 53: 7202-18
- **60.Stefano G, Jean-Louis F.** Francesco Negro Rev Med Suisse 2016; 1415-41. Disponible sur -www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-528/Quels-espoirs-pour-lhepatite-delta
- 61.**Svarovskaia E, Dvory-Sobol H, Gunicharova V, et** *al.* Comprehensive resistance testing in patients who relapsed after treatment with sofosbuvir (GS-7977)-containing regimens in phase 2 studies, Hepatology 2012; 56(4): 551A.
- 62.**Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C**. Tenofovir effect on the kidneys of HIV infected patients: a double edged sword Journal of the American society of Nephrology 2013 oct; 24 (10): 1519-27.
- 63. Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, et *al*. (2014) Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes, Gastroenterology 2014; 147: 48–64.
- 64. **VIDAL.** 2018 Disponible sur
 - //www.vidal.fr/.../depistage_parcours_traitements_recommandations_de_l_afef_
- 65. Virginia C, David R. HHS Public Acces Author Manuscript. 2013

- 66. Walewski J, Keller T, Stump D, Branch, A. Evidence for a new hepatitis C virus antigen encoded in an overlapping reading frame. RNA-A Pub. RNA Soc 2001, 7, 710-721.
- 67. Wang K, Choo Q, Weiner A, et al. (1986) Structure sequence and expression of the hepatitis delta viral genome, Nature 1986; 323:508-514.
- 68. Wedmeyer H, Schuller E, Schlophoff V, et *al*. Therapeutic vaccine IC41 as late add-onto standard treatment in patients with chronic hepatitis C, Vaccine 2009; 27: 5142-51.
- 69. Wunschmann S, Medh J, Klinzmann Schwmidt D, et *al*. characterization of hepatitis C virus (HVC) HVC E2 interactions whit CD81 and the low-density lipoprotein receptor. J Virol 2000; 74: 10055-62.
- 70. Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate co-transporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus, eLife 2012; 1: 49
- 71.**Zuckerman A**, Hepatitis Viruses. In: Baron's Medical Microbiology (Baron S et al, eds.), Univ of Texas Medical Branch. 1996.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

4)	Fréquence de la délivrance des médicaments aux patients :
	Par semaine
	Par mois
	Par trimestre
	Par semestre
	Autre à préciser :
5) N	Nombre de patients déclarés guéris :
	10
	30
	50
	70
	90
	100
	Autre à préciser :
6) N	Nombre d'échecs thérapeutiques :
	10
	30
	50
	70
	90
	100
	Autre à préciser :

☐ Les patients perdus de		
1 1	vue	
☐ Les problèmes financie	ers	
☐ Les effets indésirables	non supportés	
☐ Evolution défavorable		
8) Médicaments ayant ren	contré le plus d'échecs thérapeutique	es:
☐ Interféron alpha-2a pég	gylé	
☐ Ribavirine		
☐ Sofosbuvir		
☐ Daclatasvir		
0. 37 1 10/1 /1/		
Médicaments	Nombre d'échec thérapeutique	
Médicaments Interferon alpha-2a pégylé		
Médicaments		
Médicaments Interferon alpha-2a pégylé Ribavirine		

• Charge virale avant le traitement :

Date prélève	du ment	AgHBs	Anti- HBs	Anti- HBc	IgM anti-	Anti- HBe	AgHBe	Anti- VHC	Autres
					НВс				

• Charge virale après le traitement :

Date du	AgHBs	Anti-	Anti-	IgM	Anti-	AgHBe	Anti-	Autres
prélèvement		HBs	HBc	anti-	HBe		VHC	
				HBc				

-	Activités	enzymatio	ques
---	-----------	-----------	------

ASAT ou ALAT avant traitement : oui	non	☐ inconnu
• ASAT U/l		
• ALAT U/l		
ASAT ou ALAT après traitement : oui	non	☐ inconnu
• ASAT U/l		
• ALAT U/l		

- Hémogramme

Avar	nt le traiteme	nt :	
•	Hémoglobin	ie	g/dl
•			nombre/mm ³
			nombre/mm ³
•		re neutrophile _	
•	Plaquettes _		nombre/mm ³
•	Globules rou Globules bla Polynucléain	ne uges nncs re neutrophile _	nombre/mm ³
- Evo	olution cliniq	ue des patients	s pris en charge :
•	Fièvre Fatigue Pâleur Normale	□ oui □ oui □ oui □ oui	☐ non ☐ non ☐ non ☐ non

RESUME

Les infections par les virus de l'hépatite chronique restent un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Face à la menace que constitue ce fléau, la Côte d'Ivoire a adopté l'une des stratégies proposées par l'OMS, visant à réduire la mortalité due aux virus des hépatites chroniques par la subvention de certains médicaments indiqués dans le traitement de ces affections. Le but de notre étude a été d'évaluer l'efficacité des médicaments utilisés pour la prise en charge des hépatites virales chroniques dans les trois plus grands Centres Hospitaliers et Universitaires d'Abidjan.

Nous avons mené une étude rétrospective et transversale à visée descriptive portant sur 203 patients.

Cette étude a révélé que le traitement par l'interféron alpha 2a pégylé entraînait une baisse considérable de la virémie pour une durée de traitement moyenne de 48 semaines chez les patients atteints d'hépatite virale chronique B d'une part, et que les associations « ribavirine + interféron alpha 2a pégylé » « ribavirine + sofosbuvir » et « daclatasvir + sofosbuvir » apportaient une guérison chez les patients atteints d'hépatite virale chronique C pour une durée de traitement moyenne de 12 à 24 semaines d'autre part.

Toutefois, la guérison de ces patients atteints d'hépatite virale chronique C, était en majorité clinique. Les examens paracliniques pouvant attester de la guérison n'étaient pas réalisés par ces patients. Cela était dû aux coûts élevés des examens, virologiques et enzymatiques notamment.

Mots clés: hépatite virale B, hépatite virale C, médicaments antiviraux, marqueurs virologiques, marqueurs enzymatiques.