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 DANS LA PRISE EN CHARGE DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES DANS LES CENTRES HOSPITALIERS ET UNIVERSITAIRES D'ABIDJAN Juin 2015 à septembre 2018

COMPOSITION DU JURY:

Président : Monsieur

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

Assesseurs : Madame

Monsieur

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 K. Gildas Chimie Physique Générale

INWOLEY Kokou André Immunologie

EVALUATION DE L' FFICACITE DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMANTEUSE DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES DANS LES CHU D'ABIDJAN

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

EVALUATION DE L' FFICACITE DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMANTEUSE DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES DANS LES CHU D'ABIDJAN

MM. YAPI Ange Désiré Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie Moléculaire

ZINZENDORF Nanga Yessé Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM. 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. ADIKO Aimé Cézaire Immunologie

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

EVALUATION DE L' FFICACITE DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMANTEUSE DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES DANS LES CHU D'ABIDJAN

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. <u>ENSEIGNANTS VACATAIRES</u>

1- PROFESSEURS

MM. DIAINE Charles Biophysique

OYETOLA Samuel Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM. KOUAKOU Tanoh Hilaire Botanique et Cryptogamie

YAO N'Dri Athanase Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles Botanique, Cryptogamie

4- **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

KOUA Amian Hygiène

KOUASSI Ambroise Management

N'GOZAN Marc Secourisme

KONAN Kouacou Diététique

Mme PAYNE Marie Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. <u>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE</u>

Professeur LOUKOU Yao Guillaume Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs OUASSA Timothée Maître de Conférences Agrégé

ZINZENDORF Nanga Yessé 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

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

ADIKO Aimé Cézaire Assistant

KAMAGATE Tairatou Assistant

YAPO Assi Vincent De Paul Assistant

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

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

EVALUATION DE L' FFICACITE DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMANTEUSE DES HEPATITES VIRALES CHRONIOUES DANS LES CHU D'ABIDJAN

BROU Amani Germain Assistant

HE-KOUAME Linda Isabelle Assistante

TRE Eric Serge Assistant

YAO Adjoa Marcelle Assistante

YAO Jean Simon N'Ghorand Assistant

YEHE Desiree 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

EVALUATION DE L'FFICACITE DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMANTEUSE DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES DANS LES CHU D'ABIDJAN

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 Jérome 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 Agnés, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti 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 acquitterai 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 a permis que ce rêve soit réel. Merci pour tes conseilles pour ton amour et pour tes encouragements. Puisse le Seigneur te le rendre au centuple.

A mes frères et sœurs

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

A mon fils Noah

Tu es ma source d'inspiration, la lumières qui éclaire ma vie, tu es ma raison d'être, merci d'existé. 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 oncle et chères tantes pour vos soutiens morals 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 unis 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 Raphelle Eyambi et à docteur Jokebed Dakouo

REMERCIEMENTS

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

En souvenir des moments agréables passé ensemble veillez 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

TABLES DE MATIERES

LISTE DES SIGLES ET DES ACRONYMES	XXIV
LISTE DES TABLEAUX	XXVI
LISTES DES FIGURES	XXVII
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	18
II-1 Classification	18
II-1-1 Les anti-viraux à action indirecte	19
II -1-2 Les antiviraux à action directe	20
II-2 Mécanismes d'action	22
II-2-1 Les antiviraux à action indirecte	22
II-2-2 les antiviraux à action directe	24
II-2-2-1 Les inhibiteurs de la NS5A	24
II-2-2-2 les inhibiteurs de la polymérase NS5B	24
II-2-2-3 Les inhibiteur de la polymérase virale	25
II-3 Propriétés pharmacocinétiques	25
II-3-1 les antiviraux à action indirecte	25
II-3-2 Les antiviraux à action directe	26
II-3-2-1 les inhibiteurs de la NS5A	26
II-3-2-2 les inhibiteurs de la polymérase NS5B	27
II-3-3 Les inhibiteur de la polymérase virale	28
III- SCHEMAS THERAPEUTIQUES	28

EVALUATION DE L' FFICACITE DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMANTEUSE DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES DANS LES CHU D'ABIDJAN

III-1 Recommandations OMS (OMS, 2016).
III-1-2 Traitement des hépatiques virales chroniques C
III-1-3 Traitement des hépatites virales chroniques D
III-2 Recommandations SNFGE
III-2-1 Prise en charge des hépatites virales chroniques B
II-2-2 Prise en charge des hépatites virales chroniques C
II-2-3 Prise en charge des hépatites virales chroniques D
DEUXIEME PARTIE :NOTRE ETUDE
I- OBJECTIFS DE L'ETUDE39
I-1 Objectif général39
I-2 Objectifs spécifiques39
II-CADRE ET TYPE D'ETUDE39
1-Cadre d'étude
2-Type d'étude39
3-Population de l'étude
III- MATERIEL ET METHODES
III-1 Matériel de l'étude
III-2 Méthodes
III-2-1- Collecte des données
III-2-2 Critères d'inclusion et de non inclusion
IV- RESULTATS41
IV-1 Description du protocole thérapeutique dans les différents CHU d'Abidjan41
IV-1-1 Répartition de l'échantillon de l'étude
IV-1-2 protocoles thérapeutiques pour la prise en charge des hépatites virales dans les trois CHU d'Abidjan
IV-1-3 Evolutions du traitement
IV-2 Charge virale au terme du traitement
IV-2-1 Marqueurs virologiques au début du traitement
II-2-2 Marqueurs virologiques au terme du traitement
IV-3 Les paramètres biologiques au terme du traitement
IV-3-1 Les paramètres biologiques avant les traitements
IV-3-2 Paramètres biologiques au terme des traitements

EVALUATION DE L' FFICACITE DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMANTEUSE DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES DANS LES CHU D'ABIDJAN

V - LES MARQUEURS ENZYMATIQUES	50
DISCUSSION	51
CONCLUSION	56
REFERENCES	58
ANNEXES	66

LISTE DES SIGLES ET DES ACRONYMES

°C : Degré Celsius

% : Pourcentage

AAD : Antiviraux à action dirècte

AASLD : Américan Association for the Study of Liver Diseases

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

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

EVALUATION DE L'FFICACITE DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMANTEUSE DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES DANS LES CHU D'ABIDJAN

NS : protéine Non Structurale

NTCP : Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide

OAT 1,2: Transporteur Anionique 1, 2

OCLDN : Occludine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF : Open Reading From

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 cirrhose32
Tableau V : Classification de l'activité virale et de la Fibrose selon le score METAVIR35
Tableau VI : Répartition des patients selon le CHU et le type viral41
Tableau VII : Schémas thérapeutique des hépatites virales chroniques dans les CHU Abidjan42
Tableau VIII : Issues du traitement des hépatites virales chroniques43
Tableau IX : Motifs des échecs thérapeutiques44
Tableau X : Caractéristiques virologiques des malades du VHB au début du traitement45
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 VHB46
Tableau XIII : Marqueurs virologiques des patients déclarés guéris après traitement contre le VHC47
Tableau XIV : Paramètres biologiques des patients atteints du VHB avant le traitement
Tableau XV : Paramètres biologiques des patients atteints de VHC avant le traitement49
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 anrès le traitement 50

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	14
Figure 6 : Schéma du virus de l'hépatite D	15
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, 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). (Figure 1)

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': 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 2)

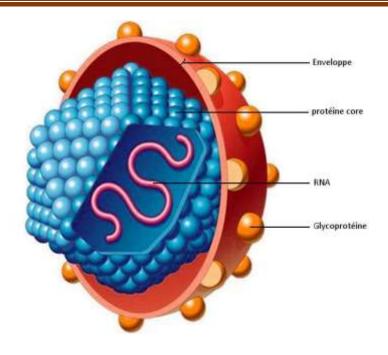


Figure 1 : Schéma simplifié de la structure du VHC (Duclos-vallé et *al*, 2011)

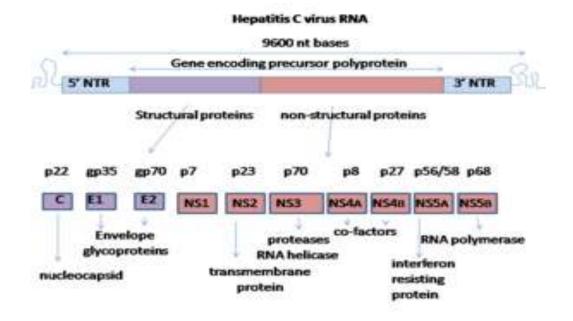


Figure 2 : Génome du VHC et protéines exprimées (Lauer et Walker, 2001)

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. Ce 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**).

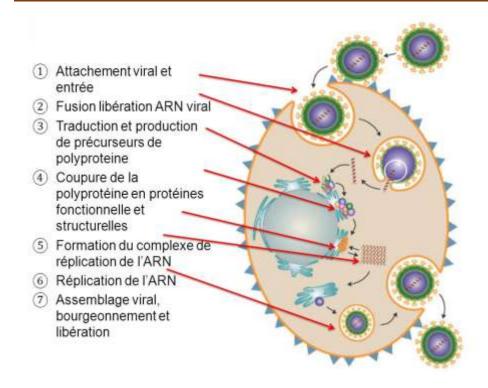


Figure 3 : Représentation schématique du cycle de réplication du VHC (Rebreton, 2015)

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. 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 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 pré-core. 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)

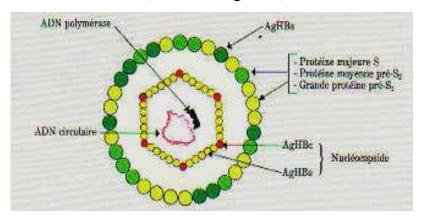


Figure 4 : Schéma représentatif du virus de l'hépatite B (Hépatite, 2002)

• 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 sodiumtaurocholate 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 6)

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**).

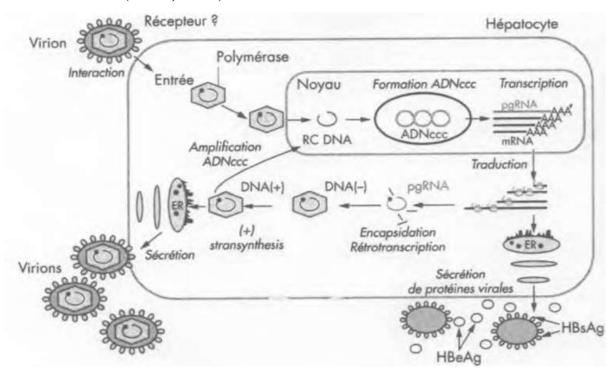


Figure 5 : Principales étapes du cycle de réplications du VHB (Marcellin et Asselah, 2008)

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. 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)

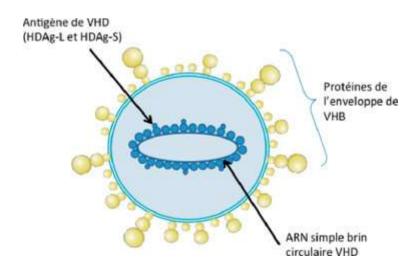


Figure 6 : Schéma du virus de l'hépatite D (Sa et al, 2011)

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'optosie 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 glycosidase, 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. 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). (Figure7) 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)

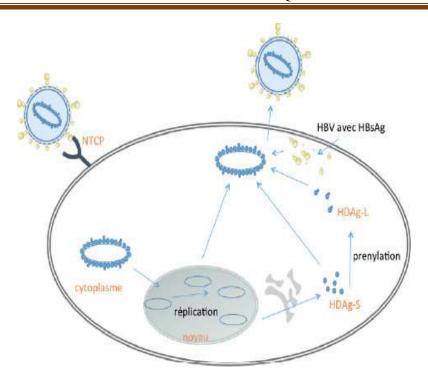


Figure 7 : Représentation schématique du Cycle de réplication du VHD (Guglielmi et *al*, 2016)

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 Les anti-viraux à action indirecte

✓ La ribavirine

$$N \longrightarrow NH_2$$

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

✓ L'interferon alpha 2a pégylé

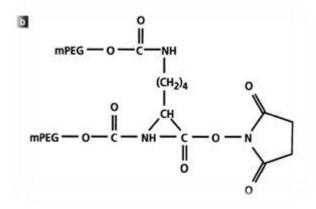


Figure 9 : Structure chimique de l'interferon alpha 2a pégylé (Asselah et al, 2008)

II -1-2 Les antiviraux à action directe

Les inhibiteurs de la protéine non structurale NS5A
 Caractérisés 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

Caractérisé par le suffix buvir

✓ Sofosbuvir

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

o Les inhibiteurs de la polymérase virale

✓ Ténofovir

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

II-2 Mécanismes d'action

II-2-1 Les antiviraux à action indirecte

✓ La 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**).

✓ L'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'activé 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 saints) 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 les antiviraux à action directe

II-2-2-1 Les inhibiteurs de la NS5A

✓ Le 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**).

✓ Le ledipasvir

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)

✓ Le velpastavir

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

II-2-2-2 les inhibiteurs de la polymérase NS5B

✓ Le 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 Les inhibiteur de la polymérase virale

✓ Le ténofovir

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

Le tenofovir 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 les antiviraux à action indirecte

✓ La ribavirine

Après administration d'une dose unique de 600 mg de ribavirine,

L'absorption de celle-ci est rapide 1à 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 litres/heures. Environ 10% de la doses marquée est retrouvée dans les fèces

✓ Interféron alpha 2a pegylé

Grace à la pégylation et en comparaison à l'interféron alpha 2a standard, la résorption de l'interféron alpha 2a pégylé après administration sous cutanée est retardée et est détectable dans le sang 3 à 6 heures. 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. Cette augmentation couplée à la résorption retardée ont permis d'améliorer la tolérance à la molécule aboutissant ainsi à une injection hebdomadaire.

II-3-2 Les antiviraux à action directe

II-3-2-1 les inhibiteurs de la NS5A

✓ 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 jeûne

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 inchangé (**Lohmann et** *al*, 1999).

✓ Lédipasvir

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

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

II-3-2-2 les inhibiteurs de la polymérase NS5B

✓ 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.

II-3-3 Les inhibiteur de la polymérase virale

✓ 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'entecavir 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 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 aminotranferase) 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

	Daclastavir	ledipasvir	Sofosbuvir
	Sofosbuvir	sofosbuvir	Ribavirine
Génotype1	12semaines	12semaines	12semaines
Génotype2	-	-	12semaines
Génotype3	12semaines	-	24semaines
Génotype4	12semaines	12semaines	-
Génotype5	-	12semaines	-
Génotype6	-	12semaines	-
Genetypes		12011111110	

Tableau II : durées de traitements des patients VHC atteint de cirrhose

	Daclastavir	Daclastavir	Ledispavir	Ledispasvir	Sofosbuvir
	Sofosbuvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir	Ribavirine
		Ribavirine		Ribavirine	
Génotype1	24semaines	12semaines	24semaines	12semaines	16semaines
Génotype2	-	-	-	-	-
Génotype3	-	24semaines	-	-	-
Génotype4	24semaines	12semaines	24semaines	24semaines	
Génotype5	-	-	24semaines	24semaines	-
Génotype6	-	-	24semaines	24semaines	-

- ➤ 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
- ➤ 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. Il faut procéder avec prudence lorsqu'on réduit la durée du traitement.
- ➤ Si la numération des plaquettes est inférieur 75000/mm³ on administrera 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 atteints sans cirrhose

	Simeprevir	Daclastavir	Ombitasivir	Sofosbuvir
	Sofosbuvir	sofosbuvir	Paritaprevir	Interferon PEG
			Ritonavir	Ribavirine
			Ribavirine	
Génotype 1	12 semaines	-	-	-
Génotype 2	-	12 semaines	-	-
Génotype 3	-	-	-	-
Génotype 4	12 semaines	12 semaines	-	12 semaines
Génotype 5	-	-	-	12 semaines
Génotype 6	-	-	-	12 semaines

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

	Simeprevir Sofosbuvir	Simeprevir Sofosbuvir Ribavirine	Daclastavir Sofosbuvir	Sofosbuvir Interféron PEG	Ombitasvir Paritaprevir Ritonavir Ribarvirine	Sofosbuvir Interferon PEG Ribavirine
				Ribavirine		
Génotype 1	-	24 semaines	12 semaines	-	-	-
Génotipe 2	12 semaines	-	-	-	-	-
Génotype 3	-	-	-	-	-	12 semaines
Génotype 4	-	24 semaines	12 semaines	-	24 semaines	-
Génotype 5		-	-	-	-	12 semaines
Génotype 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 pour la prise en charge de cette affection sont :

Interferon alpha 2a pegylé injectable : une injection de 180µg en sous cutané ou en intra veineuse par semaine

Ribarvirine comprimé: 1000 mg ou 1200 mg deux fois par jour en fonction du poids

Sofosbuvir comprimé: 400 mg par jour

daclatasvir comprimé: 60 mg par jour

ledipasvir comprimé : 90 mg par jour

Paritaprévir comprimé : 75 mg par jour

Ritonavir comprimé: 50 mg par jour

D'ombitavir comprimé : 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 indépendant s'associant à une faible probabilité d'évolution de la maladie (**OMS**, **2016**).

Posologie recommandé est de 180µg en sous cutané ou intra musculaire pendant une 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

L'objectif du traitement est de 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 immuno-modulateur 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 générale à vie pour obtenir une viro-suppresion stable dans le temps. C'est la stratégie utilisée avec les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (Entécavie, Ténofovir) dépourvus d'effet immuno-modulateur.
 - Indications du traitement.

Le principal facteur à prendre en compte dans l'indication du traitement 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 (supérieur 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 (Métavir 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 de METAVIR

Tableau V : Classification de l'activité virale et de la Fibrose selon le score METAVIR

	-A0= sans activité
L'activité est classée en grade	-A1= activité minime
	-A2= activité modérée
	-A3= activité sévère
	-F0= sans fibrose
	-F1= fibrose portal sans septa
La fibrose est classée en stade	-F2= fibrose portal et quelque septa
	-F3= fibrose septale sans cirrhose
	-F4= cirrhose

La posologie recommandée par la snfeg est de 300 mg de ténofovir par jours et de jusqu'à obtenir une seroconvention complète du virus

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

• Principe du traitement

Il s'agit d'un secteur en plein bouleversement en raison de l'arrivée de très nombreux antiviraux à action directe (siméprevir, le 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 inhibiteur de la polymérase et la ribavirine suffit. Chez les patients présentant une contre-indication à l'interféron, un traitement associant plusieurs classes d'antiviraux directs (inhibiteur de la protéase, inhibiteur de la polymérase...) sans interféron peut être proposé.

• Indications du traitement

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

- ➤ avec une fibrose hépatique significative (Métavir F3-4)
- > avec une manifestation extra hépatique du VHC
- > avant et après une greffe de foie

L interferon alpha 2a pegylé est administré a une posologie de 180 μg/par semaine.

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

L'inhibiteur de la polymérase comme le sofosbuvir est administre à une posologie de 400 mg par jour

Les inhibiteurs des protéases sont administrés à une posologie de : daclatasvir 60 mg par jour, ledipasvir 90 mg/jour

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 en 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

L'objectif de l'étude consistait à évaluer l'efficacité du traitement des patients atteints d'hépatite virale chronique en Côte d'Ivoire.

I-2 Objectifs spécifiques

Pour atteindre cet objectif général, il était question de :

- Décrire le protocole thérapeutique
- 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 unités d'hépato gastro-entérologie des trois CHU d'Abidjan en Côte d'Ivoire, situées dans les communes de Cocody, Treichveille et de Yopougon.

2- Type d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective et transversale à visée descriptive de la période allant de 2015 à 2018

3- Population de l'étude

L'étude a concerné tous les patients atteints d'hépatite virale chronique et pris en charge dans les unités d'hépato gastro entérologies des trois CHU d'Abidjan durant la période de juin 2015 à septembre 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, une fiche d'entretien semi directif avec le médecin en charge de la pathologie et par appel téléphonique avec le patient pour le recueil de certaines informations manquant dans son dossier.

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

• Critères d'inclusion

Etaient inclus dans notre étude :

- Les patients atteints d'hépatite virale chronique et enregistrés dans les bases de données de la pharmacie des différents CHU pour la dispensation des médicaments
- Les patients pris en charge dans les unités d'hépato gastro entérologie des trois CHU d' Abidjan de 2015 à 2018
 - Critères de non inclusion

N'étaient pas pris en comptes dans cette étude :

- Les patients atteints d'hépatite virale aiguë
- Les patients atteints d'hépatite virale chronique et pris en charge dans les unités d'hépato gastro entérologie des trois CHU d' Abidjan avant 2015
- Les patients atteints d'hépatite virale chronique et pris en charge hors des services d'hépato gastro entérologie des trois CHU d'Abidjan
- Les patients atteints d'hépatite virale chronique se faisant dispenser les médicaments dans les officines privées.

IV- RESULTATS

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

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

Nous avons enregistré 203 patients atteints d'hépatites virales chroniques 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

Hépatites	CHU	CHU	СНИ	TOTAL
Virale	de	de	de	
Chroniques	Yopougon	Cocody	Treichville	
VHB	65	56	22	143
VHC	21	14	13	48
VHBD	01	08	00	09
VHBC	00	03	00	03
TOTAL	87	81	35	203

VHB: Virus l'hépatite B;

VHC: Virus l'hépatite B;

VHBD: co infection hépatite B et D;

VHBC: co infection hépatite B et C

Notre échantillon d'étude était constitué en majorité de personnes atteintes par l'hépatite virale B en mono-infection

IV-1-2 protocoles thérapeutiques pour la prise en charge des hépatites virales dans les trois CHU d'Abidjan.

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

Tableau VII : Schémas thérapeutique des hépatites virales chroniques dans les CHU Abidjan

Hépatite virale Chronique	Combinaisons Thérapeutique	Présentation	Posologie	Durée des Traitements
VHB	PEG INF 2a/	Ampoule 180ug	Une injection de 180ug en s/c ou IM/sem	48 semaines
	Tenofovir	Cp 300 mg	300 mg matin	Arrêt après séroconversion
VHC	PEG INF 2a / RIbavirine	Idem Cp de 200mg, 400mg et 500 mg	Idem ≥75kg 1000mg/ jour; matin soir.<75kg 1200mg/ jour; matin soir	12 semaines à 24 semaines
	Sofosbuvir/ daclastavir	Sofos : cp de 400mg Daclas : cp de 30mg et 60mg	400mg le matin 60mg le matin	12semaines
	Ribarvinre/ sofosbuvir	Idem	Idem	12semaines à 24 semaines
VHBD VHBC	PEG INF 2a Sofosbuvir /	Idem	Idem	48semaines
	Ribarvirin/ PEG INF 2a	Idem	Idem	12 semaines

Cp: comprimé

Les protocoles thérapeutiques sont essentiellement basés sur la polythérapie, notamment la bithérapie associant majoritairement l'interferon alpha 2a pégylé et la ribavirine.

IV-1-3 Evolutions 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 ACHEVES	39	17	03	04	63
TRAITMENTS EN COURS	58	09	00	02	69
TRAITEMENTS INACHEVES PATIENTS N'AYANT PAS DE DOSSIER	21	08	0	03	32
PATIENTS NON CLASSES	23	13	00	00	00
CLASSES	02	01	00	00	00
TOTAL	143	48	03	09	203

Les patients non classés sont des patients occasionnels qui n'étaient pas affiliés au centre concerné

Les traitements achevés n'étaient pas synonymes de guérison car seulement 17 patients ayant achevé leur traitement étaient déclarés guéris. Ces 17 patients étaient atteints d'hépatites virales chroniques C.

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

Tableau IX : Motifs des échecs thérapeutiques

Motifs	Nombres de personnes	pourcentages
Patients perdus de vue	08	25%
évolution 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%
	0-	200,0

Le coût du traitement était le plus important des motifs d'échecs thérapeutiques, suivi de l'abandon du traitement.

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 de l'hépatite chronique sont indiqués dans les tableaux X et XI

Tableau X : Caractéristiques virologiques des malades du VHB au début du traitement

NP	AgHBs	Anti HBC	AntiHBe	AgHBe	ADNVHB
26	+	+	ND	ND	ND
02	+	+	+	_	ND
14	+	+	_	_	ND
08	+	+	ND	ND	+
01	+	+	_	+	
06	+	+	+	-	+
86	ND	ND	ND	ND	ND

Total: 143

+: Positifs,

-: Négatifs,

NP: Nombre de patients,

ND: Non déterminé

Tableau XI : Caractéristiques virologiques des malades VHC au début du traitement

NP	Anti VHC	AgVHC	ARN Viral
16	+		ND
6	+		+
26	ND		ND
TOTAL: 48			

II-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: Marqueur virologiques après traitement par interférons alpha 2a pégylé des patients atteints du VHB

	AgHBS	AntiHBS	Anti HBe	AgHBe	ADN VHB en Ui/l	Nbe de loge Ui/l	Durée de traitement
Patient1	+	ND	ND	ND		ND	48semaines
Patient2	+	ND	ND	_	+	5,56	24semaines
					≥56.64		
Patient3	+	ND	ND	ND	_ ≥10	ND	144 semaines
Patient4	+	ND	ND	ND	_ ≥ 10	ND	48semaines
Patient5	+	ND	ND	ND	 - ≥20	ND	20semaines
Patient6 TOTAL: 06 P	+	ND	ND	ND	<u></u>	ND	48semaines

P: patients

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

NP	AC Anti VHC	AgHVC	ARN VHC	Durée traitement
3		ND	Indictable	12 à 24
				Semaines
14	ND	ND	ND	ND
Total : 17				

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 et l'écart type dans les tableaux XIV, XV, XVI, XVII

IV-3-1 Les paramètres biologiques avant les traitements

Tableau XIV : Paramètres biologiques des patients atteints du VHB avant le traitement

Paramètres biologiques	Moyennes	Ecarts types
Hémoglobine (g/l)	13,4	± 0,25
Globule rouge (/mm ³)	6,15.10 ⁶	$\pm 5.10^{6}$
Globule blancs (/mm³) Plaquettes	3971,25	± 277,39
(/mm ³)	265861	$\pm \ 8.10^3$

Tableau XV : Paramètres biologiques des patients atteints de VHC avant le traitement

Paramètres biologiques	Moyennes		Ecart type
Hémoglobine (g/l)	12,66	±	0,73
Globules rouges (/mm ³)	$6,3.10^5$	±	7.10^6
Globules blancs (/mm ³)	$7,2.10^4$	±	2.10^4
Plaquettes (/mm ³)	$1,8.10^6$	±	3.10^6

II-3-2 Paramètres biologiques au terme des traitements

Tableau XVI : Paramètres biologiques après traitement par l'interféron Alpha 2a pégylé

Paramètres biologiques	Moyennes	Ecarts types
Hémoglobine (g/l)	13,30	± 1.12
Globules blancs (/mm ³)	$4,5.10^3$	$\pm 6.10^3$
Plaquettes (/mm ³)	$1,9.10^6$	$\pm 3.10^{5}$

Tableau XVII : Paramètres biologiques des patients déclarés guéris après traitement contre le virus de l'hépatite chronique C

Paramètres biologiques	Moyennes		Ecarts types
Hémoglobine (g/l)	10,24	±	0.38
Globules blancs (/mm ³)	3120	<u>+</u>	5.10^3
Plaquettes (/mm ³)	$1,55.10^3$	<u>±</u>	4.10^{3}

V - LES MARQUEURS ENZYMATIQUES

Les tableaux XVIII et XIX donnent le nombre de patients selon les intervalles des valeurs d'alanine Aminotransférase (ALAT) et d'aspartate Aminotransférase (ASAT) avant et après le traitement

Tableau XVIII : Les intervalles de valeurs de l'ASAT et de l'ALAT avant le traitement

UI/L	ASAT	ALAT	
10-30	15 patients	12 patients	
30-60	17 patients	19 patients	
60-90	01 patient	04 patients	
90 et plus	01 patient	01 patient	
Total	36 patients	36 patients	

Tableau XIX : Les intervalles valeurs de l'ALAT et de L'ASAT après le traitement

UI/L	ASAT	ALAT	
10-30	9 patients	8 patients	
30-60	6 patients	5 patients	
60-90	0 patient	2 patients	
90 et plus	0 patient	0 patient	
Total	15 patients	15 patients	

DISCUSSION

Dans la réalisation de notre étude rétrospective à visée descriptive portant sur l'évaluation de l'efficacité du traitement 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.

En effet nous avons pris pour repère les patients bénéficiant de la dispensation des médicaments dans les pharmacies des CHU. Ainsi pour certains patients les numéros de dossier ne figuraient pas sur la fiche d'enregistrement. Il était donc impossible de retrouver leur dossier au sein du service, les dossiers étant rangés selon les numéros de dossier. Aussi, certains dossiers n'ont pas été retrouvés bien qu'ayant des numéros de dossier.

Par ailleurs, la plus grande difficulté résidait dans la disponibilité des informations sur les examens paracliniques (examens biologiques, biochimiques et virologiques) qui sont des examens nécessaires pour prouver l'efficacité du traitement. Ces informations étaient absentes pour certains ou incomplètes pour d'autres, l'accent a été mis sur l'entretien 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 nécessaires pour mener à bien notre étude, cette étude a été réalisée sur 203 patients.

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 bénéficiés de cette prise en charge, 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/L). 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 positif, 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 des CHU d'Abidjan.

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 paracliniques. L'imputabilité de la guérison par médicamenteuse n'a pas été établie. Il en ressort que les protocoles thérapeutiques utilisés pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale chronique C sont efficaces et apportent une guérison aux patients traités. Ces résultats sont compatibles d'une part avec les études réalisées par **Boyer et** al, (2002) sur « le traitement de l'hépatite » qui ont montrés une efficacité de la bithérapie interféron alpha 2a pégylé et la ribavirine avec 56% du taux de réponse virologique soutenue.

D'autre part les études d'**Ouzan et** *al* (**2016**) sur «le traitement de l'hépatite virale chronique C » ont montrés une efficacité de la bithérapie sofosbuvir et daclatasvir avec une réponse virologie soutenue supérieur à 98%.

Pour ce qui est des co infections BC et BD, seulement 12 patients ont été enregistrés pour la co-infection VHBD et VHBC dont 9 patients pour le VHBD et 3 Patients pour les VHBC. Les molécules utilisées étaient le sofosbuvir, l'interferon alpha 2a pégylé, la ribarvirine pour la prise en charge de la co-infection VHBC pour une durée de traitement de 12 à 24 semaines en moyenne; et l'interferon alpha 2a pégylé pour la prise en charge de la co-infection VHBD 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 révélés une poursuite des traitements avec le ténofovir et l'interferon alpha 2a pégylé.

Au plan biologique, si les molécules subventionnées ont prouvé leurs efficacités dans la prise en charge de ces affections, la réalisation des examens paracliniques demeure un véritable problème pour ces patients, qui trouvent le coût très élevé. Sur les 203 patients, seulement 79 ont pu réaliser les examens avant le traitement. Après le traitement seulement 9 ont réalisé les examens paracliniques augmentant ainsi le nombre d'échecs thérapeutiques dus au défaut de moyens financiers. Ainsi certains patients ont été contraints à l'arrêt complet du traitement. Et d'autres à la non réalisation de ces examens, ce qui rend difficile le suivi des patients sous traitement. Dans ce cas de figure l'efficacité de ces traitements devient donc clinique, et on assiste à des complications biologiques (pancytopemie : anémie thrombopénie leucopénie) voire à des cas de rechute puisque les examens paracliniques, en occurrence les examens virologiques, sont les seuls qui attestent de l'efficacité des traitements.

• Recommandations

Face à ces difficultés, il est vraiment primordial 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. Même si il n'existe pas de vaccin contre le virus de l'hépatite C, connaître le mode de transmission permettra de l'éviter. Par contre il existe un vaccin contre le virus de l'hépatite B et accentuer les actions sur la vaccination néonatale et un moyen efficace pour réduire la prévalence. Dans le rapport mondial de l'OMS sur l'hépatite pour 2017 (OMS, 2017), la Chine a obtenu une couverture élevée de 90% de l'administration à la naissance du vaccin contre le VHB. Elle a atteint le but de la lutte contre l'hépatite B à savoir une prévalence inférieure à 1% chez les enfants de moins de 5 ans en 2015 réduisant ainsi le taux de nouvelles infections. La Chine devient un modèle de stratégie de lutte contre l'hépatite B.

Un autre moyen de lutte est le dépistage systématique des femmes enceintes, qui pour l'auteur **Cyroll**, (**2016**) dans « l'hépatite en Afrique : une épidémie oubliée », constitue la porte d'entrée pour le dépistage de leur entourage en cas de positivité. Ce qui permettra une prise en charge précoce des personnes séropositives et une prévention par la vaccination pour les personnes séronégatives.

Au plan thérapeutique, 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 de l'interféron alpha 2a pégylé, la disponibilité de la ribavirine et des formes génériques des antiviraux à action directe dans les pharmacies des CHU d'Abidjan ont améliorés la prise en charge médicamenteuse des hépatites virales chroniques. On note une baisse considérable de la virémie avec l'interféron alpha 2a pégylé chez les patients atteints d'hépatites virale chronique B.

En outre, nous avons observé une guérison chez les patients atteints d'hépatites virale chronique C traités avec les bithérapies : interferon alpha 2a pégylé et la ribavirine ; la ribavirine et le sofosbuvir ; le daclatasvir et la sofosbuvir.

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

Perspectives

Comme perspectives pour cette étude, nous proposons :

- Une étude prospective pour évaluer l'efficacité du traitement
- D'évaluer les coûts des examens paracliniques par patients traité

REFERENCES

- 1. Alfaiate D, Dény P, Durantel D. (2015) Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options, *Antiviral Res.*, 122, 112–129.
- 2. Bancroft W.H., Mundon F.K., Russel P.K., et al. (1972) Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen, *J. Immunol.*, 109, 842-848.
- 3. Beck J., Nassal M. (2007) Hepatitis B virus replication, *World J. Gastroenterol.*, 13, 48–64.
- 4. Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, Wakita T, Dubuisson J, Wychowski C. et al. (2006) Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J. Virol.*, 80, 6964-6972.
- 5. Bouchard M.J., Schneider R.J. (2004) The enigmatic X gene of hepatitis B virus, *J. Virol.*, 78(23), 12725–12734
- 6. Boyer N., Marcellin P. (2002) Traitement de l'hépatite C, *médecine/sciences*, 30, 956–961
- 7. Denis F., Ranger-Rogez S., Tabaste J.L., (1999), Virus transmissibles : virus de l'hépatite B, *books.google.com* P. 113.
- 8. Ducancelle A., Pivert, Lunel-Fabiani. (2011) Les mutants précore et du promoteur basal du core du virus de l'hépatite B, *Virologie*, 15(2), 100-114
- Duclos-Vallée J., Tateo M., Teicher E. (2011) Expérience de la
 Transplantation Hépatique chez les Patients Infectés par le VIH: Résultats
 à partir d'une Cohorte Monocentrique > 100 patients
 *Internet+.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.
- 10.Enel C., Desgrées A., N'Dri Yoman T. (1988) Human hepatitis delta anugen is a nuclear phosphoprotein with RNA binding activity. *J Virol*,

- 62, 2403-2410
- 11.Evans, M. J., von Hahn T., et al. (2007). "Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry, *Nature* 446 (7137): 801-5.
- 12.Farci P., Roskams T., et al. (2004) Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic HDV: Regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology*, 126, 1740-9
- 13. Feray C. (2015), L'hépatite B en Afrique : une épidémie oubliée, *Humanitaire*, 40, URL : http://journals.openedition.org/humanitaire/3142/
- 14.Han B., Ma H., Wong K.A. (2012) In vitro analyses of HCV NS5B S282T mutants in multiple HCV genotypes show low levels of reduced susceptibility to sofosbuvir (GS-7977), no cross resistance to other classes of direct-acting antivirals, and hypersensitivity to ribavirin. *Hepatology*, 56(4), 711A
- 15.Hebner C., Lee Y.J., Han B., et al. (2012) In vitro pan-genotypic and combination activity of sofosbuvir (SG-7977) in stable replican cell lines. *Hepatology*, 56(4), 1066A.
- 16.Hépatite D. (2019) https://www.who.int > Page d'accueil > Centre des médias > Principaux repères >
- 17.Hépatites Virologie exp.gen.free.fr/SOIREES/DOCS/hepatites/pages/hep_virol.htm Article du 29 Octobre 2002fr.
- 18. Highleyman L. (2010) Hepatitis C Virus Can Survive in Syringes Up to 2 Months under Favorable Conditions 5. In: Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. *San Francisco*, *California*. *CROI*
- 19. Hsieh S.Y., Taylor J. (1991) Regulation of polyadenylalion of hepatitis delta virus anligenomlc RNA, *Virol*, 65, 6438-6446.

- 20.https://www.who.int > Page d'accueil > Centre des médias > Detail
- 21.Kay A., Zoulim F., (2007) Hepatitis B virus genetic variability and evolution, *Virus Res.*, 127(2), p. 164–176
- 22. Kuo M.Y.P., Chao M., Taylor .J.(1989) Initiation of replication of the human hepatitis delta virus genome from cloned DNA: role of delta antigen, *J Virol*, 63, 1945-1950.
- 23.Lam A.M, Murakami E., Espiritu C. et al. (2010) 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*,54, 3187-3196
- 24.Lauer G.M., and Walker, B.D (2001). Hepatitis C virus infection. *N Engl jMed* 345(1), 41-52
- 25.Lee C. (2013) Daclatasvir: potential role in hepatitis C. *Drug Des Devel Ther*, 7, 1223-1233.
- 26.Lin C.L, Kao J.H. (2011) the clinical implications of hepatitis B virus genotypes: Recent advances, *J Gastroenterol Hepatol*, 26,123-130.
- 27.Lohmann V., Overton H., Bartenschlager R. (1999) Selective stimulation of Hepatitis C virus and Pestivirus NS5B RNA polymerase activity by GTP. *J Biol Chem*, 274,10807-10815
- 28. Malinoski F., Stollar V. (1981) Inhibitors of IMP dehydrogenase prevent Sindbis virus replication and reduce GTP levels in Aedes albopictus cells. *Virology*, 110-128
- 29. Mansuri Reema, Patel Dhara, Patel Khushboo, Meshram Dhananjay (2018) Étude approfondie des techniques d'analyse quantitative et bioanalytique du sofosbuvir, un médicament hépatite, différentes matrices, *J Anal Pharm Res*, 7(2), 206-220. https://medcraveonline.com/JAPLR/JAPLR-07-00228.php
- 30. Marcellin P., Asselah T. (2008) Progrès en hépato-gastroentérologie :

- hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 383(9), 192 à 200
- 31.Meertens L., Bertaux C., Dragic T. (2006) Hepatitis C virus entry requires a critical postinternalization step and delivery to early endosomes via clathrin-coated vesicles, *J Virol*, 80, 11571-11578.
- 32.Miller R.H., Purcell R.H. (1990) 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*, 87, 2057-2263
- 33. Moutaouakil et al. (2016) Les Nouveaux traitements de l'hépatite C, *Annales des Sciences de la Santé*, 1(9), 17-28.
- 34.Norder H., Courouce A.M., Magnius L.O. (1993) 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*, 8, 189-199.
- 35.Okamoto H., Imai M., Tsuda F., Tanaka T., et al (1987) 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.* 61, 3030-3040.
- 36.OMS (2017) Hépatite virale programme mondial de lutte contre l'hépatite, *Génève Suisse* [consulté le 05/06/2019] www.who.int/hiv/topics/hepatitis/hepatitisinfo/fr/
- 37.OMS (2013) dépistage, soins et traitement des personnes infectées par le virus de 1.
 - $apps.who.int/iris/bitstream/10665/204638/1/9789242548754_fre.pdf$
- 38.OMS (2014) Hépatite virale https://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/hepatitisinfo/fr/.
- 39.OMS (2016) Lignes directrices pour le dépistage, les soins et le traitement, 01, https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-policy/fr/

- 40.OMS (2017) Les nouvelles données sur l'hépatite soulignent le besoin urgent. *Communiqué de presse GENÈVE, AMSTERDAM*
- 41.OMS (2017) Rapport mondial sur l'hépatite Résumé d'orientation : la mise en œuvre de la nouvelle stratégie mondiale apps.who.int/iris/bitstream/10665/255833/1/WHO-HIV-2017.06-fre
- 42. Ouzan Denis, Pénaranda Guillaume, Bourlière Marc, Delasalle Patrick, Renou Christophe, Bresson Hadni Solange, Antoni Michel, Fontanges Thierry, *JFHOD | SNFGE.org Société savante médicale française d'hépato* https://www.snfge.org/content/traitement-de-lhepatite-c-par-une-association
- 43. Penin F., Dubuisson J., Rey F.A., (2003) Morapour D, Pawlotsky JM. Structural, *J Biol Chem*, 278, 41624-41630
- 44.Perrillo (2006) Therapy of hepatitis B: Viral suppression or eradication https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.../hep.20970
- 45.Rebretron (2015) package insert VHC , insert pics/ download ihc 2015 info
- 46. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/06/2019 agence
 - prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62318942&typedoc
- 47. Résumé des Caractéristiques du Produit (2017) Répertoire des Spécialités... agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0299788.htm 23 juin 2017.
- 48.Rizzetto M., Canese M.G, Arico S., et al.(1977) Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*, 18, 997-1003.
- 49.Sa Hughes H., Wedemeyer P.M. (2011) HarrisonHepatitis delta virus. Lancet, *medline*, *378*.

- 50.Schulze A., Mills K., Weiss T.S., Urban S. (2012) Hepatocyte polarization is essential for the productive entry of the hepatitis B virus. Hepatol Baltim Md, 55(2), 373-383.
- 51. Shiffman M.L. (1999) Use of high-dose interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Sem Liver Dis*, 19, 25-33.
- 52.Smith D., Bukh J., Kuiken C., Muerhoo A.S., Rloe C.M., Stapleton J.T. et al. (2014) Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource, *Hepatology*, 59, 318-327.
- 53.Snfge (2015) Hépatites virales, snfgehttps://www.snfge.org/sites/.../SNFGE/.../abrege-hgecd__chap02_item163_ue6
- 54.Sofia M.J., Bao D., Chang W. et al. (2010) 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*,53, 7202-7218
- 55. Stefano Guglielmi, Jean-Louis Frossard (2016) Francesco Negro *Rev Med Suisse*, (12), 1415-1141. -www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-528/Quels-espoirs-pour-l-hepatite-delta
- 56.Svarovskaia E.S., Dvory-Sobol H., Gunicharova V., et al. (2012)

 Comprehensive resistance testing in patients who relapsed after treatment with sofosbuvir (GS-7977)-containing regimens in phase 2 studies, *Hepatology*. 56(4), 551A.
- 57. Asselah T., Lada O., Boyer N., Martinot M. (2008) Traitement de l'hépatite chronique B Clinique et Biologique, *Elsevier* 34, (8-9), 749-768
- 58.Urban S., Bartenschlager R., Kubitz R., et al. (2014) Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes, *Gastroenterology*, 147, 48–64.

- 59.VIDALhttps://www.vidal.fr/.../depistage_parcours_traitements_recomma ndations_de_l_afef_
- 60. Virginia Clark et David R. Nelson. (2013) HHS Public Acces Author Manuscript
- 61. Walewski J.L., Keller T.R., Stump D.D., Branch, A.D. (2001) Evidence for a new hepatitis C virus antigen encoded in an overlapping reading frame, *RNA-A Pub. RNA Soc.*, 7, 710-721.
- 62. Wang K.S., Choo Q.L., Weiner A.J., et al.(1986) Structure sequence and expression of the hepatitis delta viral genome, *Nature*, 323,508-514.
- 63. Wedmeyer H., Schuller E., Schlophoff V., et al. (2009) Therapeutic vaccine IC41 as late add-onto standard treatment in patients with chronic hepatitis C, *Vaccine*, 27, 5142-5151.
- 64. Wunschmann S., Medh J. D., Klinzmann D., Schwmidt, W.N., Stapleton J.T. (2000) characterization of hepatitis C virus (HVC) HVC E2 interactions whit CD81 and the low-density lipoprotein receptor. *J Virol*, 74, 10055-10062.
- 65. Yan H., Zhong G., Xu G., He W., et al. (2012) Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus, *eLife* 1, 49
- 66.Zuckerman A.J., (1996) Hepatitis Viruses. In: Baron's Medical Microbiology (Baron S et al, eds.), Univ of Texas Medical Branch. [présentation en ligne].

ANNEXES

FICHES D'ENQUETE

Questionnaire relatif à la consommation des médicaments

Identification du patient
Numéro de dossier :
Nom du patient :
Age: \square 0-14 ans \square 15-24 ans \square 25-50 ans \square 51 ans et plus
Sexe: masculin féminin
Date de la déclaration : Date du début des soins : BC
Date du début des soins : BC Type de l'hépatite chronique : BC D co-infection BC BC
Les quantités de médicaments commandés par année par la NPSP :
Années

	Années				
Médicaments	2015	2016	2017	2018	
Interferon alpha-2a pégylé					
Ribavirine					
Sofosbuvir					
Daclatasvir					

Les quantités de médicaments périmés par année par la NPSP :

	Années				
Médicaments	2015	2016	2017	2018	
Interferon alpha-2a pégylé					
Ribavirine					
Sofosbuvir					
Daclatasvir					

IV-1-4- Les quantités de médicaments commandées par année par le CHU De Yopougon:

	Années				
Médicaments	2015	2016	2017	2018	
Interferon alpha-2a pégylé					
Ribavirine					
Sofosbuvir					
Daclatasvir					

Nombre de médicaments périmés par année au CHU de Yopougon :

	Années				
Médicaments	2015	2016	2017	2018	
Interferon alpha-2a pégylé					
Ribavirine					
Sofosbuvir					
Daclatasvir					

Quantité moyenne de boites de médicament consommée par chaque patient au cours du traitement :

- \square 1 8
- □ 9 16
- □ 17 24
- ☐ 25 32
- ☐ 33 40
- \Box 41 48

QUESTIONNAIRE RELATIF A L'EFFICACITE DES MEDICAMENTS

Nom	bre de patients traités
	10
	30
	50
	70
	90
	100
	Autre à préciser :
Dur	ée du traitement :
	12 semaines
	24 semaines
	48 semaines
	Autre à préciser
Fréc	quence de la délivrance des médicaments aux patients :
	Par semaine
	Par mois
	Par trimestre
	Par semestre
	Autre à préciser :

Le n	ombre de patients déclarés guéris :
	10
	30
	50
	70
	90
	100
	Autre à préciser :
Le n	ombre d'échec thérapeutique :
	10
	30
	50
	70
	90
	100
	Autre à préciser :
Les	motifs des échecs thérapeutiques :
	Les patients perdus de vue
	Les problèmes financiers
	Les effets indésirables non supportés
	Evolution défavorable

_
-
_

• La charge virale après le traitement :

Date	du	AgHBs	Anti-	Anti-	IgM	Anti-	AgHBe	Anti-	Autres
prélèveme	ent		HBs	НВс	anti-	HBe		VHC	
					HBc				

_	A ctivités	enzymatique	C
-	ACHVILES	enzymanque	S

<i>J</i> 1			
ASAT ou ALAT avant traitement	t: □ oui	□ non	☐ inconnu
• ASATU/I			
• ALAT U/I			
ASAT ou ALAT après traitement	: 🗌 oui	non non	inconnu
• ASATU/I			
• ALAT U/I			
- Hémogramme			
Avant le traitement :			
Hémoglobine	g/dl		
Globules rouges	nombre/n	nm3	
• Globules blancs	nombre/n	nm3	
 Polynucléaire neutrophile 	%		
Plaquettes	nombre/m	m3	
Après le traitement :			
Hémoglobine	g/dl		
Globules rouges	nombre/n	nm3	
Globules blancs			
Polynucléaire neutrophile			
 Plaguettes 		m3	

- Evolution clinique des	s patients pris en c	harge :				
■ Fatigue	S: t ré aux cliniciens rience, quelle est la	FETS INDESIRABL a fréquence de surve dans la population de	nue de l'Effet			
EIM	FREQUENCE Très fréquent + + + +, fréquent + + +, peu fréquent + +, rare +					
	SOF+RBV	SOF+ PEG+ RBV	Autres associations			
Troubles hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie) Troubles digestifs (diarrhée, vomissements, nausées, reflux gastro-œsophagien, constipation) Troubles respiratoires (dyspnée, toux) Troubles cardiaques (palpitations) Atteintes hépatiques (augmentation de la bilirubine sérique, augmentation de la PAL, hépatomégalie) Affection neurologique (épileptiques, dépressions) Allergie (rash, prurit) Syndrome pseudo-grippal						
Rhinopharyngites Fièvre Syndrome douloureux (myalgie,						
arthralgie, spasme musculaire)						

PEG: Interféron Alpha 2a Pégylé

SOF : Sofosbuvir RBV : Ribavirine - Quelle action avez-vous menée pour la prise en charge de ces effets indésirables ?

EIM	Prise en charge des effets secondaires				
	Arrêt du traitement		Utilisation de médicaments		
		Non	Oui (médicaments utilisés)		
Troubles hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie)					
Troubles digestifs (diarrhée, vomissements, nausées, reflux gastro- œsophagien, constipation)					
Troubles cardiaques (palpitations)					
Troubles respiratoires (dyspnée, toux)					
Atteintes hépatiques (augmentation de la bilirubine sérique, augmentation du PAL, hépatomégalie)					
Affection neurologique (épileptiques, dépressions)					
Allergie (rash, prurit)					
Syndrome pseudo-grippal Rhinopharyngites Fièvre					

PEG : Interféron Alpha 2a Pégylé

SOF: Sofosbuvir RBV: Ribavirine

IV-3-2- Informations issues des dossiers patients

EIM	FREQUENCE Très fréquent + + + +, fréquent + + +, peu fréquent + +, rare +					
	SOF+RBV	SOF+ PEG+ RBV	Autres associations			
Troubles hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie)						
Troubles digestifs (diarrhée, vomissements, nausées, reflux gastro-æsophagien, constipation)						
Troubles respiratoires						
(dyspnée, toux)						
Troubles cardiaques						
(palpitations)						
Atteintes hépatiques						
(augmentation de la						
bilirubine sérique,						
augmentation de la PAL,						
hépatomégalie)						
Affection neurologique						
(épileptiques, dépressions)						
Allergie (rash, prurit)						
Syndrome pseudo-grippal						
Rhinopharyngites						
Fièvre						
Syndrome douloureux						
(myalgie, arthralgie, spasme musculaire)						

PEG : Interféron Alpha 2a Pégylé

SOF : Sofosbuvir RBV : Ribavirine

EVALUATION DE L' FFICACITE DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMANTEUSE DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES DANS LES CHU D'ABIDJAN

EIM	Prise en charge des effets secondaires		
	Arrêt du traitement	Utilisation de médicaments	
		Non	Oui (médicaments utilisés)
Troubles hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie)			
Troubles digestifs (diarrhée, vomissements, nausées, reflux gastro- œsophagien, constipation)			
Troubles cardiaques (palpitations)			
Troubles respiratoires (dyspnée, toux)			
Atteintes hépatiques (augmentation de la bilirubine sérique, augmentation du PAL, hépatomégalie)			
Affection neurologique (épileptiques, dépressions)			
Allergie (rash, prurit)			
Syndrome pseudo-grippal Rhinopharyngites Fièvre			

PEG : Interféron Alpha 2a Pégylé

SOF : Sofosbuvir RBV : Ribavirine

RESUME

Les infections par les virus de l'hépatite chronique restent un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Elles sont la cause des maladies hépatiques sévères comme la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La stratégie mondiale de l'OMS pour lutter contre l'hépatite, vise à réduire les nouvelles infections et les décès de 2016 à 2030. Face à la menace que constitue ce fléau, la Cote d'Ivoire à adopter l'une des stratégies proposées par l'OMS, stratégie visant à réduire la mortalité due aux virus des hépatites chroniques par la subvention des médicaments indiqués dans la prise en charge 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 centres hospitaliers et universitaires d'Abidjan (Côte d'Ivoire). Nous avons menez une étude rétrospective et transversale à visée descriptive portant sur 203 patients. Cette étude a révélé d'une part que le traitement par l'interféron alpha 2a pégylé entrainait une baisse considérable de la virémie pour une durée de traitement en moyenne de 48 semaines chez les patients atteints d'hépatite virale chronique B. Et d'autre part les associations des molécules telles que : la ribavirine associés à l'interferon alpha 2a pégylé, la ribarvirine associé au sofosbuvir et le daclatasvir associé au sofosbuvir apportaient une guérison chez les patients atteints d'hépatite virale chronique C pour une durée de traitement en moyenne de 12 à 24 semaines.

Cependant la guérison de ces patients atteints d'hépatite virale chronique C, était en majorité clinique. Les examens paracliniques pouvant attestés de leurs guérisons n'étaient pas réalisés par ces patients. Cela était dû aux coûts élevés ces examens (examens biologiques, examens virologiques, examens enzymatique).

Mots clés: Virus des hépatites chroniques, médicaments subventionnés, marqueurs virologiques, marqueurs biologiques, marqueurs enzymatiques