الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA
BADJI MOKHTAR – ANNABA UNIVERSITY

جامعة باجي مختار – عنابـــة

**Faculté de médecine**
**Département de médecine**

## Mémoire de Fin d'études

## Thème :

# Hépatite virale chronique : Apport des antiviraux directs dans le traitement de l'hépatite virale C


**Encadré par :**

Pr. Touaref Amel

**Présenté par :**

- Bouab Sahar Naoures
- Berkane Takoua
- Bessioud Amina
- Boussaha Hana


**Année Universitaire : 2025/2026**

**Année universitaire : 2025 / 2026**

# Remerciement

**Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et le miséricordieux, qui nous a accordé la force et la patience nécessaires à l'accomplissement de ce travail.**

**À notre promotrice, Madame le Professeur Touaref Amel**

**C'est avec un profond respect et une immense gratitude que nous vous adressons nos sincères remerciements pour avoir accepté de diriger ce travail.**

**Votre compétence, votre bienveillance et votre exigence nous ont permis d'avancer avec confiance et d'améliorer constamment la qualité de notre travail.**

**Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance, de notre respect et de notre sincère gratitude.**

# Dédicaces

**À ceux qui éclairent mes pas et soutiennent chacun de mes efforts, je dédie ce travail…**

**À mes très chers parents,**

**Avant tout, merci d'avoir été mon refuge, ma source intarissable de force et d'amour inconditionnel. Votre soutien indéfectible, vos sacrifices et vos précieux encouragements m'ont portée tout au long de ce parcours. Ce succès est avant tout le vôtre. Que Dieu vous préserve et vous accorde longue vie et santé.**

**À mes sœurs et mes frères,**

**Ici et au-delà des frontières de notre chère Algérie, même la distance n'a pas diminué la chaleur de votre présence dans mon cœur. Merci pour votre affection, vos encouragements constants et d'être toujours là pour moi.**

**À mes chères amies et collègues de mémoire,**

**Avec qui j'ai partagé les moments de doute et de fatigue, mais aussi de grande complicité et de réussite. Nous avons fait ce chemin ensemble, et cette aventure n'aurait pas été la même sans votre soutien mutuel et votre bonne humeur. À mes amies d'enfance, Farah et Serin,**

**Du fond du cœur, merci d'avoir été mon ancrage et un réconfort permanent pendant toute cette période stressante. Votre présence à mes côtés, votre écoute et votre tendresse ont rendu les obstacles beaucoup plus légers à surmonter. Je vous aime fort.**

**À mes amies, futurs médecins,**

**Sans vous, ce chemin aurait été bien plus difficile. Merci pour votre soutien précieux, vos précieux conseils et pour avoir partagé mes joies et mes doutes tout au long de ces années. Vous serez des médecins remarquables.**

**Enfin, à toute personne qui m'a aidé, de près ou de loin, par un mot, un geste ou un conseil,**

**Ce travail est aussi le fruit de votre bienveillance.**

**Avant tout, je rends grâce à Allah, le Tout-Puissant, le Clément et le Miséricordieux, de m'avoir accordé la force, la patience et la lumière nécessaires à l'accomplissement de ce travail.**

**À mes chers parents,**

**Ma mère, mon havre de paix, et mon père, mon pilier et ma fierté. Merci pour votre amour, vos sacrifices et vos prières. Que ce succès soit le reflet de tout ce que vous m'avez donné.**

**À mon cher frère Mohamed Yazid et à ma chère sœur Meriem,**

**Pour votre amour, votre présence et tous les précieux moments partagés.**

**À la mémoire de ma chère sœur Safia,**

**Éternellement présente dans mon cœur et mes prières. Qu'Allah lui accorde Sa Miséricorde et l'accueille dans Son vaste Paradis.**

**À mes chers cousins et cousines, notamment Islam, Amine, Ikram, Amina et Nabila,**

**Et à toute ma famille, pour votre affection, votre soutien et vos prières.**

**À mes précieux amis, Pour votre présence, vos encouragements et votre confiance.**

**À mes compagnons de la noble voie médicale et à mes collaborateurs,**

**Pour votre solidarité, votre fraternité et les beaux souvenirs de cette aventure.**

**À chacun de vous, j'adresse ma profonde gratitude et dédie humblement le fruit de mes efforts.**

BERKANE TAKOUA

**À mes parents, qui ont veillé sur mes rêves et tant sacrifié pour moi.**

**Merci pour votre patience et pour avoir toujours cru en moi.**

**À mes frères et à mon amie d'enfance, Rym, qui ont occupé une place précieuse dans ma vie et dans mon parcours.**

**À tous ceux qui ont compté, merci.**

BOUSSAHA HANA

**Louange à dieu, par la grâce duquel les bonnes choses s'accomplissent À mon père, pour la force, la confiance et l'art de tenir debout.**

**À ma mère, pour l'amour, les sacrifices et cette lumière qui m'accompagne à chaque pas.**

**À mes frères, pour la complicité, les souvenirs et le soutien.**

**À ces deux femmes précieuses, pour leur tendresse, leur présence et cette part de maternité qu'elles ont su déposer dans mon cœur.**

**À mes amis, pour les rires, les épreuves partagées et les beaux souvenirs.**

BESSIOUD AMINA

# Remerciement spéciale :

**Un immense merci a notre amie NOURHAN pour son aide précieuse , sa patience et son soutien indéfectible durant toute cette aventure qu'a été ce mémoire , ce succée est aussi le fruit de ton implication a nos cotés .**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**AAD :** Anti viraux à action directe

**AASLD :** American Association for the Study of the Liver Diseases

**AFEF :** Association Française de l'Etude du Foie

**ALAT :** Alanine Aminotransferase

**APRI :** Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index

**ARN :** Acide ribonucléique

**ASAT :** Aspartates Aminotransférase

**AVC :** Accident vasculaire cérébral

**CHC :** Carcinome hépatocellulaire

**CHU :** Centre hospitalo-universitaire

**CM :** Cryoglobulinémie

**CV :** Charge virale

**DCV :** Daclatasvir

**EASL :** european association for the study of the liver

**F :** ~~Fibrose~~ **Stade de fibrose hépatique**

**FDA :** Food and Drug Administration

**FIB-4 :** Fibrosis-4

**FNS :** Formule numération sanguine

**FOGD :** Fibroscopie oeso-gastro-duodénale

**G :** Génotype

**GGT :** Gamma-Glutamyl Transférase

**HSH :** Homme ayant des relations sexuelles avec des hommes

**IMC :** Indice de masse corporelle

**INF :** Interféron

**INN :** Inhibiteur non nucléotidique

**IP :** Inhibiteur de la protéase

**IR :** Insulino résistance

**IRES :** Internal Ribosome Entry Site

**LDL :** Low density lipoprotein

**LNH :** Lymphome non Hodgkininen

**LSN :** Limite supérieure de la normale

**LVP :** Lipo viro particules

**MEH :** Manifestations extrahépatiques

**OMS :** Organisation mondiale de la santé

**ORF :** Open Reading Frame

**PAL :** Phosphatase alcaline

**PBH :** Ponction biopsie hépatique

**PCR :** Polymérase Chain Reaction

**RBV :** Ribavirine

**RE :** Réticulum endoplasmique

**RVS :** Réponse virologique soutenue

**S :** Semaine

**SOF :** Sofosbuvir

**SWE :** Sheare Wave Elastography

**TP :** Taux de prothrombine

**TSH :** Thyroide Stimulating Hormone

**VHB :** Virus de l'hépatite B

**VHC :** Virus de l'hépatite C

**VIH :** Virus de l'immunodéficience humaine

**VLDL :** Very Low Density Lipoprotein

## Sommaire

**Introduction générale ..... ……. 23**

**Contexte ……...25**

**1. Généralités.....25**

1.1 Histoire de l'hépatite C .....25

1.1.1 Avant la découverte : hépatite non A non B.....25

1.1.2 Identification du virus en 1989 .....25

1.1.3 Développement des tests diagnostique .....25

1.2 Epidémiologie.....25

1.2.1 Dans le monde.....25

1.2.2 En Algérie .....26

1.3 Virologie.....27

1.4 Transmission.....30

**2. La clinique de l'hépatite C.....32**

2.1 Introduction .....32

2.2 Hépatite C aiguë .....32

2.2.1 Définition .....32

2.2.2 Manifestations cliniques .....32

2.2.3 Diagnostic .....32

2.2.4 Évolution.....32

2.3 Hépatite C chronique .....33

2.3.1 Définition .....33

2.3.2 Manifestations cliniques .....33

2.3.3 Formes évolutives .....33

2.3.4 Facteurs de progression .....33

2.4 Hépatite C et cirrhose.....34

2.4.1 Définition .....34

2.4.2 Physiopathologie.....34

2.4.3 Manifestations cliniques.....34

2.4.4 Évolution et complications .....35

2.5. Carcinome hépatocellulaire (CHC).....35

2.5.1 Généralités…….…...…...35

2.5.2 Physiopathologie .....35

2.5.3 Facteurs de risque .....36

2.5.4 Manifestations cliniques.....36

2.6 Les Manifestations Extra-Hépatiques (MEH) .....36

2.6.1 Cryoglobulinémie Mixte (CM).....36

2.6.2 Lymphome Non Hodgkinien (LNH).....37

2.6.3 Diabète et Insulino-résistance.....38

2.6.4 Maladie Cardiovasculaire (Atteinte coronarienne, athérosclérose,...) .....38

2.6.5 Atteinte Système Nerveux Central et Neuropathie Périphérique .....38

2.6.6 Autres Manifestations .....40

**3. Diagnostic de l'hépatite c .....40**

3.1 Introduction générale au diagnostic .....40

3.1.1 Importance du diagnostic précoce du VHC .....40

3.1.2 Objectifs du diagnostic .....40

3.2 Évaluation clinique, biologique .....41

3.3 Dépistage .....41

3.3.1 Test de dépistage.....42

3.3.2 Populations cibles de dépistage.....42

3.4 Confirmation de l'infection active et caractérisation virale.....42

3.4.1 PCR ARN VHC : Standard de référence .....42

1 Principe de la PCR et de la PMA……., .....42

2 Charge virale .....43

3 Recommandations pratiques et indications de la PCR .....43

4 Limites de la PCR.....43

3.4.2 Détection de l'AG core.....44

3.4.3 génotypage .....47

1 Techniques de génotypage .....47

2 Indications actuelles.....48

3 Limites de génotypage .....49

3.4.4 Intérét épidémiologique .....50

3.5 Autres explorations diagnostiques dans l'hépatite C .....51

3.5.1 Bilan biologique complémentaire.....51

3.5.2 Imagerie hépatique .....52

3.5.3 Évaluation de la fibrose hépatique .....52

3.5.4 Dépistage des coïnfections) .....53

3.5.5 Dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC .....54

3.5.6 Situations particulières.....54

**4. Traitement de l'hépatite c .....55**

4.1 Historique des AAD .....55

4.2 Objectifs thérapeutiques .....55

4.3 Classification des antiviraux à action directe (AAD).....56

4.3.1 Principe des antiviraux à action directe (AAD) .....56

4.3.2 Classification des antiviraux à action directe.....56

1 Inhibiteurs de la protéase NS3/4A (PI).....56

2 Inhibiteurs de NS5A .....56

3 Inhibiteurs de la polymérase NS5B .....57.

4.4 Associations .....57

4.5 Pharmacologie.....59

4.5.1 Pharmacocinétique.....59

4 .5.1.1 Absorption, activation / biotransformation, élimination.....59

4.5.1.2. Métabolisme.....59

4.5.1.3 Élimination .....59

4.5.2 Interactions médicamenteuses .....60

4.5.3. Effets indésirables .....60

4.6. Contre-indications.....61

4.7. Protocoles thérapeutiques.....61

4.8. Cas particulières.....64

4.9. Suivi……..……...66

**Objectifs**.....70

Principal……70

Secondaires.....70

**Patients et méthodes .....70**

1 Population d'étude.....70

1.1 Critères d'inclusion .....70

1.2 Critères de non inclusion .....70

Première partie : caractéristiques sociodémographiques des patients .....71

Deuxième partie : étude des caractéristiques cliniques.....71

Troisième partie : le bilan initial et évaluation pré-thérapeutique.....71

Quatrième partie : protocole thérapeutique et suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement.....74

2. Méthodes statistiques…….....77

Résultats .....78

**Discussion** ..... **134**

**Conclusion** ..... **147**

**Références bibliographiques** ..... **151**

**Annexes** ..... **161**

**Résumé** ..... **164**

# Liste des figures

Figure 1 : Epidémiologie globale de l'hépatite C .....27

Figure 2 : Organisation génomique et polyprotéique de l'hépatite C.....28

Figure 3 : multiplication du virus dans l'hépatocyte .....30

Figure 4 : Evolution naturelle de l'hépatite virale C…….....……..….34

Figure 5 : Sensibilité, spécificité et corrélation entre HCV Ag et ARN VHC dans des études variées……...46

Figure 6 : Algorithme de diagnostic de de l'hépatite C .....46

Figure 7 : Les cibles potentielles des agents antiviraux à action directe .....57

Figure 8: Répartition des patients sous SOF-DCV selon l'âge.....78

Figure 9 : Répartition des patients sous SOF-DCV selon le sexe .....79

Figure 10 : Répartition des patients selon la situation matrimoniale .....80

Figure 11 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle .....80

Figure 12 : Répartition des patients selon les comorbidités…….....81

Figure 13 : Répartition des patients selon les facteurs de risque de contamination.....82

Figure 14 : Répartition des patients selon les habitudes toxiques.....83

Figure 15 : Répartition selon les circonstances de découverte.....83

Figure 16 : Répartition selon la présentation clinique.....84

Figure 17 : Répartition des patients selon la présence de Co médications .....85

Figure 18 : Répartition selon le taux des ALAT…….....……...86

Figure 19 : Répartition selon la bilirubine totale.....84

Figure 20 : Répartition selon le gamma GT ..... 84

Figure 21 : Répartition selon les PAL ..... 88

Figure 22 : Répartition selon l'albuminémie ..... 89

Figure 23 : Répartition selon le taux de prothrombine ..... 89

Figure 24 : Répartition selon le taux de la créatinine ..... 90

Figure 25 : Répartition selon le taux des globules blancs ..... 92

Figure 26 : Répartition selon le taux d'hémoglobine…….…….. .....…92

Figure 27 : Répartition de l'anémie selon le sexe ..... 93

Figure 28 : Répartition selon le taux des plaquettes ..... 93

Figure 29 : Répartition selon le score de la fibrose hépatique ..... 94

Figure 30 : Répartition selon les résultats de l'échographie abdomino-pelvienne….....…95

Figure 31 : Répartition selon les résultats de la FOGD ..... 96

Figure 32 : Taux d'alpha-fœtoprotéine selon le stade de fibrose ..... 97

Figure 33 : Répartition des patients selon les scores FIB-4 et APRI ..... 98

Figure 34 : Suivi de l'hémoglobine chez les patients sous SOF-DCV ..... 100

Figure 35 : Suivi de la moyenne de l'hémoglobine chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV ..... 101

Figure 36 : Suivi des globules blancs chez les patients sous SOF-DCV ..... 102

Figure 37 : Suivi de la moyenne des globules blancs chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV ..... 103

Figure 38 : Suivi des plaquettes chez les patients sous SOF-DCV……104

Figure 39 : Suivi de la moyenne des plaquettes chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV ..... 105

Figure 40 : Suivi du taux de prothrombine chez les patients sous SOF-DCV ..... 106

Figure 41 : Suivi de la moyenne du taux de prothrombine chez les deux sous-groupes..... 107

Figure 42 : Suivi des ALAT chez les patients sous SOF-DCV ..... 108

Figure 43 : Suivi de la moyenne des ALAT chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV ..... 109

Figure 44 : Suivi des ALAT chez les patients sous SOF-DCV ..... 110

Figure 45 : Suivi des GGT chez les patients sous SOF-DCV ..... 111

Figure 46 : Suivi de la moyenne des GGT chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV ..... 112

Figure 47 : Suivi des phosphatases alcalines chez les patients sous SOF-DCV ..... 113

Figure 48 : Suivi de la moyenne des phosphatases alcalines (pal) chez les deux sous groupes traités par SOF-DCV ……..……..... 114

Figure 49 : Suivi de l'albumine chez les patients sous SOF-DCV ……115

Figure 50 : Suivi de la moyenne de l'albumine chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV ..... 116

Figure 51 : Suivi de la créatinine chez les patients sous SOF-DCV ..... 117

Figure 52 : Suivi de la moyenne de créatinine chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV ..... 118

Figure 53 : Suivi de la bilirubine totale chez les patients sous SOF-DCV ..... 120

Figure 54 : Suivi de la moyenne de la bilirubine totale chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV ..... 121

Figure 55 : Impact du sexe sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV..... 122

Figure 56 : Impact de l' âge sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 123

Figure 57 : Impact du diabète sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 124

Figure 58 : Impact de la cirrhose sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 125

Figure 59 : Impact des ALAT sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 125

Figure 60 : Impact de la bilirubine totale sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 126

Figure 61 : Impact des GGT sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 127

Figure 62 : Impact des PAL sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 127

Figure 63 : Impact de l'albumine sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 128

Figure 64 : Impact du taux de prothrombine sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 129

Figure 65 : Impact de la créatinine sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 129

Figure 66 : Impact des plaquettes sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 130

Figure 67 : Impact de l'hémoglobine sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 131

Figure 68 : Impact des globules blancs sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ..... 132

**Liste des Tableaux**

Tableau 1 : Morbidité et mortalité extra-hépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C ..... 36

Tableau 2 : Principes, Avantages et limites de la détection de l'Antigène Core ..... 44

Tableau 3 : Comparaison entre PCR ARN VHC et Antigène Core ..... 45

Tableau 4 : Interprétation sérologie + ARN/Ag ..... 47

Tableau 5 : Importance clinique et indication du génotypage ..... 48

Tableau 6 : Distribution épidémiologique et géographique des souches virales ..... 50

Tableau 7 : Les tests sériques non-invasifs lors de l'évaluation de la fibrose hépatique ..... 51

Tableau 8 : Répartition des patients sous SOF-DCV selon l'âge et le sexe ..... 78

Tableau 9 : Formule de numération sanguine (FNS) des patients sous SOF-DCV ..... 91

Tableau 10 : Répartition de la charge virale initiale selon les seuils de référence ..... 94

Tableau 11 : Répartition des patients selon les scores FIB-4 et APRI ..... 98

Tableau 12 : Suivi de l'hémoglobine chez les patients sous SOF-DCV ..... 99

Tableau 13 : Statistiques descriptives de l'hémoglobine chez les patients sous SOF-DCV ..... 100

Tableau 14 : Suivi des globules blancs chez les patients sous SOF-DCV ..... 101

Tableau 15 : Statistiques descriptives des globules blancs chez les patients sous SOF-DCV ..... 102

Tableau 16 : Suivi des plaquettes chez les patients sous SOF-DCV ..... 103

Tableau 17 : Statistiques descriptives des plaquettes chez les patients sous SOF-DCV ..... 104

Tableau 18 : Suivi du taux de prothrombine chez les patients sous SOF-DCV ..... 105

Tableau 19 : Statistiques descriptives du taux de prothrombine chez les patients sous SOF-DCV ..... 106

Tableau 20 : Suivi des ALAT chez les patients sous SOF-DCV ..... 107

Tableau 21 : Statistiques descriptives des ALAT chez les patients sous SOF-DCV ..... 108

Tableau 22 : Suivi des ALAT chez les patients sous SOF-DCV ..... 109

Tableau 23 : Suivi des GGT chez les patients sous SOF-DCV ..... 110

Tableau 24 : Statistiques descriptives des GGT chez les patients sous SOF-DCV ..... 111

Tableau 25 : Suivi des phosphatases alcalines chez les patients sous SOF-DCV ..... 112

Tableau 26 : Statistiques descriptives des phosphatases alcalines chez les patients sous SOF-DCV ..... 114

Tableau 27 : Suivi de l'albumine chez les patients sous SOF-DCV ..... 115

Tableau 28 : Statistiques descriptives de l'albumine chez les patients sous SOF-DCV..... 116

Tableau 29 : Suivi de la créatinine chez les patients sous SOF-DCV ..... 117

Tableau 30 : Statistiques descriptives de la créatinine chez les patients sous SOF-DCV ..... 118

Tableau 31 : Suivi de la bilirubine totale chez les patients sous SOF-DCV ..... 119

Tableau 32 : Statistiques descriptives de la bilirubine totale chez les patients sous SOF-DCV .....120

Tableau 33 : Impact du sexe sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV.....122

Tableau 34 : Impact d'âge sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV.....123

Tableau 35 : Impact du diabète sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV .....123

Tableau 36 : Impact de la cirrhose sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV.....124

Tableau 37 : Impact des ALAT sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV.....124

Tableau 38 : Impact de la bilirubine totale sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV .....126

Tableau 39 : Impact des GGT sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV .....126

Tableau 40 : Impact des PAL sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV .....127

Tableau 41 : Impact de l'albumine sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV.....128

Tableau 42 : Impact du taux de prothrombine sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV .....128

Tableau 43 : Impact de la créatinine sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV .....129

Tableau 44 : Impact des plaquettes sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV .....130

Tableau 45 : Impact de l'hémoglobine sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV .....130

Tableau 46 : Impact des globules blancs sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV ……131

## Introduction générale :

L'hépatite virale C constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique mondiale en raison de sa forte prévalence, de son évolution souvent silencieuse et de ses complications sévères telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Décrite dans les années 1970 sous l'appellation d'« hépatite non A, non-B », l'identification du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989 a marqué un tournant décisif en permettant la mise au point d'outils diagnostiques fiables et en ouvrant la voie à des stratégies thérapeutiques innovantes. Virus à ARN de la famille des Flaviviridae, le VHC possède un tropisme hépatique marqué et un cycle de réplication complexe, favorisant son évolution vers la chronicité dans une grande majorité des cas.

Sur le plan épidémiologique, La transmission du VHC est dominée par les expositions parentérales, notamment les soins non sécurisés ou le partage de matériel d'injection, mais peut aussi survenir par transmission verticale ou sexuelle.

L'infection par le VHC évolue longtemps de façon asymptomatique, expliquant la découverte tardive de nombreux cas. Si l'hépatite aiguë est souvent silencieuse, l'hépatite chronique progresse lentement vers la fibrose, la cirrhose ou le cancer du foie. Le virus est également associé à un large éventail de manifestations extra-hépatiques, notamment métaboliques, immunologiques, cardiovasculaires et dermatologiques, aggravant la morbidité globale.

Les avancées diagnostiques, en particulier la détection de l'ARN viral par la PCR et l'évaluation non invasive de la fibrose, à savoir les scores sériques et l'l'astrographie), ont permis d'optimiser la prise en charge et la stratification des patients. De même, la mise en place de stratégies de dépistage ciblées a renforcé les efforts nationaux et internationaux visant l'élimination du VHC comme problème de santé publique.

Sur le plan thérapeutique, l'avènement des antiviraux à action directe (AAD) a révolutionné la prise en charge de l'hépatite C. En ciblant spécifiquement les protéines virales essentielles à la réplication, ces molécules offrent aujourd'hui des taux de réponse virologique soutenue dépassant 95 %, avec des durées de traitement courtes et une excellente tolérance. Les recommandations internationales (EASL, AASLD/IDSA) ainsi que le guide thérapeutique national algérien en font désormais la stratégie de référence en première intention.

Dans ce contexte, l'expérience du **CHU d'Annaba**, centre référent dans l'Est algérien, revêt une importance particulière. Il constitue un terrain idéal pour évaluer la performance réelle des AAD en pratique clinique, l'adhésion des patients, la pertinence des schémas

thérapeutiques appliqués, et leur conformité aux recommandations internationales et nationales

**Problématique**

Bien que les antiviraux à action directe aient démontré une efficacité remarquable dans les essais cliniques, Notre étude s'inscrit donc dans une perspective d'évaluation dans la vraie vie des antiviraux directs et surtout génériques, et vise à apporter des résultats à l'échelle nationale, vu que peu d'études concernant l'efficacité et la tolérance des AAD ne soient publiées.

# Contexte

# 1. Généralités

## 1.1 Histoire de l'hépatite C :

### 1.1.1 Avant la découverte : hépatite non A non B:

La réussite d'une intervention contre les maladies infectieuses repose avant tout sur l'identification précise de l'agent causal.

Dans les années 1960, **Baruch Blumberg** mit en évidence qu'une forme d'hépatite transmise par le sang était due à un virus ultérieurement nommé virus de l'hépatite B (VHB). Cette découverte permit le développement **de tests diagnostiques** et d'un **vaccin efficace**, valant à Blumberg le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1976.

À la même époque, **Harvey J. Alter et son équipe du National Institutes of**

**Heath (NIH)** aux États-Unis étudiaient les cas d'hépatite survenant chez les patients ayant reçu des transfusions sanguines.

Malgré la mise en place de tests de dépistage du VHB, une proportion importante de cas d'hépatite post-transfusionnelle persistait. Parallèlement, les tests pour le virus de l'hépatite A (VHA) furent également introduits, mais il devint rapidement évident que ces cas **inexpliqués n'étaient attribuables ni au VHA ni au VHB**.

Cette observation souleva de sérieuses inquiétudes, car un nombre significatif de receveurs de transfusions développaient une hépatite chronique causée par un agent infectieux encore inconnu.

Alter et ses collaborateurs démontrèrent que le sérum de ces patients pouvait transmettre la maladie aux chimpanzés, seul hôte non humain sensible, et que cet agent présentait les caractéristiques d'un virus.

Ces travaux systématiques permirent de définir une nouvelle forme d'hépatite virale chronique, dénommée par la suite « **hépatite non-A, non-B ».** (1)

### 1.1.2 Identification du virus en 1989:

Dans les années 1980, **l'hépatite non A non B (NANBH)** transmise par le sang était une maladie mystérieuse.

À partir de 1982, **Michael Houghton** et son équipe à Chiron ont utilisé des échantillons humains et de chimpanzés pour tenter d'isoler l'agent causal. Après plusieurs années d'échecs avec les techniques classiques, ils ont appliqué une approche innovante d'immun précipitation

de bibliothèques d'ADNc, utilisant le sérum de patients comme source d'anticorps. Cette stratégie a permis d'identifier le **clone 5-1-1**, représentant un ARN viral unique, qui a été confirmé comme l'agent causal et nommé virus de l'hépatite C (VHC).

### 1.1.3 Développement des tests diagnostiques:

Après l'identification du virus de l'hépatite C à la fin des années 1980, le développement des tests diagnostiques est devenu crucial pour sécuriser l'approvisionnement en sang et diagnostiquer l'infection.

Les premières méthodes étaient des tests sérologiques de détection des anticorps anti-VHC (**ELISA de première génération** utilisant **l'antigène C100-3**), qui ont permis d'identifier les patients exposés au virus.

Par la suite, les tests ont été améliorés avec des antigènes supplémentaires et des ELISA de deuxième et troisième génération, augmentant la sensibilité et la spécificité.

Parallèlement, les tests moléculaires basés sur la détection de **l'ARN viral (PCR) ont** été développés pour confirmer l'infection active, quantifier la charge virale et guider le traitement antiviral. L'ensemble de ces méthodes a permis un dépistage systématique, une meilleure prévention de la transmission sanguine et une gestion clinique plus efficace des patients infectés par le VHC. (3)

## 1.2 Epidémiologie :

### 1.2.1 Dans le monde :

L'hépatite C constitue, tant par sa fréquence que par sa gravité, un réel problème de santé publique dans le monde. 170 millions était le nombre d'individus estimés porteurs chronique du VHC en 1999 (81,82).

L'OMS estime que 50 millions de personnes sont atteintes d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C et qu'environ 1.0 million de nouvelles infections se produisent chaque année.

L'hépatite C était à l'origine d'environ 242 000 décès en 2022.

### 1.2.2 En Algérie :

L'Algérie fait partie des pays de faible prévalence pour l'HVC, elle est estimée à 0.3% (88). Le génotype 1 étant le plus fréquent (82.35%), suivi par le génotype 2 (11.43%). Le génotype 6 étant inexistant en Algérie (Messina et al).

Les études locales révèlent une hétérogénéité marquée de l'incidence du VHC, avec des taux particulièrement élevés dans certaines wilayas, suggérant des chaînes de transmission très actives ou des facteurs de risque spécifiques locaux

**M'Sila** : Indice à 11,60 cas/habitants, avec une hyper endémicité observée dans les communes de Msila (37,3 % des cas) et Magra (32,8 %) bilan épidémiologique annuel (2023-2024) de la **Direction de la Santé et de la Population (DSP)** de la wilaya de M'Sila

**Tamanrasset** : A enregistré une réduction significative du taux d'incidence, passant de 20,95% à 10,49 cas/habitants, avec une concentration des cas à Tinzaouatine (59,16 %).

**Oum El Bouaki** (9,03 cas/habitants) **et Tébessa** (8,72 cas/habitants) présentent également des taux d'incidence élevés et circonscrits aux chefs-lieux (Oum El
Bouaki 61,5 %, Tébessa 78,5 %).(6)

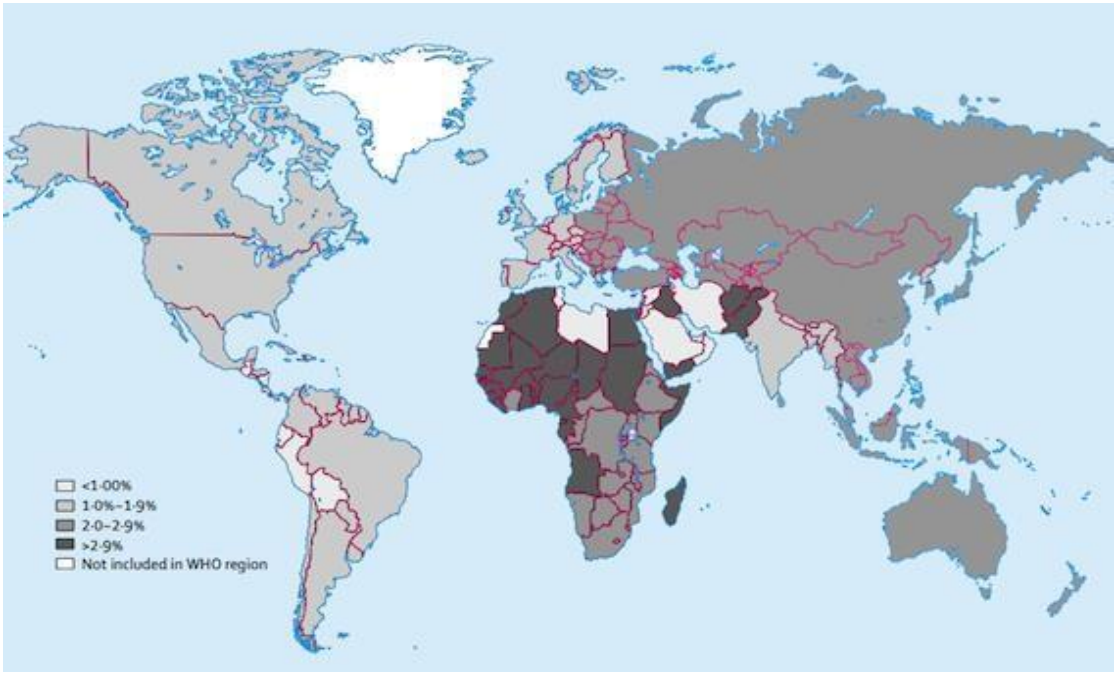



**Figure 1: Epidémiologie globale de l'hépatite C (5)**

## 1.3 Virologie :

Taxonomie et structure **:**

Le VHC est un agent pathogène humain hépatotrope responsable d'infections chroniques,

classé dans la **famille des Flaviviridae et le genre Hepacivirus**.

Le VHC est un virus enveloppé dont les particules infectieuses sont sphériques et mesurent 40 à 100 nanomètres de diamètre.

L'enveloppe virale est caractérisée par l'ancrage des glycoprotéines E1 et E2. Fait notable, le VHC circule dans le sang sous forme de **lipoviroparticules (LVP)**, car ses particules sont associées à des apolipoprotéines (ApoA-1, ApoB-48, ApoB-100, ApoC-1, ApoE) et du cholestérol de l'hôte .

La capside interne est **de symétrie icosaédrique**, formée par l'assemblage de nombreuses copies de la protéine de capside.

Le génome du VHC est constitué d'une molécule **d'ARN à polarité positive** d'environ 9600 nucléotides.

L'ARN génomique sert à la fois d'ARN messager (ARNm) pour la traduction et de matrice pour la réplication (synthèse du brin complémentaire de polarité négative.

Le génome comporte **une unique phase de lecture ouverte (ORF)**, encadrée par **deux régions non codantes (NC), la 5'NC et la 3'NC.**

La traduction de l'ARN se fait dans le cytoplasme de l'hépatocyte selon un mécanisme indépendant de la coiffe (**cap-indépendant**). Ceci est rendu possible par une structure spécifique dans la région 5'NC appelée IRES (Internal Ribosome Entry Site).

La polyprotéine est ensuite clivée pour produire les protéines matures, divisées en deux catégories :

**Protéines Structurales** : C (Capside), E1 et E2 (Enveloppe)

**Protéines Non Structurales (NS)** : p7, NS2, NS3-4A, NS4B, NS5A, et NS5B. Ces protéines jouent des rôles cruciaux dans la réplication virale et la modulation de l'environnement cellulaire de l'hôte. (figure2)

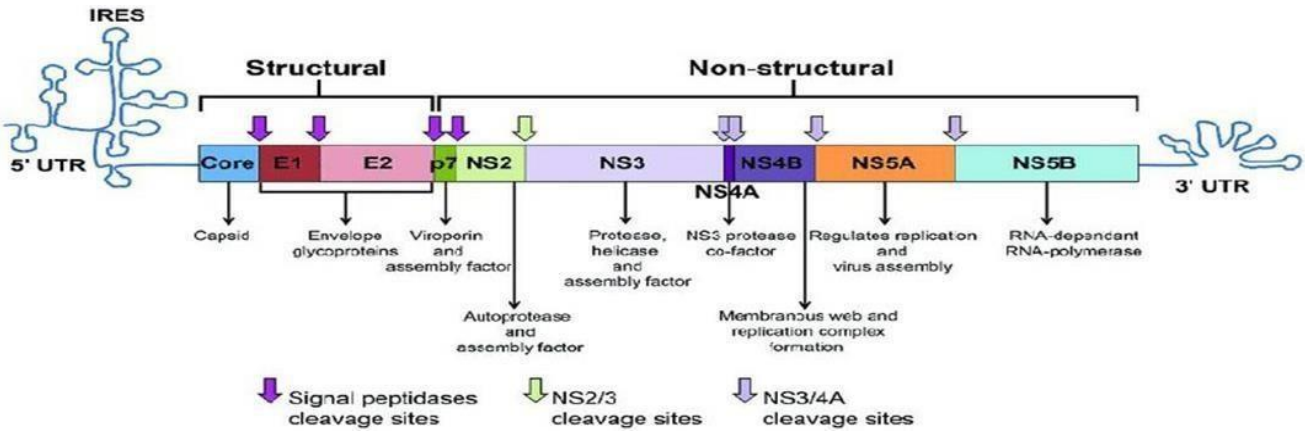



**Figure 2 : Organisation génomique et polyprotéique de l'hépatite C**

Cycle de réplication :

Connaitre le cycle de réplication du virus, tout comme sa structure et ses composants cellulaires est impératif pour lutter contre ce virus.
Le cycle de multiplication du VHC **(figure3)** est caractérisé par une **association étroite** avec le **métabolisme lipidique de l'hôte**, notamment **les lipoprotéines de très basse densité (VLDL)**

L'infection débute par l'interaction du virion circulant (sous forme de **lipoviroparticule**) avec une multitude de récepteurs cellulaires exprimés à la surface de l'hépatocyte.

Ces molécules incluent :

-Les glycosaminoglycanes

-Le récepteur aux LDL

-Le CD8

-Le SR-B1 (scavenger receptor B1)

-La claudine-1 et l'occludine

-Les récepteurs de signalisation cellulaire tels que l'EGFR et l'EphA2.

**L'entrée du VHC** dans l'hépatocyte est dépendante **du Ph**.

Ce qui indique qu'elle s'effectue par endocytose à partir des endosmoses. À la suite de l'endocytose, la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme, permettant la libération subséquente de l'ARN viral génomique (à polarité positive)

L'ARN viral sert directement d'ARN messager. Il est reconnu par les ribosomes cellulaires et traduit en une unique polyprotéine précurseur d'environ 3 000 acides aminés.
Cette polyprotéine est ensuite clivée pour générer les protéines virales fonctionnelles. Ce processus est réalisé à la fois par :

-Des protéases cellulaires (signalase et signal peptide peptidase).

-Des protéases virales (les activités protéases NS2/NS3 et NS3/4A)

La réplication du VHC est un processus clé qui se déroule au sein d'une structure spécialisée appelée complexe de réplication ou "**membranous web".**

Ce complexe est formé par des membranes du réticulum endoplasmique (RE) modifiées, sur lesquelles s'assemblent les protéines non structurales du virus, notamment : NS3/4A, NS4B, NS5A.

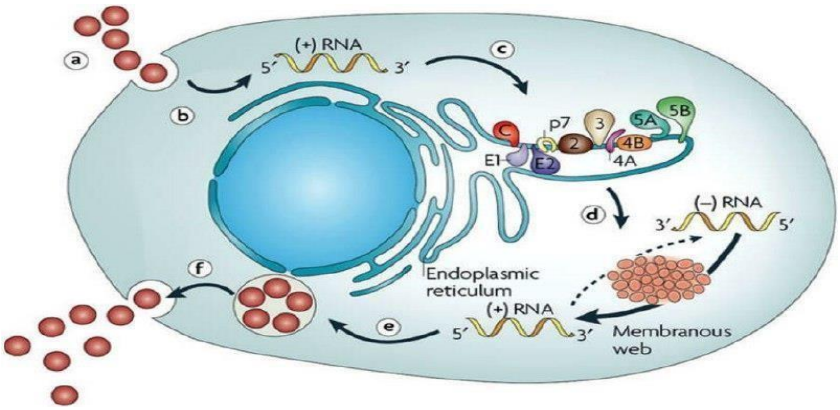



**Figure 3 : Multiplication du virus dans l'hepatocyte (9)**

## 1.4 Transmission :

Le VHC se transmet essentiellement par contact direct avec du sang infecté. Les principaux mécanismes sont :

Transmission parentérale par produits sanguins ou matériel médical contaminé :

Historiquement, la transfusion de sang ou de ses dérivés **non dépistés,** ainsi que l'usage d'instruments médicaux ou paramédicaux **non stérilisés (ex : seringues, aiguilles, cathéters, matériel en hémodialyse), ont constitué des voies majeures de contamination** .

Ainsi, la transmission nosocomiale non transfusionnelle est devenue rares après la généralisation du respect des règles d'hygiène universelle et l'utilisation de matériel à usage unique.

Dans les pays à revenu élevé, la sécurisation des dons sanguins a fortement réduit ce risque, tandis que dans de nombreux pays à ressources limitées où l'hémovigilance est absente elle reste possible. (10)

Usagers de drogues injectables : actuellement, dans de nombreux contextes -notamment pays à revenu élevée, la voie principale de transmission est l'usage de seringues ou matériels d'injection partagés.

Le partage d'aiguilles, d'injecteurs ou de dispositifs associés entraîne un risque élevé d'infection.

Procédures esthétiques, tatouage, piercings, acupuncture, soins dentaires ou chirurgicaux à risque :

Les actes percutanés non stériles qu'il s'agisse de tatouages, piercings, acupuncture ou d'interventions dentaires/chirurgicales dans des contextes d'hygiène insuffisante peuvent favoriser la transmission du virus. Transmission verticale (mère enfant) et sexuelle :

La transmission de la mère à l'enfant à l'accouchement est possible mais peu fréquente (estimée autour de 3-6 % dans certaines études) et dépend de la charge virale maternelle et de la Co infection VIH. Une rupture prématurée des membranes de plus de 6 heures peut aussi augmenter le risque de transmission.

La transmission sexuelle est considérée comme rare dans les couples hétérosexuels stables, inférieur à 1 %, mais elle est davantage documentée dans certaines populations à risque (partenaires multiples, Co infection VIH, rapports sexuels traumatiques, en particulier chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH)).

Rappelons qu'un nombre non négligeable de patients (environ 20 %) sont porteurs du virus sans aucun facteur de risque retrouvé, d'où la recommandation de faire un dépistage au moins une fois chez chaque adulte au cours de sa vie.

Transmission « cellule à cellule » et libre :

Des données expérimentales suggèrent que, au niveau intra hôte, le VHC peut se propager non seulement par particules libres dans le sang mais aussi par transmission directe « cellule à cellule », ce qui pourrait jouer un rôle dans la persistance virale et l'évasion immunitaire.

# 2. Clinique de l'hépatite C

## 2.1 Introduction

Après exposition, 10 à 20% des sujets éliminent le virus spontanément alors que plus de 80% développeront une infection chronique. Un tiers des patients avec une infection chronique développe des lésions hépatiques avec une fibrose, qui évolue vers la cirrhose après 20 à 30 ans d'évolution. Chez les patients avec cirrhose, l'incidence de survenue de décompensation, d'insuffisance hépatique et/ou du CHC est de 2 à 5% par an (11).

## 2.2 Hépatite C aiguë :

### 2.2.1 Définition :

L'hépatite C aiguë correspond à l'infection initiale par le VHC survenant dans les six premiers mois suivant la contamination. Elle se caractérise par une inflammation hépatique et une élévation importante des transaminases sériques
(12). La période d'incubation varie généralement de deux semaines à six mois

(13).

### 2.2.2 Manifestations cliniques:

Les formes symptomatiques sont rares (20 à 30%). Lorsqu'elles se manifestent, elles se traduisent par un syndrome grippal, une asthénie, une fièvre, une anorexie, des nausées, des douleurs abdominales, et parfois un ictère (14). La majorité des infections aiguës demeurent anictériques et passent inaperçues (15).

### 2.2.3 Diagnostic :

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une séroconversion des anticorps anti- VHC et la détection de l'ARN viral du VHC dans le sérum par une méthode de biologie moléculaire (13).

### 2.2.4 Évolution :

Environ 15 à 30 % des patients guérissent spontanément dans les mois suivant l'infection, tandis que 70 à 85 % évoluent vers la chronicité (16). Les facteurs de risque de chronicité incluent l'âge avancé, le sexe masculin, la consommation d'alcool, la co-infection par le VIH ou le VHB, et la présence de stéatose hépatique (17).

## 2.3 Hépatite C chronique :

### 2.3.1 Définition :

L'hépatite C chronique est définie par la persistance de l'ARN du VHC plus de six mois après la phase aiguë (18). Elle représente environ 70 % de l'ensemble des infections à VHC et constitue la cause principale des maladies chroniques du foie dans le monde.

### 2.3.2 Manifestations cliniques :

La majorité des patients atteints d'hépatite C chronique restent longtemps asymptomatiques. Le signe clinique le plus fréquent est une asthénie persistante, ou un malaise, des arthralgies ou des myalgies, un inconfort abdominal, des nausées ou une perte de poids, tandis que sur le plan biologique, on observe une élévation fluctuante ou persistante des transaminases (19).

### 2.3.3 Formes évolutives :

**Hépatite chronique avec transaminases normales :** environ 25 % des patients présentent une infection chronique avec transaminases normales malgré la présence de l'ARN viral (20). Ces patients, souvent jeunes et de sexe féminin, sont asymptomatiques mais présentent des lésions histologiques à la biopsie.

**Hépatite chronique minime :** elle se caractérise par des transaminases légèrement élevées et une progression lente vers la fibrose. Le risque d'évolution sévère reste faible (20).

**Hépatite chronique modérée à sévère :** elle concerne environ un quart des patients, avec une inflammation hépatique marquée et un risque élevé de progression vers la cirrhose, notamment en cas de cofacteurs comme l'alcool ou l'immunodépression (20).

### 2.3.4 Facteurs de progression :

La progression de la fibrose hépatique est influencée par des facteurs modifiables tels : que la consommation d'alcool, le tabagisme, l'obésité et les co-infections virales, ainsi que par des facteurs non modifiables comme l'âge et le sexe masculin (17).

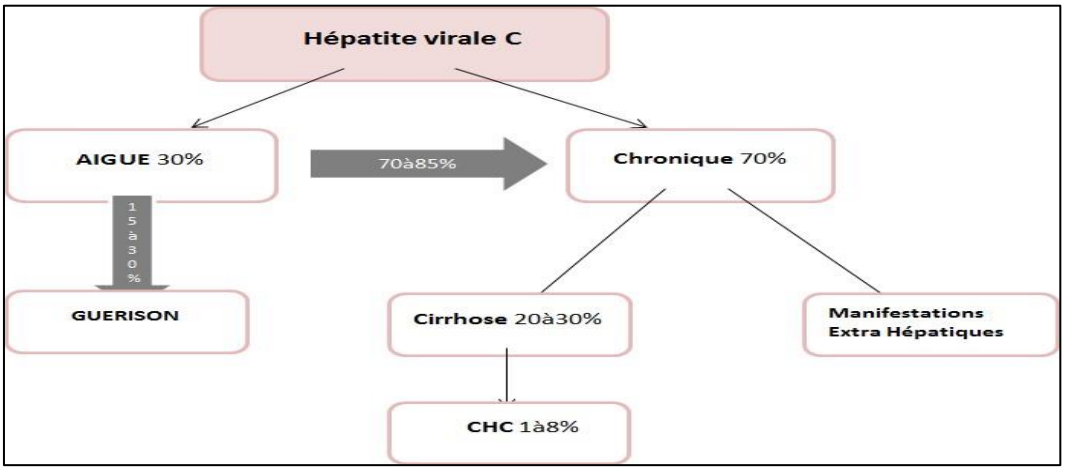



**Figure 4 : Evolution naturelle de l'hépatite virale C**

## 2.4 Hépatite C et cirrhose :

### 2.4.1Définition :

La cirrhose correspond au stade avancé de la maladie hépatique chronique. Elle résulte d'une inflammation persistante entraînant une fibrose étendue et la formation de nodules régénératifs qui altèrent l'architecture hépatique (21).

### 2.4.2 Physiopathologie :

Sur le plan physiopathologique, la cirrhose liée au VHC se développe à partir d'une fibrose progressive due à la nécrose et à la régénération répétée des hépatocytes. L'inflammation chronique active les cellules étoilées du foie (cellules de Ito), qui se transforment en myofibroblastes producteurs de collagène, entraînant le dépôt de matrice extracellulaire et la formation de septa fibreux. Cette désorganisation du parenchyme hépatique perturbe la circulation sanguine intra-hépatique, induisant une hypertension portale. L'altération de la fonction hépatique résulte de la réduction du nombre d'hépatocytes fonctionnels et de la dérivation du flux sanguin hors des sinusoïdes (21).

### 2.4.3 Manifestations cliniques :

La cirrhose compensée reste longtemps silencieuse et est souvent découverte fortuitement à l'échographie ou au bilan biologique.

### 2.4.4 Évolution et complications :

Environ 20 à 30 % des patients atteints d'hépatite C chronique développent une cirrhose après 20 à 30 ans d'évolution. Une fois la cirrhose installée, le risque annuel de carcinome hépatocellulaire est estimé entre 1 et 8 % (21).

La vitesse de progression dépond de la fibrose, et est influencée par des facteurs liés à l'hôte (âge, sexe, obésité, stéatose, insulinorésistance et diabète), au virus (génotype, co-infection VHB) et à l'environnement (alcool, tabac, caféine, cannabis).

Lorsque la maladie évolue vers la décompensation, apparaissent des signes cliniques tels que l'ascite, l'ictère, les hémorragies digestives et l'encéphalopathie hépatique (21).

## 2.5 Carcinome hépatocellulaire (CHC):

### 2.5.1 Généralités :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus fréquent, représentant 75 à 85 % des tumeurs hépatiques (21). Il survient le plus souvent sur une cirrhose (90% des cas) qui est un véritable état précancéreux, rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain.

### 2.5.2 Physiopathologie :

Sur le plan physiopathologique, le CHC se développe à partir de la transformation maligne d'hépatocytes soumis à des cycles répétés de nécrose et de régénération au sein d'un foie cirrhotique. Cette instabilité cellulaire favorise l'accumulation de mutations génétiques et d'altérations épigénétiques, notamment dans les gènes régulant la prolifération, la différenciation et l'apoptose (21). La fibrose et l'hypoxie locale stimulent également la néo angiogenèse, facilitant la croissance tumorale. Le stress oxydatif, les cytokines pro-inflammatoires et la régénération chronique contribuent à la cancérogenèse hépatique.

### 2.5.3 Facteurs de risque :

Le risque de développer un CHC chez les patients cirrhotiques est entre 3 et 8% par an. Ce risque étant plus élevé en cas de sexe masculin, d'âge élevé et d'hépatopathie sévère. Aussi des études ont montré que le risque de développement de CHC augmente parallèlement avec la pression portale et l'élasticité hépatique et les génotypes 1b et 3.

### 2.5.4 Manifestations cliniques :

Le CHC reste longtemps asymptomatique. Les signes apparaissent à un stade avancé : hépatomégalie dure, douleur de l'hypocondre droit, altération de l'état général et parfois ictère ou ascite-(21).

## 2.6 Les Manifestations extrahépatiques (MEH):

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C est étroitement liée à un large spectre de manifestations extra-hépatiques (MEH). Ces MEH résultent principalement d'une dysrégulation immunitaire et d'un état d'inflammation systémique chronique (22, 23**).**

| Organes et systèmes | Manifestations cliniques |
|---|---|
| Endocrine | Résistance à l'insuline, diabète de type 2 |
| Cardiovasculaire | Maladie coronarienne, athérosclérose carotidienne, accidents vasculaires cérébraux |
| Immunitaire | Cryoglobulinémie mixte, lymphome non hodgkinien |
| Système nerveux central | Fatigue, déficit d'attention, syndrome dépressif, troubles cognitifs |

**Tableau 1: Manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C (23)**

**2.6.1 La cryoglobulinémie mixte (CM) :** est la MEH la plus fréquente de l'infection par le VHC, avec une prévalence allant de 55 % à 90 % chez les patients infectés (21). Il s'agit d'une cryoglobulinémie de type II ou III (23).

Le VHC présente un **lymphotropisme** marqué. L'interaction entre la protéine E2 virale et le récepteur membranaire CD 81 des lymphocytes B entraîne une stimulation antigénique persistante, menant à une prolifération lymphocytaire B et à la production des cryoglobulines (23). Seul un sous-groupe (5 % à 10 %) développe une **vascularite cryoglobulinémique** symptomatique, dont la triade clinique classique est le purpura, les arthralgies et l'asthénie (22, 23).

**Atteinte cutanée :** Elle est la manifestation la plus fréquente (30 % à 100 % des cas symptomatiques), se manifestant par une éruption purpurique ou des ulcères, typiquement localisés au niveau malléolaire interne (23).

**Atteinte Rénale (Glomérulonéphrite) :** Elle est une complication sévère et un facteur pronostique majeur, étant la cause de mortalité la plus fréquente chez ces patients (23). L'atteinte rénale a typiquement les caractéristiques d'une **glomérulonéphrite membranoprolifération** (GNMP), avec présence de thrombus dans les capillaires glomérulaires formés par les cryoglobulines (22, 23).

**Atteinte digestive et neurologique :** Des atteintes du tube digestif, allant de douleurs abdominales à une ischémie mésentérique (avec une mortalité supérieure à 80 % dans les formes sévères), et une atteinte du système nerveux périphérique (poly neuropathie sensitive-axonale) sont également rapportées (23).

### 2.6.2 Lymphome Non Hodgkinien (LNH):

L'infection chronique par le VHC est un facteur étiologique majeur de certains lymphomes B

(21). Le risque de développer un LNH est 35 fois plus élevé chez les patients atteints de CM par rapport à la population générale (23).

Les sous-types les plus fréquemment associés sont les lymphomes dérivés des cellules B, notamment le **lymphome de la zone marginale (LZM)**, le lymphome lymphoplasmocytaire et le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) (22, 24).

La théorie principale repose sur la **stimulation antigénique chronique** induite par le VHC sur les lymphocytes B. Cette prolifération prolongée, en association avec des facteurs génétiques, pourrait conduire à des aberrations génétiques et à la transformation maligne des cellules (22).

L'éradication du VHC par le traitement antiviral constitue la première étape de la prise en charge et peut induire la rémission du lymphome, confirmant ainsi le lien de causalité (22)

### 2.6.3 Diabète et insulinorésistance :

Le VHC est directement impliqué dans la genèse de la **résistance à l'insuline (IR)**, qui précède souvent de plusieurs années l'apparition du diabète de type 2 (DT2) (25).

Le risque de développer un DT2 est 1,5 à 1,68 fois plus élevé chez les patients infectés par le VHC (26). Ce lien est significatif même chez les patients jeunes ou à un stade précoce de l'hépatite C, suggérant un effet propre du virus et non uniquement lié à la gravité des lésions hépatiques (25).

L'IR semble être principalement médiée par une composante extra-hépatique. Des médiateurs solubles, sécrétés par les hépatocytes infectés, diminueraient la captation et la consommation de glucose par les cellules musculaires et les adipocytes (23).

La présence d'une IR est associée à une accélération de la progression de la fibrose hépatique et à un risque accru de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC) (23, 26) L'insulino-résistance n'affecte cependant plus la réponse virologique avec les régimes thérapeutiques basés sur les antiviraux à action directe (AAD) (23).

### 2.6.4 Maladie cardiovasculaire:

Malgré un profil lipidique souvent favorable chez les patients VHC (diminution du cholestérol total), l'infection virale est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires (MCV) (23, 27).

Plusieurs études ont démontré une association entre le VHC et le développement de l'athérosclérose, notamment l'épaississement de l'intima-média des artères et la formation de plaques (23).

L'infection par le VHC est un facteur prédictif indépendant de maladie coronarienne (MC) et de complications cérébro-vasculaires (AVC), avec un risque d'événements vasculaires accru de 1,5 à 4 fois (23, 28).

L'augmentation du risque de MCV est expliquée par l'état d'inflammation systémique chronique, la dysfonction endothéliale induite par le virus et les perturbations métaboliques associées (23).

### 2.6.5 Atteinte système nerveux central et neuropathie périphérique :

L'infection chronique par le VHC est associée à une gamme de comorbidités neurologiques et psychiatriques (29).

**Neuropathie périphérique (NP) :** Il s'agit de la complication neurologique la plus courante, souvent révélatrice de l'infection (29). Elle est principalement corrélée à la présence d'une cryoglobulinémie mixte, causant une vascularite des **vasa nervorum** (22, 29). Elle se

présente sous la forme d'une poly neuropathie sensitive distale, qui peut évoluer vers une mono neuropathie multiple (22, 23).

-Atteinte du système nerveux central (SNC) :

**-Troubles neurocognitifs et psychiatriques :** La fatigue est le symptôme le plus fréquent (jusqu'à 50 % des patients), associée à un déficit neurocognitif (déficit d'attention), au syndrome dépressif, à l'anxiété, et même à des troubles bipolaires et à la schizophrénie (23).

**- Accident vasculaire cérébral :** La vascularite cérébrale, bien que rare, peut être une conséquence de la cryoglobulinémie mixte et peut entraîner des accidents vasculaires cérébraux

(22).

**Neuro-invasion :** Il est supposé que le VHC peut pénétrer le SNC, induisant une activation immune locale (neuro-inflammation), contribuant aux troubles observés (23).

### 2.6.6 Autres Manifestations :

D'autres MEH auto-immunes et dermatologiques sont associées à l'infection chronique par le VHC.

**Atteintes thyroïdiennes :** des affections thyroïdiennes auto-immunes, en particulier la thyroïdite auto-immune (hypothyroïdisme), sont fréquemment rapportées, souvent dans le contexte de la CM . L'éradication du VHC permet de prévenir ces maladies (26).

**Atteintes Dermatologiques :**

-La **porphyrie cutanée tardive (PCT)** est étroitement liée à l'infection par le VHC. Le traitement par AAD permet de résoudre les lésions cutanées (26).

-Le **Lichen Plan (LP)** montre une prévalence élevée du VHC et s'améliore dans 82 % des cas après l'élimination du virus (26).

**Troubles Divers :** Le syndrome sec (Syndrome de Gougerot-Sjögren), le phénomène de Raynaud, les myalgies et la fibromyalgie sont aussi des manifestations fréquemment observées (22, 26).

# 3. Diagnostic de l'hépatite C :

## 3.1 Introduction générale au diagnostic :

### 3.1.1 Importance du diagnostic précoce du VHC :

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C demeure une cause majeure de morbidité et de mortalité hépatique à l'échelle mondiale, son évolution pouvant conduire à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire (CHC) chez une proportion significative des patients (30).

Le diagnostic précoce et l'initiation rapide d'un traitement antiviral sont devenus les piliers de la stratégie de lutte contre cette maladie (31).

L'importance du diagnostic précoce se justifie par trois impératifs majeurs

**Prévention de la morbidité individuelle** : Une identification précoce permet d'éviter la progression de la fibrose vers le stade de cirrhose, prévenant ainsi les complications graves associées (CHC, hypertension portale, insuffisance hépatique chronique) (32, 33)

**Contrôle de l'épidémie** : Le dépistage et le traitement constituent la mesure de santé publique la plus efficace pour éliminer la transmission au sein de la communauté et atteindre les objectifs d'élimination fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (30, 34).

**Réduction des coûts de santé** : Le traitement précoce est associé à des coûts médicaux moindres à long terme, en évitant les hospitalisations, les transplantations hépatiques et la gestion des complications d'une maladie avancée (34).

### 3.1.2 Objectifs du diagnostic :

La stratégie diagnostique de l'hépatite C doit permettre d'atteindre une série d'objectifs précis et hiérarchisés (31)

**Dépistage de l'exposition** : Déterminer si le patient a été exposé au virus, principalement par la recherche d'anticorps anti-VHC (35).

**Confirmation de l'infection active (virémie)** : Établir la preuve de la réplication virale en cours (distinguer l'infection chronique de l'infection résolue) grâce à la détection de l'ARN du VHC (31, 35).

**Évaluation de la sévérité hépatique** : quantifier le stade de fibrose et de cirrhose pour déterminer le pronostic, le risque de CHC, et les besoins de surveillance spécifique post-traitement (32, 33).

**Bilan pré-thérapeutique** : identifier le génotype viral , dépister les coïnfections (VHB, VIH) et réaliser un bilan fonctionnel pour optimiser le choix, et la sécurité du traitement par AAD (31)

## 3.2 Évaluation clinique, biologique et dépistage :

L'évaluation d'un patient suspect d'hépatite C repose sur une démarche intégrée combinant l'anamnèse, l'examen clinique et une série d'analyses biologiques et radiologiques, (31)
L'infection chronique par le VHC est caractérisée par une grande majorité d'évolutions asymptomatiques (90 % des cas), ce qui fait que le diagnostic est souvent établi de manière fortuite (33) lors d'une exploration d'une cytolyse inexpliquée ou lors d'un don de sang… Dans les formes symptomatiques, l'asthénie reste le symptôme hépatique le plus couramment signalé (33). On peut avoir dans les formes avancées des signes d'insuffisance hépatique ou d'hypertension portale (33)…

## 3.3 Depistage :

### 3.2.1 Populations cibles du dépistage :

La recherche active doit cibler les cohortes à risque historique et les populations à accès limité aux soins (34, 36)
Génération 1950-1985 : représentent plus des trois quarts de la population atteinte (34) : dépistage par anticorps lors d'un bilan de santé ou d'un dépistage de routine.-(34)
Usagers de drogues par injection (UDI) & Sans-abri : populations à haut risque et difficiles d'accès (36): Utilisation de la PCR PoCT (Point- of-Care Testing) pour un diagnostic rapide (36)
Migrants de 1ère génération (> 60 ans) : notamment ceux du Sud de l'Europe, exposés à des injections non stériles dans les années 1950- 1960 (34) : dépistage généreux des anticorps anti-VHC (34)
Situations Cliniques : patients avec ALAT > normale sans cause connue, séropositifs pour le VIH/VHB, professionnels après Accident d'Exposition au Sang (AES) (37) : Test direct (PCR ARN VHC) indiqué précocement (VIH/VHB/AES) ou pour confirmer l'infection active (ALAT) (37)

### 3.3.2 Test de dépistage

Le dépistage utilise l'ELISA de troisième génération ou 4ème génération pour détecter les anticorps dirigés contre les protéines virales C, NS3, NS4 et NS5 (38).
Ce test permet la détection d'environ 95 % des infections chroniques (38).

Limites sérologiques :

Fenêtre sérologique : Le délai de séroconversion (apparition des anticorps) réduit la détection à seulement 50 % à 70 % des cas aigus (38).
Immunodépression : Chez les patients immunodéprimés (VIH, dialysés), la réponse immunitaire peut être inefficace, conduisant à des faux négatifs et nécessitant un recours immédiat à un test direct (38,40).

## 3.4 Confirmation de l'infection active et caractérisation virale:

Le diagnostic d'infection active est établi par la détection d'un marqueur de la réplication virale : l'ARN viral par PCR/TMA ou l'Antigène Core (Ag Core) (38, 40)

### 3.4.1 PCR ARN VHC : Standard de référence

La PCR ARN VHC (ou TMA - Transcription à Médiation par Amplification) est la technique la plus sensible et demeure le standard de référence (Gold standard) pour le diagnostic d'infection active (40)

#### 3.4.1.1 Principe de la PCR et de la PMA :

Ces techniques relèvent de la biologie moléculaire et sont qualifiées de tests d'amplification de la cible (38).
L'ARN du VHC, un virus à ARN, est d'abord transcrit inversement en ADN complémentaire (ADNc). Cet ADNc est ensuite soumis à une réaction enzymatique en chaîne (PCR) pour créer un grand nombre de copies d'ADN doubles-brins (38).
TMA (Transcription Médiate Amplification) : Une technique alternative qui amplifie des ARN simples-brins à partir du même processus de transcription inverse (38).

Les techniques de PCR qualitative sont actuellement reconnues comme les plus sensibles pour la détection de l'ARN du VHC (38).

#### 3.4.1.2 Charge virale :

La quantification de l'ARN du VHC (Charge Virale) exprimée en Unités Internationales par millilitre - UI/ml ou en log) est une mesure directe du niveau de réplication virale dans l'organisme (38). Elle est requise avant l'initiation du traitement (37) et permet, lord du suivi après traitement, de définir la Réponse Virologique Soutenue (RVS), critère de guérison, défini par l'absence d'ARN VHC détectable 12 ou 24 semaines après la fin du traitement (39).

#### 3.4.1.3 Recommandations pratiques et indications de la PCR :

**Confirmation Obligatoire** : La PCR ARN doit être réalisée dans tous les cas de sérologie positive pour distinguer l'infection active de l'infection résolue (37, 38).
**Cas Particuliers** : La PCR ARN est le seul moyen de diagnostic de l'infection active chez les patients séronégatifs en fenêtre sérologique ou chez les personnes immunodéprimées (37).

**Tests au point de service (PoCT)** : L'utilisation de la PCR PoCT (Point-of-Care Testing) est recommandée pour les populations difficiles à atteindre, comme les usagers de drogues par injection (PWID) sans abri, afin de simplifier le processus et réduire les pertes de vue vers les soins (36).

#### 3.4.1.4 Limites de la PCR :

**Coût et accès :** Le coût élevé et la nécessité d'équipements de laboratoire spécialisés représentent un obstacle majeur à l'élargissement du dépistage, notamment dans les pays à ressources limitées (40).

**Seuil de détection :** Le test a un seuil de détection (ex : 15 UI/mL) qui peut, dans de très rares cas de virémie ultra-faible, entraîner un faux négatif (40).

**Inhibiteurs :** La présence potentielle d'inhibiteurs dans l'échantillon peut affecter l'activité de la polymérase/transcriptase inverse. (40).

### 3.4.2 Détection de l'AG core :

Le dosage de la protéine Core VHC offre une alternative pour le diagnostic initial (40, 41) le **(Tableau 5)** résume le principe, avantages, limites et recommandations OMS actuelles de cette technique.

**Tableau 2: Principe, Avantages et Limites de la détection de l'Antigène Core**

| **Critère** | **Antigène Core VHC (Ag Core)** |
|---|---|
| **Principe** | Dosage de la **protéine Core**, antigène structural du VHC, marqueur indirect de la réplication (41). |

| | |
|---|---|
| **Avantages** | **L'OMS soutient l'utilisation de l'HCV Ag pour atteindre l'objectif d'élimination de 2030, car il permet de mettre en place une stratégie simplifiée de diagnostic (40)**<br>Coût : Moins cher que la PCR (40)<br>Rapidité et accessibilité : Peut être réalisé sur des instruments de laboratoire de routine moins complexes que ceux requis pour la PCR (41)<br>Diagnostic en une étape : Permet d'identifier l'infection active en une seule étape (Anti-VHC + Ag Core positif) sans nécessiter la confirmation par PCR (40) |
| **Limites** | **Sensibilité moindre** que la PCR ARN, en particulier lorsque la Charge Virale (CV) est **inférieure à 3000 UI/mL** (40). |
| **Recommandations OMS (2023–2024)** | Le test contribue à l'objectif de l'OMS de diagnostiquer 90 % des personnes infectées d'ici 2030 (40)<br>Utilisé comme alternative simplifiée pour la confirmation diagnostique initiale (41) |

**Tableau 3: Comparaison entre PCR ARN VHC et Antigène Core**

| **Technique** | **PCR ARN VHC (Standard de Référence)** | **Antigène Core (Ag Core)** |
|---|---|---|
| **Statut** | **Standard de Référence** (Gold Standard) pour le diagnostic d'infection active (40) | Alternative diagnostique (marqueur de virémie) (40). |
| **Principe** | Amplification de l'**ARN VHC** (Qualitative/Quantitative - Charge Virale, CV) (38). | Dosage de la **protéine Core VHC**(41) |
| **Cible** | Région hautement conservée **5'UTR** pour l'amplification (38). | Protéine Core (41) |
| **Sensibilité/Limite** | Très élevée, seuil bas (ex: 15~UI/ml) (40). | Sensibilité **inférieure** à la PCR ARN, notamment si CV **< à 3000 UI/ml** (41) |
| **Utilité clinique** | Seul diagnostic possible chez patients **séronégatifs** (fenêtre sérologique ou immunodéprimés) (37) | Moins coûteux et exigeant en équipement (favorise la décentralisation et le PoCT) (40, 41). |

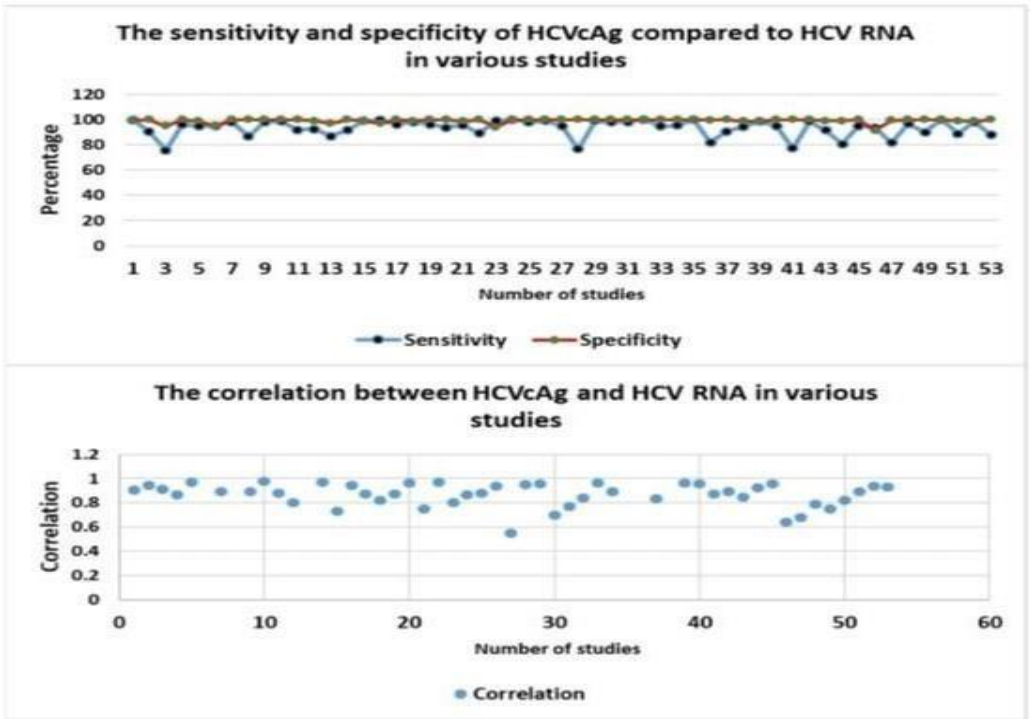



**Figure 5 : Sensibilité, spécificité et corrélation entre HCV Ag et ARN VHC dans des études variées (41)**

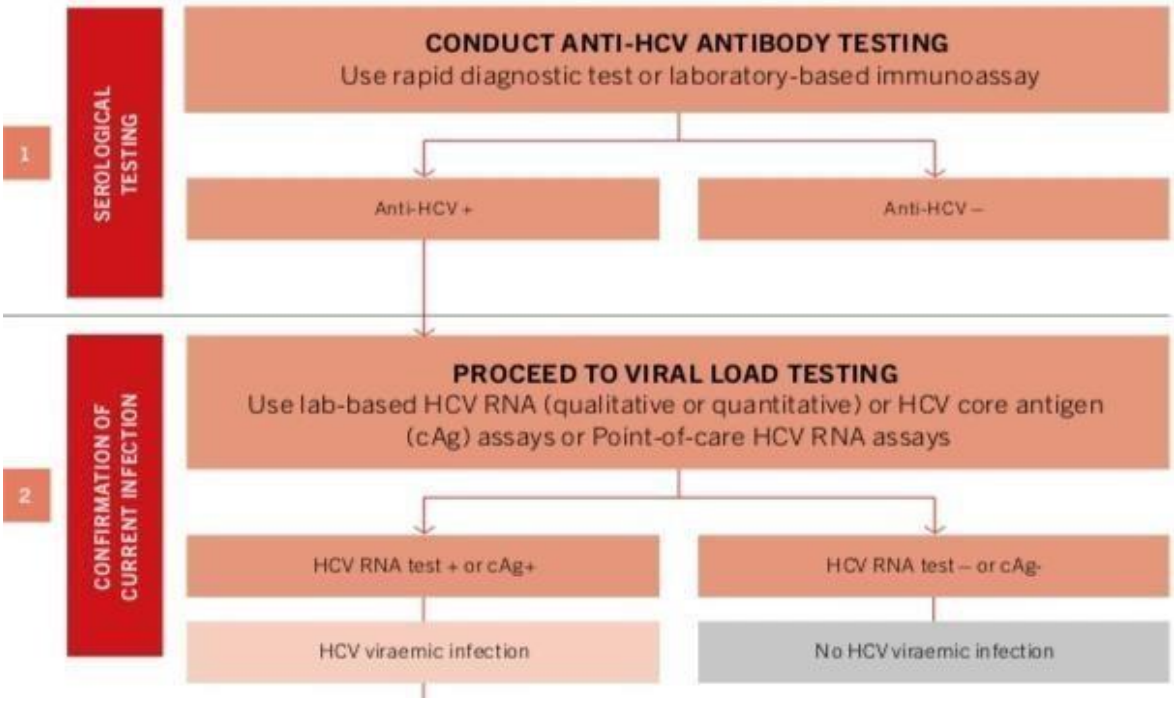



**Figure 6 : Algorithme de diagnostic de VHC(30)**

**Tableau 4 : Interprétation sérologie + ARN/Ag (38.40)**

| Résultat<br>Anti- VHC | Résultat ARN<br>VHC (PCR) | Interprétation |
|---|---|---|
| **Négatif** | **Non fait / Négatif** | Jamais exposé ou infection très récente<br>(fenêtre sérologique |
| **Positif** | **Positif** | **Infection chronique active** ou aiguë |
| **Positif** | **Négatif** | **Infection résolue (guérie)** |
| **Positif** | **Ag Core Positif** | **Infection active** (diagnostic simplifié) **(38.40)** |

### 3.4.3 Génotypage:

Le génotypage est l'identification du type et du sous-type du VHC. Le VHC est classé en sept génotypes (G1 à G7) (43)

Le génotype 3 (G3) est particulièrement important car associé à une progression plus rapide de la fibrose hépatique (43). Les sous types sont identifiés par les lettres d'alphabet en minuscule a,b…

Le génotypage est une exploration essentielle pour la compréhension de l'épidémiologie et, dans certains cas, est utilisé pour guider le traitement et prédire sa réponse (38). Cette étape du diagnostic devient parfois optionnelle avec l'avènement d'antiviraux d'action directs pan génotypiques

#### 3.4.3.1 Techniques de génotypage :

Les techniques utilisées en routine et en recherche se sont diversifiées :

**Techniques historiques**: Elles sont généralement fondées sur une amplification initiale par PCR (38).

L'analyse du Polymorphisme de Restriction des Fragments Amplifiés (RFLP) (38).

**Les techniques d'hybridation inverse** utilisant des sondes oligonucléotidiques spécifiques aux différents génotypes (38).

**Techniques avancées (Recherche et Épidémiologie)** : Le Séquençage de Nouvelle Génération (NGS) est utilisé pour une caractérisation complète du génome, y compris l'identification de nouveaux sous-types (44).

**3.4.3.2 Indications actuelles** :

L'avènement des AAD pan-génotypiques efficaces contre les six génotypes majeurs (G1 à G6) a rendu le génotypage non nécessaire dans la majorité des situations cliniques pour un traitement de première ligne (37, 39). Il est cependant requis dans des cas spécifiques.**(Tableau 5)**

**Tableau 5 : Importance Clinique et Indication de génotypage**

| **Contexte Clinique** | **Importance Clinique et Indication** | **Justification** |
|---|---|---|
| **Bilan Pré-Thérapeutique (cas simples)** | **Non obligatoire** pour le choix du schéma AAD initial. (39). | La majorité des AAD de dernière génération sont **pan-génotypiques**, rendant la connaissance du génotype non |

| | | |
|---|---|---|
| | | systématique pour l'initiation (39). |
| **Échec thérapeutique** | **Obligatoire** pour orienter le traitement de sauvetage. (39). | Nécessité d'identifier les **Substitutions Associées à la Résistance (RAS)**, ce qui requiert un **séquençage** des régions NS5A/NS5B/NS3 (39). |
| **Maladie hépatique avancée (Cirrhose)** | **Requis** (ou nécessaire) avant traitement. (39). | La gestion de ces situations complexes peut nécessiter un schéma AAD spécifique, souvent guidé par le génotype (39). |

#### 3.4.3.3 Limites du génotypage :

**Résolution des Sous-types** : les méthodes de routine ciblant la région 5'UTR peuvent ne pas être suffisamment discriminantes pour identifier les sous-types complexes (ex : G4) (38, 40). Cela nécessite de recourir au séquençage des régions Core ou NS5B (40).

**Détection des RAS :** Le génotypage de routine ne permet pas de détecter les

RAS. Seul le séquençage est indispensable pour guider la thérapie de sauvetage après échec (39).

**Nouveaux Sous-types :** l'émergence de nouveaux candidats sous-types (comme un candidat G4) nécessite l'utilisation de la technologie de Séquençage de Nouvelle Génération (NGS) pour une caractérisation complète (44).

### 3.4.4 Intérêt épidémiologique :

Le génotypage est un outil de surveillance épidémiologique majeur, même si son rôle clinique s'est réduit (43, 45).

**Tableau 6 : Distribution épidémiologique et géographique des souches virales**

| **Génotype** | **Distribution Géographique Prédominante (Exemples)** | . **Implication Clinique/Épidémiologique** |
|---|---|---|
| **G1, G2, G3** | Monde entier, largement répandus. | Le G3 est souvent associé à une **progression plus rapide de la fibrose** (43) et à des problématiques de résistance |
| **G4** | Afrique du Nord et Moyen-Orient (Algérie, Égypte, Tunisie, Libye) (40, 43, 44). | Une forte diversité de sous-types G4 existe, nécessitant une surveillance (44). |
| **G6** | Principalement en Asie du Sud-Est (Chine, Thaïlande) (43, 45). | Nécessite l'utilisation d'AAD pan-génotypiques |
| **G5, G7** | Moins fréquents, distribution limitée. | Surveillance moléculaire. |

### 3.5.1 Bilan biologique complémentaire :

**Méthodes biologiques d'évaluation non invasive de la fibrose** :

Ces scores sont essentiels pour exclure ou confirmer une fibrose avancée, ce qui permet de se passer de l'imagerie dans certains cas (37). **(Tableau 7)**

**Tableau 7 : Les Tests Sériques Non-Invasifs de l'évaluation de la fibrose hépatique**

| **Test Sérique (Score)** | **Paramètres Inclus** | **Rôle Diagnostique Principal** |
|---|---|---|
| **Score FIB-4** | Calculé à partir de l'**Âge, ASAT, ALAT, et Plaquettes** (42, 46). | Outil clé pour l'**exclusion d'une fibrose avancée (F3-F4)** (37, 42, 46). |
| **FibroTest** | Combinaison de marqueurs sanguins ajustés (33). | Estime le stade de fibrose (33). |
| **ActiTest** | **5 marqueurs du FibroTest + ALAT** (33). | Estime l'intensité de l'**inflammation** et l'activité des lésions hépatiques (33). |
| **FibroMètre** | Mesure de **9 marqueurs sanguins** (dont ASAT, ALAT, Plaquettes, Bilirubine totale) (33). | Évaluation de la fibrose (33). |

Bilan biologique initial préthérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique inclut des analyses pour évaluer l'état général du patient et les risques de toxicité des traitements (29) :

**Bilan rénal** : Dosage de la créatininémie et recherche de protéines dans les urines pour contrôler le fonctionnement rénal (29)

**Bilan thyroïdien** : Dosage de la TSH et recherche d'auto-anticorps antithyroperoxydase pour vérifier le fonctionnement de la thyroïde, notamment en raison des MEH associées (29, 33)

**Bilan hématologique et de coagulation** : Numération Formule Sanguine (NFS) pour détecter une leucopénie ou une thrombopénie (qui peut indiquer une hypertension portale) (29)

**Bilan lipidique** : Prescription d'un bilan lipidique pour évaluer les risques cardiovasculaires (29) et détecter le syndrome métabolique

**Test de grossesse (B-HCG)** : obligatoire chez la femme en âge de procréer avant d'instaurer (29) le traitement

### 3.5.2 Imagerie hépatique :

**L'échographie hépatique** est un outil d'imagerie essentiel (31) :

Elle permet d'évaluer la morphologie du foie (taille, contour, signes de cirrhose) et la taille de la rate (splénomégalie, un signe indirect d'hypertension portale) (33)
Elle est l'examen de référence pour la recherche semestrielle de lésions focales suspectes de CHC chez les patients à risque élevé (31).

### 3.5.3 Évaluation de la fibrose hépatique :

L'évaluation de la fibrose est obligatoire pour le pronostic, la durée du traitement et la surveillance du carcinome hépatocellulaire (CHC) en post-guérison (37)

**La biopsie hépatique :** La PBH était longtemps considérée comme un « Gold standard » pour l'évaluation de la fibrose hépatique grâce au score semi quantitatif de METAVIR, qui est le plus utilisé et qui permet de classer la fibrose en quatre stades : F0 : absence de fibrose, F1 : fibrose portale sans septa ou fibrose minime, F2 : fibrose portale avec quelques septa ou

fibrose modérée ou encore fibrose cliniquement significative, F3 : fibrose septale avec nombreux septa ou fibrose sévère, F4 : cirrhose

Elle est désormais un acte exceptionnel car invasive avec beaucoup d'inconvéniants, elle est réservée aux cas de résultats non invasifs discordants ou de suspicion d'autre pathologie hépatique associée (33) et a été remplacée par les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose, qui sont basées sur une approche biologique par quantification des marqueurs sanguins ou une approche radiologique par mesure de l'élasticité hépatique Methode non invasive (elasto/biologique)

**Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose :** Ces méthodes ont l'avantage d'être performantes et faciles à reproduire, ils **sont privilégiés** :

**1/ Méthodes radiologiques d'évaluation non invasives de la fibrose hépatique**

**Le FibroScan (élastométrie)** le principe est fondé sur la mesure de la vitesse de propagation d'une onde mécanique qui se propage à travers le foie. Il évalue directement la rigidité du foie (33), La vitesse de propagation est d'autant plus élevée que le milieu dans lequel se propage l'onde est dur, permettant ainsi d'estimer la dureté hépatique ou l'élasticité qui est exprimée en kilo pascal (kPa). Ses résultats peuvent être altérés par l'ascite et la graisse thoracique (obésité) (33)

**-Elastatographie Shear Wave (SWE) -Echographie Aixplorer-Super Sonic imagine** :

C'est une autre technique radiologique, rapide et facile avec une bonne reproductibilité inter et intra observateur. Elle repose sur la mesure de la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement dans les tissus (foie) et fournie une cartographie bidimensionnelle couleur affichée en temps réel.

**-Elastographie en mode Acoustic Radiation Force impulse Imaging : ARFI**

### 3.5.4 Dépistage des coïnfections :

La recherche de coïnfections virales est systématique en raison de leur impact sur l'histoire naturelle de l'hépatite C et le choix thérapeutique (29, 31) :

- **VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)** : La coïnfection VIH/VHC est fréquente et nécessite une prise en charge coordonnée (31).
- **VHB (Virus de l'Hépatite B)** : La recherche de l'Antigène HBs (AgHBs) est obligatoire. La coïnfection VHB/VHC augmente le risque de complications hépatiques (29).

### 3.5.5 Dépistage du carcinome hépatocellulaire :

Le dépistage du CHC n'est pas un diagnostic du VHC lui-même, mais une exploration associée pour surveiller la complication la plus redoutée (31, 32).

Il est impératif chez les patients ayant atteint le stade de cirrhose (F4) ou de fibrose avancée (F3), même après obtention de la RVS (31, 32).

Une échographie hépatique doit être réalisée tous les six mois (31).

Le dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) peut être utilisé en appoint, mais n'est pas un substitut à l'imagerie (31)

### 3.5.6 Situations particulières :

- **Hépatite C aiguë** : Le diagnostic est fait par la détection de l'ARN VHC car la sérologie est souvent encore négative (fenêtre sérologique) (39).
- **Patients immunodéprimés ou dialysés** : en raison du

  risque d'absence ou de retard de séroconversion (anticorps anti-HCV) [29], la recherche de l'ARN VHC doit être l'examen de première intention ou réalisé d'emblée, même si la sérologie est négative (29).
- **Nouveau-nés de mères infectées** : le diagnostic ne peut se faire par sérologie qu'après 18 mois (pour exclure les anticorps maternels transmis passivement). Un diagnostic précoce peut être effectué par PCR ARN VHC dès l'âge de 2-3 mois (29, 31)

# 4.Traitement

## 4.1 Historique des AAD:

L'évolution du traitement de l'hépatite C chronique reflète les progrès de la compréhension de la biologie du VHC. Les premières stratégies thérapeutiques reposaient sur l'interféron alfa, puis sur l'association interféron pégylé–ribavirine, dont l'efficacité restait limitée et la tolérance souvent médiocre. Une avancée majeure est survenue au début des années 2010 avec le développement des antiviraux à action directe (AAD), ciblant spécifiquement les protéines virales NS3/4A, NS5A et NS5B. L'introduction successive de ces molécules, puis des associations entièrement orales et pangénotypiques, a profondément transformé la prise en charge de l'hépatite C chronique, permettant d'obtenir des taux de réponse virologique soutenue supérieurs à 95 %, avec des traitements plus courts, mieux tolérés et sans recours à l'interféron (47).

## 4.2 Objectifs thérapeutiques :

La stratégie thérapeutique de l'hépatite C combine des finalités cliniques individuelles et des objectifs de santé publique.

**L'objectif, à court terme,** du traitement de l'hépatite C est d'obtenir une éradication virale de façon définitive jugée par la réponse virologique soutenue (RVS). La RVS est synonyme de guérison et se définie par une charge virale indétectable 12 semaines (RVS12).

**Les objectifs à long terme**, consistent à réduire la progression de la fibrose et de diminuer de 30 % la proportion de patients progressant vers une fibrose avancée (F3–F4) sur 5 ans. Aussi, diminuer la morbi-mortalité hépatique en réduisant l'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) et la mortalité liée au foie de 20 % dans les 10 ans suivant l'obtention d'une SVR. Enfin, contribuer à réduire la prévalence nationale du VHC de ≥ 80% d'ici 2030, répondant ainsi aux objectifs de l'OMS.

D'autres objectifs méritent d'être cités à savoir :

Garantir que ≥ 90 % des personnes dépistées positives soient évaluées et proposées pour traitement dans un délai ≤ 3 mois et surtout atteindre un taux d'achèvement thérapeutique ≥ 95 % (48,49,50).

## 4.3 Classification des antiviraux à action directe (AAD) :

### 4.3.1 Principe des antiviraux à action directe (AAD) :

Les AAD ciblent directement des protéines virales non structurales du VHC nécessaires à sa réplication. Contrairement à l'interféron, dont l'action était immunomodulatrice, les AAD inhibent spécifiquement la protéase NS3/4A, la protéine NS5A et la polymérase NS5B. Les traitements actuels, entièrement oraux et sans interféron, permettent des taux de guérison dépassant 95 % dans la majorité des génotypes. Les combinaisons pangénotypiques ont simplifié la prise en charge en réduisant la nécessité du génotypage dans de nombreux contextes (51).

Les AAD sont classés en fonction de leur cible moléculaire. Trois grandes classes sont reconnues : inhibiteurs de la protéase NS3/4A, inhibiteurs de NS5A et inhibiteurs de la polymérase NS5B.

#### 4.3.2.1 Inhibiteurs de la protéase NS3/4A (PI):

Les inhibiteurs de NS3/4A bloquent le clivage de la polyprotéine virale, empêchant la formation des protéines non structurales nécessaires à la réplication du VHC (52,53,54). Ils agissent rapidement mais possèdent une barrière génétique relativement faible, d'où la nécessité de les associer à d'autres classes (55).

Principales molécules :

Siméprévir

Paritapévir

Grazoprévir

Glecaprévir

Voxilaprévir

#### 4.3.2.2 Inhibiteurs de NS5A :

Les inhibiteurs de NS5A ciblent une protéine indispensable à la réplication de l'ARN viral et à l'assemblage des particules virales. Ils présentent une très forte puissance antivirale et sont inclus dans la majorité des schémas pan-génotypiques (56)

Principales molécules :

Daclatasvir

Ledipasvir

Ombitasvir

Elbasvir

Vélpatasvir

Pibrentasvir

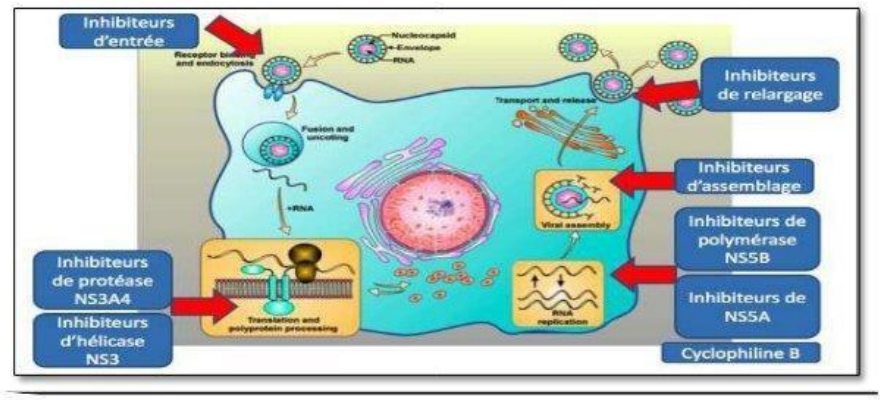
#### 4.3.2.3 Inhibiteurs de la polymérase NS5B :

deux types d'inhibiteurs sont distingués :

-Analogues nucléotidiques (NUCs) : se fixent au site actif et induisent une terminaison de chaîne, avec une barrière génétique très élevée. Le Sofosbuvir est une référence majeure. (57,58)

-Inhibiteurs non nucléotidiques (INN) : agissent sur des sites allostériques de l'enzyme et inhibent son activité. Exemple : Dasabuvir (59)

La maîtrise de ces trois classes et de leurs mécanismes d'action est indispensable pour comprendre les associations modernes et les schémas pan-génotypiques actuels.




Les cibles potentielles des agents antiviraux directes **(Asselah et al., 2009)**

**Figure 7 : Les cibles potentielles des agents antiviraux directes (Asselah et al., 2009) (60)**

## 4.4 Les associations:

Le principe général du traitement de l'hépatite C repose sur une combinaison d'au moins deux molécules antivirales de classes différentes pour une durée de 8, 12 ou 24 semaines avec ou sans ribavirine selon les schémas thérapeutiques et les profils des patients. Dans la majorité des cas, le SOF est la colonne vertébrale du schéma thérapeutique.

**Sofosbuvir + velpatasvir :**

Association sofosbuvir 400 mg (inhibiteur nucléotidique NS5B) et velpatasvir 100 mg (inhibiteur NS5A) en comprimé unique pris une fois par jour. Il s'agit d'un schéma pangénotypique (GT1–6) et largement recommandé dans les stratégies actuelles (57, 61).

**Glecaprevir + pibrentasvir :**

Combine glecaprevir (inhibiteur NS3/4A) et pibrentasvir (inhibiteur NS5A). Cette association pangénotypique se caractérise par une posologie pratique (prise quotidienne) et constitue une option de première ligne recommandée dans de nombreux contextes cliniques
(62).

**Ledipasvir + sofosbuvir :**

Association fixe ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg (inhibiteurs NS5A + NS5B), administrée en un comprimé quotidien. Historiquement, son utilisation est centrée sur le génotype 1 (et 4 selon indication) et elle conserve une place spécifique selon les recommandations (57, 63).

**Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir :**

Association sofosbuvir, velpatasvir et voxilaprevir en schéma fixe. Sa place thérapeutique principale est le retraitement des patients ayant échoué à un traitement antérieur par antiviraux directs, en particulier après exposition aux inhibiteurs de NS5A (57,64).

**Elbasvir + grazoprevir:**

Combine elbasvir (inhibiteur NS5A) et grazoprevir (inhibiteur NS3/4A) en comprimé unique. Bien que non pan-génotypique, il conserve un intérêt dans certaines situations spécifiques, notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, selon les recommandations internationales (57,65).

**Ombitasvir / paritaprevir/ritonavir + dasabuvir :**

Associe ombitasvir, paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, constituant un schéma dit « 3D ». Destiné principalement au génotype 1, il se distingue par une posologie fractionnée et un profil d'interactions médicamenteuses nécessitant une utilisation plus ciblée dans les recommandations actuelles (61,66).

## 4.5 Pharmacologie :

### 4.5.1 Pharmacocinétique :

#### 4 .5.1.1 Absorption, activation / biotransformation, élimination :

Les antiviraux à action directe (AAD) ciblant les protéines virales NS3/4A, NS5A et NS5B présentent des profils pharmacocinétiques (PK) hétérogènes, mais partagent deux caractéristiques cliniquement déterminantes :

Une captation hépatocytaire souvent marquée via des transporteurs membranaires (notamment OATP1B1/1B3).

Pour les ProTides ou les analogues nucléotidiques, une bioactivation intracellulaire est requise afin de générer le métabolite actif.

L'efficacité dépend ainsi des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques classiques (AUC, Cmax, Ctrough, t½) ainsi que, lorsqu'elles sont disponibles, des concentrations intracellulaires du métabolite actif.

Les paragraphes suivants synthétisent les points PK essentiels et leurs conséquences pratiques.

Absorption orale :

Transporteurs intestinaux : de nombreux AAD sont substrats de P-gp et BCRP ; l'activité d'efflux de ces transporteurs réduit la biodisponibilité orale et rend l'exposition sensible aux inducteurs (rifampicine, millepertuis) ou aux inhibiteurs (certains antirétroviraux).

pH gastrique : quelques NS5A (p. ex. ledipasvir, velpatasvir) ont une solubilité pHdépendante ; les IPP/antiacides peuvent réduire l'absorption et nécessitent le respect de modalités particulières d'administration (espacement des prises ou adaptation des horaires). Effet des repas : variable selon la combinaison. Par exemple, avec l'association glecaprevir/pibrentasvir, une augmentation notable de l'exposition est observée, ce qui justifie une prise au cours d'un repas.

#### 4.5.1.2. Métabolisme :

Sofosbuvir : promédicament nécessitant une activation intracellulaire en métabolite actif

GS-461203. Son principal métabolite circulant, GS-331007, est inactif et éliminé principalement par voie rénale, ce qui peut entraîner une accumulation en cas d'insuffisance rénale.

Grazoprévir / Elbasvir : métabolisme hépatique partiel principalement assuré par le CYP3A, à l'origine d'interactions médicamenteuses avec les inducteurs et inhibiteurs de cette enzyme.

Lédipasvir / Vélpatasvir : biotransformation limitée, avec une exposition systémique principalement attribuable au composé parent et peu de métabolites circulants. (68-70)

**4.5.1.3 Élimination :**

Les voies d'élimination des AAD varient selon les molécules. Le sofosbuvir est rapidement métabolisé en son métabolite actif puis inactif, le GS-331007, qui constitue la forme majoritairement retrouvée dans les urines ; le sofosbuvir sous forme inchangée n'est que très peu excrété par voie rénale. Les inhibiteurs de la NS5A (lédipasvir, vélpatasvir) sont majoritairement éliminés par voie fécale sous forme inchangée. Les inhibiteurs de protéase NS3/4A, tels que le glecaprevir et le grazoprévir, présentent une élimination principalement hépatobiliaire. Ces différences conditionnent l'adaptation du traitement chez certains patients, notamment en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (66,70).

**4.5.2 Interactions médicamenteuses** :

Les antiviraux d'action directe (AAD) présentent un risque d'interactions pharmacocinétiques lié à leur dépendance variable aux enzymes de métabolisme (notamment le CYP3A4 et l'UGT1A1), aux transporteurs membranaires (P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3) ainsi qu'à une absorption pH-dépendante pour certains inhibiteurs de la NS5A. Ces interactions peuvent entraîner une diminution de l'exposition, responsable d'un échec thérapeutique, ou une augmentation des concentrations plasmatiques, majorant le risque d'effets indésirables. Une évaluation systématique des traitements concomitants est donc indispensable avant l'instauration d'un traitement par AAD.

Les interactions médicamenteuses peuvent être consultées à l'aide d'outils spécialisés, notamment le site de l'Université de Liverpool (Hepatitis Drug Interactions), régulièrement mis à jour et largement utilisé en pratique clinique. (71)

**4.5.3. Effets indésirables :**

Les AAD se caractérisent par un profil de tolérance globalement favorable, nettement supérieur à celui des anciennes bithérapies à base d'interféron pégylé et de ribavirine. Les effets indésirables les plus fréquents sont généralement bénins et transitoires : fatigue, céphalées et nausées, rapportés à une fréquence comparable à celle du placebo dans les essais de phase III du sofosbuvir/velpatasvir (72). Des atteintes cutanées, incluant rash et prurit, ont également été décrites, sans qu'elles ne compromettent en général la poursuite du traitement (73).

Certains effets, bien que rares, revêtent une importance clinique particulière et ont fait l'objet d'alertes réglementaires spécifiques. Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) a été

rapportée chez des patients co-infectés VHB-VHC traités par AAD, ayant conduit la FDA à imposer un avertissement encadré (black box warning) sur l'ensemble des molécules concernées après l'identification de 24 cas, dont deux décès et une transplantation hépatique (74). Chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B ou C), les schémas contenant un inhibiteur de protéase NS3/4A ont été associés à des cas de décompensation hépatique, parfois fatals, justifiant une évaluation hépatique préalable rigoureuse et une contre-indication de ces molécules dans ce contexte (75). Enfin, l'association du sofosbuvir à l'amiodarone expose à un risque de bradycardie sévère, voire d'asystolie, ayant motivé une mise en garde de la FDA déconseillant cette coadministration (76,77,78).

En pratique, la bonne tolérance globale des AAD a considérablement amélioré l'adhésion thérapeutique, contribuant au succès des taux de guérison virologique désormais supérieurs à 95 %.

## 4.6. Les contre-indications [77-78] :

-Patient sous amiodarone.

-Néoplasie maligne évoluée.

-Allaitement.

-Grossesse : il est recommandé une abstinence ou une double protection contraceptive durant toute la durée du traitement et six (6) mois après son arrêt.

-Médicaments entraînant des troubles de la conduction avec QT long, 30 jours avant l'inclusion.

-Prolongement du QT > 450 ms.

-Antécédent personnel ou familial de torsade de pointes.

-Allergie aux analogues nucléosi(ti)diques.

-Pathologie cardio-pulmonaire évoluée.

## 4.7 Protocoles thérapeutiques :

Le choix du schéma thérapeutique doit prendre en compte plusieurs éléments. D'abord, le stade de fibrose ou la présence d'une cirrhose : la sévérité de la fibrose conditionne le risque de complications à court ou moyen terme, et influe directement sur la tolérance hépatique aux médicaments.

La fonction rénale entre également en jeu, tout comme les interactions médicamenteuses et les comorbidités, qui peuvent avoir un impact cliniquement significatif sur l'efficacité ou la tolérance du traitement.

L'historique thérapeutique, notamment une exposition antérieure aux AAD et aux RAS, joue aussi un rôle important. En particulier, une exposition antérieure aux inhibiteurs NS5A augmente le risque de RAS persistants, ce qui oriente vers des schémas de retraitement spécifiques.

Enfin, les choix doivent tenir compte du contexte local et de l'accessibilité — disponibilité des molécules, coût, capacité de monitoring.

Les stratégies pangénotypiques actuelles reposent sur deux associations, dont les schémas ont été révisés depuis les recommandations initiales de 2018.

**Sofosbuvir + Velpatasvir :**

12 semaines, chez les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A) (75,77).

**Glecaprevir + Pibrentasvir :**

8 semaines chez les patients sans cirrhose ;

8 semaines également chez les patients avec cirrhose compensée, naïfs de traitement, génotypes 1 à 6 — durée raccourcie depuis la mise à jour AASLD-IDSA 2023, sur la base de l'essai EXPEDITION-8 ayant montré un taux de réponse virologique soutenue (RVS12) de 98 % avec ce schéma court (77,79) ;

16 semaines chez les patients de génotype 3 prétraités par interféron pégylé (schéma historique, désormais concurrencé par le retraitement par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12 semaines ± ribavirine, recommandé en première intention en cas d'échec antérieur) (77).

**En Algérie : la stratégie pan-génotypique disponible est :**

<u>*Traitement par le sofosbuvir et daclatasvir :</u>

Sofosbuvir (Sofos®) comprimé 400 mg ; posologie : 1 comprimé par jour.

Daclatasvir (Dacla®) comprimé 60 mg ; posologie : 1 comprimé par jour.

Sofosdac® : combinaison sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg ; posologie : 1 comprimé par jour.

Durée : 12 semaines pour les patients sans cirrhose. 24 semaines pour les patients prétraités ou cirrhotiques (80).

Le traitement peut être raccourci à 12 semaines en rajoutant la ribavirine* * ribavirine comprimé 200 mg, la posologie est de: - 1gr pour un poids < 75 Kg.- 1,2 gr pour un poids >75 kg.

En cas de cirrhose décompensée, il faut commencer la ribavirine à dose progressive, et augmenter par palier d'un comprimé à partir de 600 mg.

Traitement par le sofosbuvir et velpatasvir :

Sovelbek® : combinaison sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg ; posologie 1 comprimé par jour.

Durée du traitement: 12 semaines en absence ou en présence de cirrhose

avec un ajout de ribavirine dans le seul cas du génotype 3 associé à une cirrhose et en échec de traitement antérieur

Les stratégies selon le génotype : selon les dernières recommandations en vigueur : EASL 2018 (49), AFEF mars 2018 (81), AASLD janvier 2020 (82), les indications selon le génotype sont comme suit :

**Le génotype 1 :**

1- Sofosbuvir + Ledipasvir :

8 semaines pour tous les patients sans cirrhose

12 semaines pour les patients avec cirrhose

2- Elbasvir + Grazoprevir pendant 12 semaines avec ou sans cirrhose.

**Le génotype 2, 3 :**

Pour les patients de génotype 2, les régimes thérapeutiques préconisés sont les mêmes que les régimes pangénotypiques.

Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (avec ou sans cirrhose) avec un ajout de ribavirine dans le seul cas du génotype 3 associé à une cirrhose et en échec de traitement antérieur.

Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines (avec ou sans cirrhose).

**Le génotype 4 :**

Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (avec ou sans cirrhose).

Elbasvir + Grasoprevir pendant 12 semaines (avec ou sans cirrhose).

**Le génotype 5 et 6 :**

Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (avec ou sans cirrhose).

À noter que les recommandations les plus récentes de l'EASL (2020) privilégient les régimes pangénotypiques (sofosbuvir/velpatasvir et glecaprevir/pibrentasvir) comme traitements de première intention, indépendamment du génotype dans la majorité des cas. Les recommandations de l'AASLD/IDSA (2023) privilégient également ces régimes pangénotypiques, tout en conservant certains schémas spécifiques au génotype, tels que ledipasvir/sofosbuvir et elbasvir/grazoprevir, comme options thérapeutiques dans des situations sélectionnées.

## 4.8 Cas particulières :

**Patients avec cirrhose décompensée (31) :**

Les patients avec cirrhose décompensée peuvent être traités par :

Génotypes 1, 4, 5, 6 :

Sofosbuvir + Lédipasvir + Ribavirine pendant 12 semaines ou Sofosbuvir + Lédipasvir pendant 24 semaines si Ribavirine contre-indiquée.

Génotypes 1 à 6 :

Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine pendant 12 semaines ou Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 24 semaines si Ribavirine contre-indiquée.

Les taux de RVS chez les patients avec cirrhose décompensée sont généralement inférieurs à ceux des patients sans cirrhose.

La RVS diminue le risque de décompensation hépatique et de carcinome hépatocellulaire (CHC) (80).

**Co-infection VIH–VHC**

La co-infection VIH–VHC est associée à une morbi-mortalité hépatique plus élevée, avec un risque accru de fibrose avancée et de cirrhose. La charge virale du VHC est généralement plus élevée chez les patients co-infectés, augmentant le risque de transmission et la sévérité des lésions hépatiques. Pour ces raisons, ces patients doivent être traités en priorité.

Le dépistage du VHC doit être systématique chez tout patient VIH+ et répété chaque année. Une PCR VHC doit être réalisée chez les patients à risque ayant une sérologie VHC négative associée à une élévation inexpliquée des transaminases.

Les recommandations européennes et américaines préconisent les mêmes schémas thérapeutiques par AAD que chez les patients mono-infectés par le VHC, avec des taux de RVS comparables, tout en tenant compte des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux, particulièrement entre les inhibiteurs de protéase du VIH et du VHC. Ces interactions doivent être vérifiées avant tout traitement, notamment via le site : www.hepdruginteractions.org.

Il est recommandé de traiter d'abord l'infection VIH, de préférence avec des schémas incluant un inhibiteur d'intégrase afin de réduire les interactions médicamenteuses, puis de traiter l'infection par le VHC.

Chez la femme enceinte co-infectée, le traitement ARV réduit le risque de transmission mère-enfant du VHC ; le traitement du VHC est réalisé après l'accouchement (77,83,84).

**Patients avec insuffisance rénale :**

L'infection par le VHC est associée à un risque accru d'insuffisance rénale chronique. Les antiviraux à action directe (AAD) sont globalement bien tolérés chez les patients insuffisants rénaux.

La plupart des AAD sont éliminés par voie biliaire. Le Sofosbuvir, bien que principalement éliminé par le rein, peut actuellement être utilisé même chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse selon les recommandations récentes.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant un DFG $\geq$ 30 ml/min/1,73 m².

Chez les patients avec un DFG < 30 ml/min/1,73 m² ou sous hémodialyse, les schémas thérapeutiques recommandés sont :

Glecaprevir/Pibrentasvir pendant 8 à 16 semaines.

Grazoprevir/Elbasvir pendant 12 semaines.

Les associations à base de Sofosbuvir (notamment Sofosbuvir/Velpatasvir ou Sofosbuvir/Daclatasvir selon le génotype et les recommandations locales) peuvent également être utilisées.

Les études ont montré d'excellents taux de réponse virologique soutenue (RVS), généralement supérieurs à 95 %, avec une bonne tolérance chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou traités par hémodialyse.

**En Algérie**

Les associations suivantes sont utilisées chez les patients en insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse :

Sofosbuvir + Ledipasvir.

Sofosbuvir + Daclatasvir.

Selon les protocoles locaux, ces traitements peuvent être administrés après les séances de dialyse. Les études de vie réelle ont montré une excellente efficacité avec des taux de RVS très élevés (85,86,87).

sofosbuvir-velpatasvir , 1 comprimé par jour pendant 12 semaines.

## 4.9 Suivi :

Suivi des patients durant et après traitement :

Pendant le traitement, le suivi vise trois objectifs : évaluer la tolérance, généralement bonne avec les AAD (effets indésirables mineurs, incidents graves et décès rares), sans nécessité d'adaptation de dose en cas d'effets secondaires ; s'assurer de la bonne observance, meilleure qu'avec l'INF-RBV (97,5 % vs 81,5 %), et déterminante pour la RVS (97,1 % chez les observants vs 82,5 % chez les non-observants) (88) ; et analyser les interactions médicamenteuses, à vérifier avant et pendant le traitement (site www.hepdruginteraction.org), pouvant nécessiter des adaptations thérapeutiques. Sur le plan virologique, la mise à jour 2023 de l'AASLD-IDSA ne recommande plus la recherche systématique de l'ARN du VHC à S4, sauf en cas d'élévation inexpliquée des ALAT pendant le traitement ou de doute sur l'observance.

Le seul contrôle systématiquement recommandé est l'ARN du VHC à S12 après la fin du traitement (SVR12), quelle que soit la durée du traitement. Les recommandations algériennes se limitent à un contrôle en fin de traitement et à S12. Chez les patients recevant uniquement des AAD, aucune surveillance biologique systématique n'est recommandée en routine ; le suivi est adapté au contexte clinique. Une surveillance particulière est indiquée dans certaines situations : NFS mensuelle sous ribavirine, bilan hépatique mensuel chez les patients cirrhotiques, et surveillance du bilan hépatique chez les patients coinfectés VHB, avec dosage de l'ADN-VHB chez les patients HBsAg positifs. L'arrêt du traitement est recommandé en cas d'élévation des ALAT $\geq$ 10 fois la limite supérieure de la normale, ou en cas d'augmentation plus modérée des ALAT associée à une élévation de la bilirubine, de l'INR ou à des signes cliniques d'hépatite.

Après le traitement, trois populations nécessitent un suivi : les patients avec fibrose sévère/cirrhose — dépistage du CHC par échographie semestrielle, et suivi des varices œsophagiennes selon Baveno VII (contrôle annuel si VO connues ; sinon surveillance plaquettes/élastographie, avec endoscopie si plaquettes < 150 000/mm³ et élasticité > 20 kPa) ; les patients à risque de réinfection (usagers de drogues, comportements sexuels à risque) — ARN du VHC tous les 6 à 12 mois, le risque variant selon les populations

(usagers de drogues, coinfectés VIH…) ; les patients avec comorbidités (coinfection VHB, alcool, syndrome métabolique) — éducation hygiéno-diététique (sevrage alcoolique, activité physique, contrôle pondéral). Les patients sans atteinte hépatique sévère ni comorbidité ne nécessitent pas de surveillance particulière après RVS (77).

**Suivi des patients en échec de traitement et résistance aux AAD :**

L'échec thérapeutique sous AAD reste rare (< 5 %). Il impose une enquête étiologique orientée vers : une mauvaise observance ou des interactions médicamenteuses diminuant les concentrations plasmatiques, un arrêt prématuré ou un schéma sous-optimal, une réinfection, ou une résistance virologique.

Les mutations de résistance (RAS) peuvent exister à l'état naturel chez les patients naïfs, mais leur recherche systématique n'est pas recommandée avant une première ligne. Après échec, leur recherche reste non systématique, réservée aux laboratoires de référence. En pratique, il est conseillé de retraiter avec une classe d'AAD différente de celle initialement utilisée : un échec par résistance sélectionne une population virale majoritairement résistante, alors qu'un échec lié à un schéma sous-optimal ou court retrouve majoritairement la souche sauvage.

Le profil de résistance diffère selon la classe :

Sofosbuvir : meilleure barrière génétique, sélection de variants résistants rare (~1 %), peu fit et disparaissant rapidement, sans impact sur un retraitement ultérieur par sofosbuvir.

Inhibiteurs de protéase NS3 : variants peu fit, disparaissant en quelques mois à 2 ans.

Inhibiteurs NS5A : variants fréquents en cas d'échec (73-89 %) et persistant durablement, jusqu'à 4 ans (2), avec un impact majeur sur le choix du retraitement.

**Échec d'un traitement à base de sofosbuvir (sans cirrhose ou avec cirrhose compensée) :**

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir pendant 12 semaines ; chez les patients génotype 3 avec cirrhose compensée, ajouter une ribavirine.

En alternative : Glecaprevir/Pibrentasvir pendant 16 semaines, non recommandé en cas d'exposition antérieure à une association inhibiteur NS5A + inhibiteur de protéase NS3/4A.

**Échec d'un traitement par Glecaprevir/Pibrentasvir (sans cirrhose ou avec cirrhose compensée)** :

Glecaprevir/Pibrentasvir + Sofosbuvir + Ribavirine pendant 16 semaines.

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir pendant 12 semaines ; chez les patients avec cirrhose compensée, ajouter une ribavirine.

**Échec d'un traitement par Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (ou Sofosbuvir + Glécaprévir/Pibréntasvir)** :

Glécaprévir/Pibréntasvir + Sofosbuvir + Ribavirine pendant 16 semaines, avec une prolongation à 24 semaines envisageable dans les cas particulièrement difficiles (génotype 3 avec cirrhose compensée, ou échec après Sofosbuvir + Glécaprévir/Pibréntasvir).

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprévir + Ribavirine pendant 24 semaines.

Chez les patients avec cirrhose décompensée, en échec d'un traitement à base de sofosbuvir ou d'inhibiteur NS5A, le retraitement repose sur Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirine, ou Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirine pour les génotypes 1, 4, 5, 6, pendant 24 semaines, avec une dose initiale de ribavirine réduite (600 mg/j) chez les patients Child-Pugh classe C, à augmenter progressivement selon la tolérance.

Le meilleur traitement de la résistance aux AAD reste donc sa prévention, par une meilleure gestion des interactions médicamenteuses et une bonne observance. (89)

# Objectifs :

## Objectif principal :

Évaluer l'efficacité (RVS) et la tolérance des (AAD) chez les patients atteints d'hépatite virale chronique C suivis et pris en au service des Maladies Infectieuses du CHU d'Annaba.

## Objectifs secondaires :

- **Décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques** des patients traités par AAD au CHU d'Annaba.
- **Identifier les schémas thérapeutiques utilisés** et vérifier leur conformité aux recommandations nationales et internationales et les facteurs influençant la réponse au traitement.

## Hypothèses de départ :

**Les AAD utilisés au CHU DORBAN d'Annaba permettent d'obtenir un taux de guérison élevé**, comparable à celui rapporté dans les études internationales (> 90 % de RVS)

**Les schémas thérapeutiques prescrits sont globalement conformes** aux recommandations internationales (AASLD, EASL) et au guide thérapeutique national algérien.

**Certains facteurs cliniques**, tels que le degré de fibrose, les comorbidités

(diabète, insuffisance rénale), ou l'observance, **influencent la réponse au traitement**.

**La tolérance des AAD est globalement bonne**, avec une faible fréquence d'effets indésirables significatifs.

# IV. Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive conduite au sein du service d'Infectiologie du CHU d'Annaba. Les patients inclus ont été traités pour une hépatite chronique C au moyen de génériques d'antiviraux d'action directe de nouvelle génération.

## 1. Population d'étude

La population étudiée est constituée de patient se présentant à la consultation d'hépatite virale du service d'Infectiologie du CHU d'Annaba, chez qui la sérologie VHC s'est révélée positive et dont la PCR VHC a confirmé le caractère actif de l'infection.

### 1.1Critères d'inclusion

- Âge de 18 ans ou plus
- Infection isolée par le VHC, ou co-infection VHC-VIH
- Tout génotype viral (1, 2, 3, 4, 5 ou 6)
- Tout stade de fibrose (F1 à F4)
- Patients naïfs de traitement ou en situation d'échec à un traitement antérieur
- Patients hémodialysés chroniques

### 1.2 Critères de non-inclusion

- Âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 80 ans
- Co-infection VHC-VHB
- État de grossesse ou d'allaitement, l'innocuité de ces molécules n'étant pas encore établie dans ces situations
- Patients sous amiodarone, sous antiépileptiques, ou sous tout autre médicament contre-indiqué avec l'association thérapeutique

- Patients en cirrhose décompensée (score de Child-Pugh B ou C) ou porteurs d'un carcinome hépatocellulaire, en raison du pronostic vital engagé à court terme

L'étude des caractéristiques des patients a été organisée en quatre volets, décrits ci-après.

**Première partie : caractéristiques sociodémographiques du patient**

- Âge et sexe
- Situation matrimoniale de chaque patient : chez la femme, il est important de préciser l'état matrimonial et l'âge afin d'écarter une éventuelle grossesse, celle-ci étant déconseillée chez les patientes mariées et en âge de procréer, pendant toute la durée du traitement et durant les six mois suivant celui-ci
- Profession et adresse, utiles pour pouvoir contacter les patients dont la profession présente un risque
- Numéro de téléphone

**Deuxième partie : étude des caractéristiques cliniques**

Ce volet consiste à rechercher chez chaque patient l'ensemble des signes fonctionnels entre autres le syndrome métabolique (surpoids ou obésité, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie), les comorbidités : la consommation de tabac, de cannabis ou d'alcool susceptibles d'aggraver la maladie hépatique, ainsi qu'une éventuelle insuffisance rénale pouvant nécessiter une adaptation de la posologie. La co-infection VHB/VIH et une éventuelle pathologie cardiaque sont également recherchées.

L'étude des caractéristiques cliniques comprend par ailleurs l'examen des signes hépatiques et extra-hépatiques présentés par le patient entre autres : l'asthénie, les arthralgies, les myalgies, le prurit, l'ictère, la splénomégalie, les œdèmes des membres inférieurs et les signes en rapport avec les manifestations extra-hépatiques : vascularité, l'hépatomégalie, les angiomes stellaires, la circulation veineuse collatérale, l'ascite et les manifestations dermatologiques.

**Troisième partie : comporte le bilan initial et l'évaluation pré-thérapeutique**

Bilan biochimique

Il comprend : ASAT, ALAT, GGT et phosphatases alcalines, bilirubine totale et directe.

Fonction hépatique

Elle est évaluée par l'albuminémie et le taux de prothrombine.

Bilan métabolique

Il comprend : glycémie, cholestérol total, HDL et LDL, triglycérides.

Formule sanguine et fonction rénale

Une numération formule sanguine et une exploration de la fonction rénale sont réalisées.

Bilan sérologique

Une recherche des co-infections VIH et VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc) est effectuée par technique ELISA. Il est rappelé que les patients co-infectés VHC-VHB ne seront pas inclus dans l'étude, selon nos critères de non-inclusion. La réalisation de ce bilan sérologique permet, chez chaque patient, de déterminer les marqueurs sérologiques du VHB avant l'initiation du traitement, afin de distinguer une hépatite B occulte (Ag HBs négatif + ADN VHB détectable) d'une simple positivité isolée des Ac anti-HBc (Ag HBs négatif, Ac anti-HBc positif et ADN VHB indétectable). Ces patients doivent bénéficier, avant l'initiation du traitement, d'une recherche de l'ADN du VHB afin d'éliminer une éventuelle réactivation. Les patients dont l'ADN VHB initial reste indétectable font l'objet, selon les recommandations en vigueur, d'une surveillance pendant et après le traitement destinée à dépister une réactivation de l'hépatite B, bien que rare ; cette surveillance repose sur le dosage des transaminases ou, idéalement, sur une PCR VHB.

Bilan virologique

La quantification de l'ARN viral repose sur une PCR quantitative en temps réel (technique COBAS Ampliprep/Taqman 48 Roche), dont le seuil de détection est de 1 UI/ml, réalisée au laboratoire de Microbiologie du CHU d'Annaba. Un génotypage et un sous-typage du VHC sont également réalisés, cette précision étant importante dans la mesure où l'association Sofosbuvir-Ledipasvir n'est pas pangénotypique.

Évaluation de la fibrose

Conformément aux recommandations internationales, l'évaluation de la fibrose repose sur des méthodes non invasives (MNI) ; la ponction-biopsie hépatique n'a été demandée pour aucun patient. Les méthodes non invasives utilisées sont les suivantes :

- L'élastographie impulsionnelle bidimensionnelle (Shear Wave Elastography ou SuperSonic Shearwave Imaging), réalisée systématiquement chez tous les patients à l'aide de l'appareil Aixplorer disponible dans le service, par un opérateur expérimenté. Les seuils retenus sont : F0F1 : 7 kPa – F2 : 7,1 kPa – F3 : 9,2 kPa – F4 : 13 kPa.
- Le Fibrotest-Actitest (FT).
- Les scores APRI et FIB-4, calculés pour l'ensemble des patients.

En cas de discordance entre le Fibrotest et l'élastographie, le score de fibrose retenu est le score interprétable le plus élevé, par principe de sécurité pour le patient.

Évaluation radiologique

Une échographie abdominale est réalisée systématiquement chez l'ensemble des patients, complétée par un écho-doppler hépatique chez les patients cirrhotiques.

Autres examens

- Une fibroscopie digestive haute, indiquée chez les patients cirrhotiques dont le taux de plaquettes est inférieur ou égal à 150 x $10^3$/$mm^3$ et/ou dont la valeur d'élastographie atteint ou dépasse 20 kPa, selon les recommandations internationales de Baveno VI.
- Un dosage de l'alpha-fœtoprotéine, demandé en cas de fibrose sévère ou de cirrhose.
- Un bilan immunologique systématique, avec recherche des anticorps anti-ADN, antimuscle lisse, anti-mitochondrie, anti-nucléaires et anti-LKM1, ainsi que la recherche de cryoglobuline.
- Un bilan thyroïdien, avec TSH et anticorps anti-TPO.
- Un avis de cardiologie systématique avant l'initiation du traitement (ECG et échocardiographie), notamment pour rechercher une contre-indication liée à un intervalle QT supérieur à 450 ms.

Évaluation des interactions médicamenteuses :

Dans le cadre de l'évaluation pré-thérapeutique, les interactions médicamenteuses des patients sont systématiquement recherchées, par l'établissement d'un inventaire de tous les médicaments pris par chaque patient avant l'initiation du traitement, ainsi que des changements ou arrêts thérapeutiques survenus par la suite. En cas d'interaction non répertoriée, l'avis du médecin traitant est sollicité quant à l'arrêt ou la poursuite du médicament concerné.

Les patients sont informés au préalable qu'ils doivent signaler tout médicament, y compris pris en automédication ; ils sont avertis que toute automédication prise durant la période du traitement doit être portée à la connaissance du médecin traitant. Les interactions médicamenteuses possibles peuvent être consultées sur le site www.hep-druginteractions.org.
Les patients sont également informés de ne pas consommer d'oranges sanguines ni de pamplemousses pendant la durée du traitement, cette consommation étant formellement proscrite en raison des interactions possibles avec les antiviraux d'action directe.

Les patients présentant une addiction sont informés des effets délétères de ces substances sur le foie et sont conseillés de diminuer ou d'arrêter leur consommation pendant la période de détoxification, qui devrait être menée durant le traitement ou après celui-ci ; ils sont orientés vers les centres de désintoxication concernés.

**Quatrième partie : protocole thérapeutique et suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement**

Schémas thérapeutiques :

Les molécules utilisées pour le traitement des patients étaient celles disponibles en Algérie pendant la période de l'étude ; les schémas thérapeutiques ont été appliqués conformément aux recommandations nationales (Instructions n°5), en tenant compte également des recommandations des sociétés savantes françaises, européennes et américaines.

**Association Sofosbuvir-Daclatasvir :**

Cette association, utilisée sous forme associé, présente l'avantage d'être pangénotypique et a progressivement remplacé l'association Sofosbuvir-Ledipasvir. Elle a été utilisée chez nos patients, quel que soit le génotype, selon les recommandations algériennes (Instruction algérienne n°5), comme suit :

Patients sans cirrhose (F0-F1-F2-F3) :

- Naïf : Sofosbuvir-Daclatasvir pendant 12 semaines.
- Prétraité : Sofosbuvir-Daclatasvir pendant 24 semaines.

Patients avec cirrhose :

- Naïf : Sofosbuvir-Daclatasvir pendant 24 semaines.
- Prétraité : Sofosbuvir-Daclatasvir pendant 24 semaines.

La posologie est d'un comprimé de Sofosbuvir et d'un comprimé de Daclatasvir par jour.

Patients co-infectés VHC-VIH

Ces patients sont traités selon le même schéma thérapeutique que celui appliqué à la population générale de l'étude.

Patients hémodialysés

Cette catégorie de patients, dont l'innocuité de ces molécules n'est pas encore prouvée, est traitée par les antiviraux d'action directe disposant d'une autorisation de mise sur le marché en Algérie pour cette indication, sans que l'association avec les antiviraux d'action directe étudiés ne soit contre-indiquée. La posologie est d'un comprimé de Daclatasvir par jour et d'un comprimé de Sofosbuvir trois fois par semaine, après chaque séance de dialyse.

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement :

Le suivi des patients pendant et après le traitement a été organisé comme suit.

Suivi biochimique :

Il repose sur le dosage des ALAT/ASAT chaque semaine durant le premier mois, puis chaque mois jusqu'à la fin du traitement, et aux semaines 12, 24 et 48 après la fin du traitement. Pour le reste du bilan hépatique (GGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et directe, albuminémie, taux de prothrombine), il est demandé chaque mois pendant le traitement, puis après le traitement aux semaines 12, 24 et 48. La numération formule sanguine et la fonction rénale sont demandées chaque mois pendant le traitement, puis aux semaines 12, 24 et 48

après la fin du traitement. Chez les patients cirrhotiques ou dont la fonction rénale est initialement perturbée, ce bilan est demandé de façon plus rapprochée (tous les 15 jours).

Suivi virologique :
Une PCR est demandée à la semaine 4 et à la fin du traitement. Après la fin du traitement, elle est demandée aux semaines 12, 24 et 48. Pour les patients au profil Ac anti-HBc isolé, une PCR VHB est demandée à la fin du traitement et à la semaine 12 après la fin du traitement.

Définitions des réponses virologiques

- Réponse virologique rapide (RVR) : ARN du VHC indétectable à la semaine 4.
- Réponse virologique de fin de traitement (RFT) : ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.
- Réponse virologique soutenue (RVS) : ARN du VHC indétectable à la semaine 12 (RVS12) ou à la semaine 24 (RVS24) après la fin du traitement ; elle est synonyme de guérison virologique.
- Échappement thérapeutique : ARN du VHC positif à la fin du traitement, alors qu'il était négatif à la semaine 4.
- Rechute : ARN du VHC positif aux semaines 12 ou 24 après la fin du traitement, alors qu'il était négatif en fin de traitement.

Suivi histologique :

Le suivi de la fibrose par élastographie (Aixplorer) est effectué 48 semaines après la fin du traitement, puis chaque année dans les limites de la période d'étude. Les scores APRI et FIB-4 ont également été calculés en fin de traitement.

Suivi des patients cirrhotiques

Pendant le traitement, la recherche d'une éventuelle décompensation œdémato-ascitique est réalisée par un examen clinique régulier ; au moindre doute, une échographie abdominopelvienne est demandée.

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être maintenu après la fin du traitement, par une échographie abdominale et un dosage de l'alpha-fœtoprotéine tous les 6 mois.
Concernant le suivi des varices œsophagiennes ou gastriques : pour les patients initialement sans varices œsophagiennes et présentant une stabilisation de la maladie hépatique avec

réponse virologique soutenue, le suivi par fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) se fait tous les 3 ans. En revanche, en cas de persistance de cofacteurs aggravants ou d'absence de réponse virologique soutenue, la surveillance se fait tous les 2 ans. Pour les patients avec petites varices et stabilisation de la maladie hépatique avec réponse virologique soutenue, en l'absence de cofacteurs aggravants, la surveillance se fait tous les 2 ans ; en revanche, en cas de persistance de la maladie hépatique - c'est-à-dire d'absence de réponse virologique soutenue ou de présence de cofacteurs aggravants - la surveillance devient annuelle.

Évaluation de l'observance :

Les patients sont informés de l'importance d'une bonne observance afin d'obtenir une réponse virologique optimale ; il leur est recommandé de prendre idéalement le traitement chaque jour à la même heure. Les écarts de prise du traitement ou les oublis sont relevés et mentionnés à chaque consultation.

Évaluation de la tolérance et arrêt du traitement :

Les effets indésirables ressentis par les patients sont notés à chaque consultation. Les arrêts momentanés ou prématurés du traitement pour effet indésirable sont également mentionnés.

## 2.Méthodes statistiques

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide des logiciels Epidata 3.1, Excel 2016, Medcalc® version 18.11.6, SPSS V20 et Epidata Analysis V2.2.3.187.

Les résultats sont exprimés en effectifs, pourcentages, moyennes et écarts-types.

Les tests statistiques utilisés pour la comparaison des différents sous-groupes sont les suivants :

- Le test du Khi² et le test exact de Fischer, pour la comparaison de pourcentages (deux variables qualitatives).
- Le test t de Student et l'analyse de la variance (ANOVA), pour la comparaison de moyennes (variable quantitative et variable qualitative).

Le seuil de signification (valeur de probabilité) a été fixé, dans tous les cas, à 0,05.

# RESULTATS :

Nous avions traité **36 patients** par régime **SOF-DCV**.

## A- ETUDE DES CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS TRAITES PAR SOF-DCV :

### Age et sexe :

| Tranche d'âge | Femmes | Hommes | Total |
|---|---|---|---|
| **20-29 ans** | 1 | 2 | 3 |
| **30-39 ans** | 3 | 4 | 7 |
| **40-49 ans** | 0 | 3 | 3 |
| **50-59 ans** | 3 | 1 | 4 |
| **60-69 ans** | 5 | 6 | 11 |
| **70 ans et plus** | 5 | 3 | 8 |
| **Total** | 17 | 19 | 36 |

**Tableau 8 : Répartition des patients sous SOF-DCV selon l'âge et le sexe**

### Age :

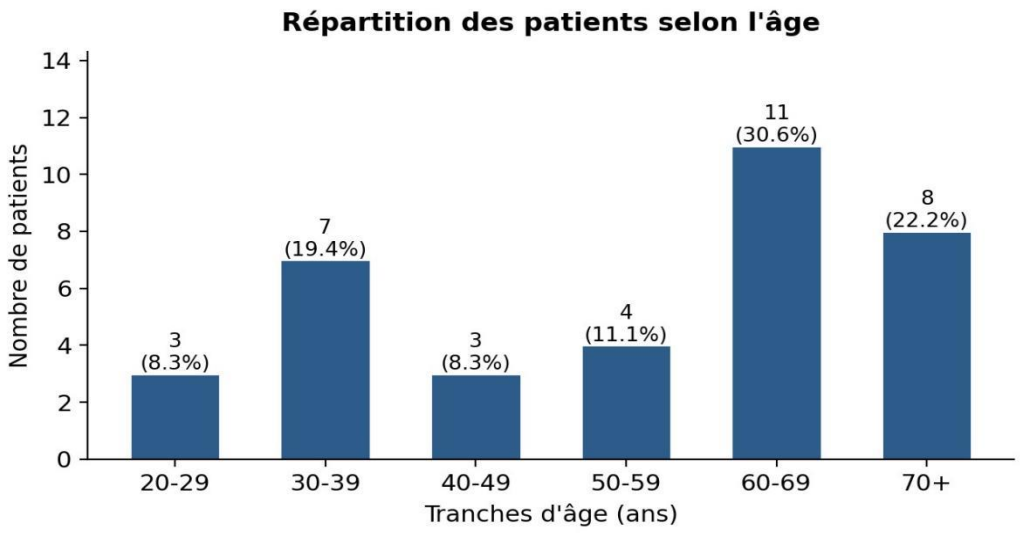



**Figure 8 : Répartition des patients sous SOF-DCV selon l'âge**

La moyenne d'âge dans le groupe des patients était de **54,75 ans** avec un écart type de **16,99** et des extrêmes entre **25 et 82 ans**.

**72,22 % (n=26)** des patients étaient âgés de plus de 40 ans et **22,22 % (n=8)** avaient plus de 70 ans.

La répartition selon les tranches d'âge montre une prédominance des patients âgés de plus de 50 ans, représentant à eux seuls **63,89 % (n=23)** de l'effectif total.

**Sexe :**

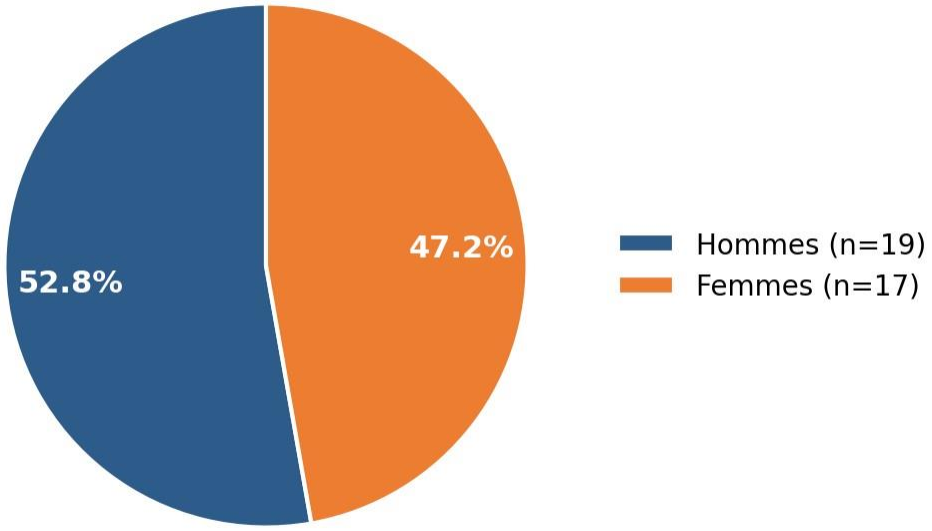



**Figure 9 : Répartition des patients sous SOF-DCV selon le sexe**

Dans le groupe étudié, il y avait une prédominance masculine (**52,8 % d'hommes** contre **47,2 % de femmes**).

Le sex-ratio H/F était de **1,12**.

## Situation matrimoniale :

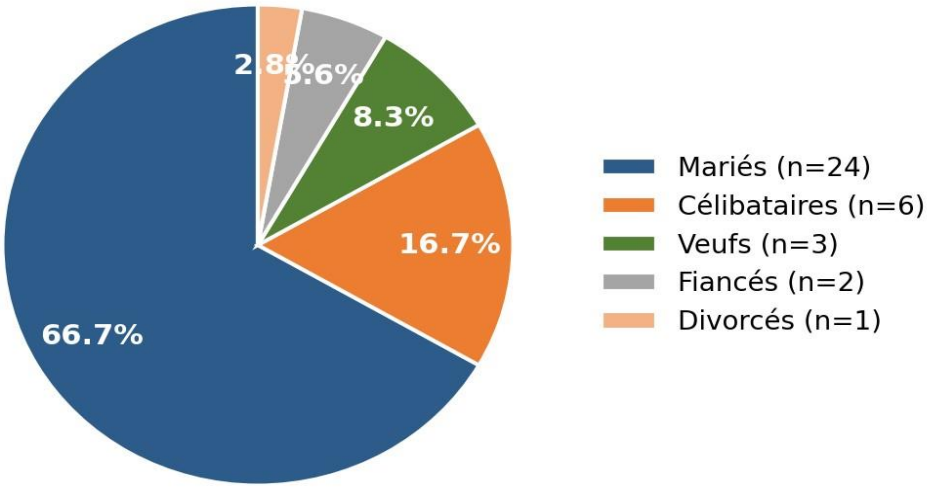



**Figure 10 : Répartition des patients selon la situation matrimoniale**

Dans le groupe des patients étudiés (N=36), il y avait une prédominance nette des sujets mariés, représentant **66,7 % (n=24)** de l'effectif.

Les célibataires représentaient **16,7 % (n=6)** de l'effectif.

Les autres statuts étaient minoritaires : les veufs comptaient pour **8,3 % (n=3)**, suivis des fiancés à **5,6 % (n=2)** et des divorcés à **2,8 % (n=1)**.

## Profession :

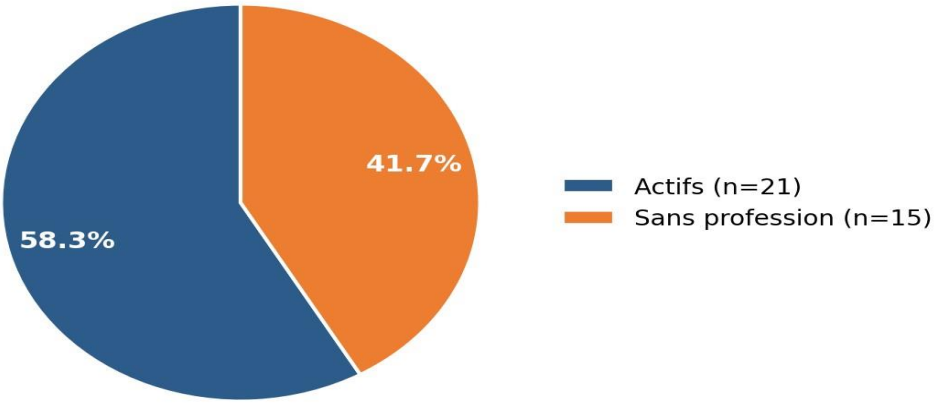



**Figure 11 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle**

Dans le groupe des sujets étudiés (N=36), il y avait une prédominance nette des sujets actifs, soit **58,3 % (n=21)** des patients.

Les sujets sans profession représentaient **41,7 % (n=15)** de l'effectif.

### Comorbidités :

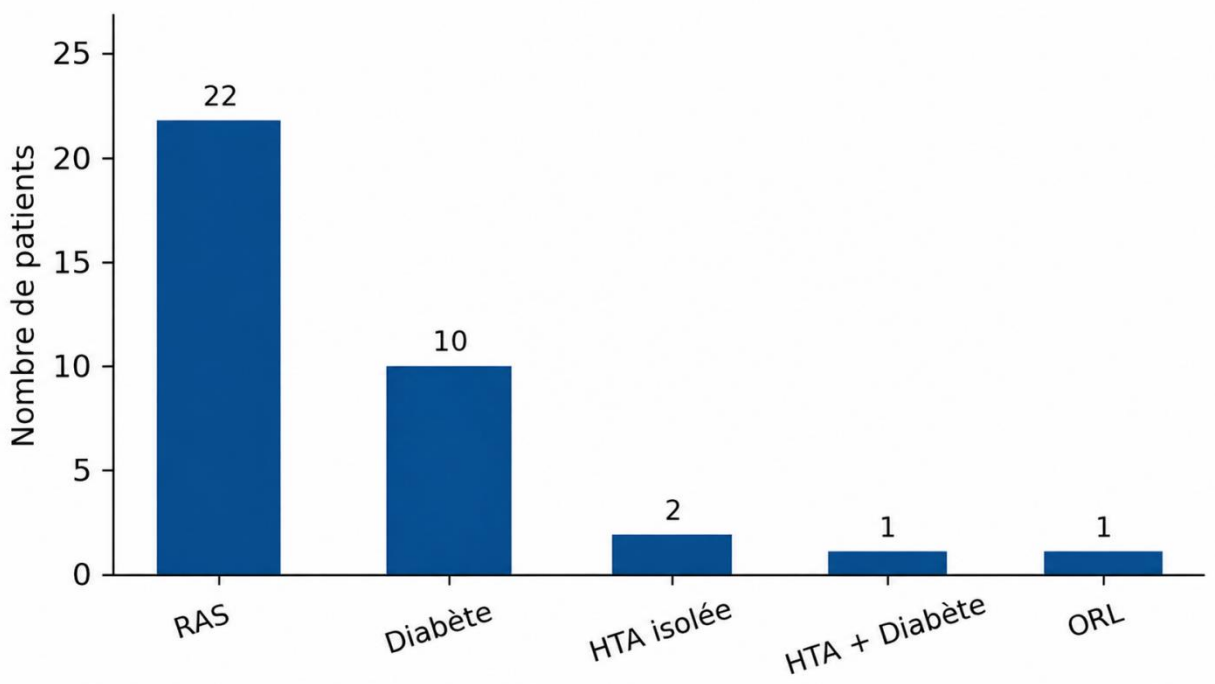



**Figure 12 : Répartition des patients selon les comorbidités**

Dans le groupe des sujets étudiés (N=36), il y avait une prédominance nette des sujets sans aucun antécédent métabolique ou pathologique particulier (RAS), représentant **61,1 % (n=22)** de l'effectif.

Le diabète constitue la comorbidité isolée la plus fréquente, touchant **27,8 % (n=10)** de la population étudiée.

L'hypertension artérielle isolée a été retrouvée chez **5,6 % (n=2)** des patients, et son association à un diabète chez **2,8 % (n=1)** patient.

Le reste des cas, soit **2,8 % (n=1)**, correspondait à des antécédents ORL

## Facteurs de risque :

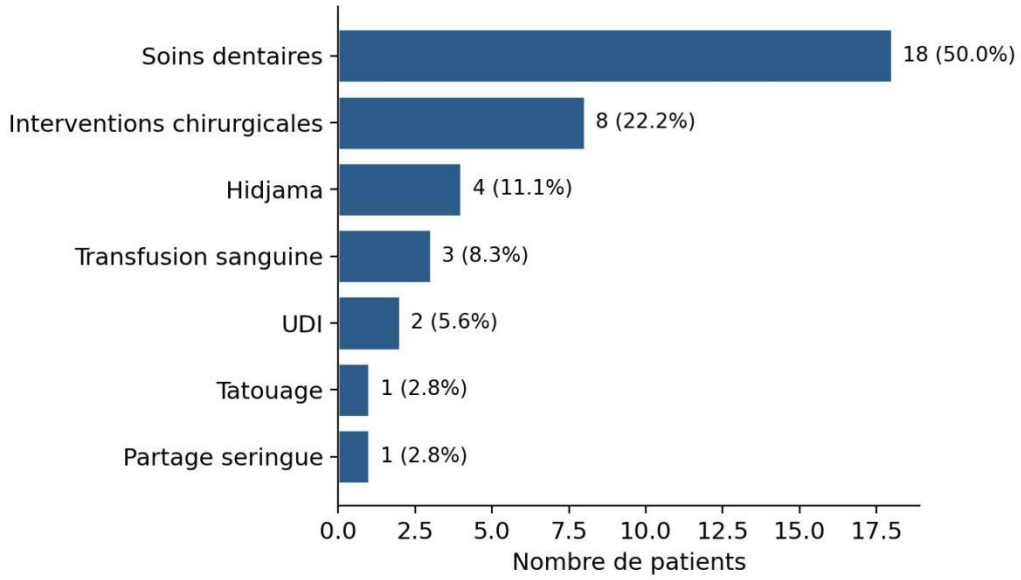



**Figure 13 : Répartition des patients selon les facteurs de risque de contamination**

Les soins dentaires constituent le facteur prédominant, touchant **50,0 % (n=18)** de la population étudiée.

Les interventions chirurgicales représentent le deuxième facteur le plus fréquent, retrouvé chez **22,2 % (n=8)** de l'effectif.

La hidjama concernait **11,1 % (n=4)** des sujets, suivie de la transfusion sanguine chez **8,3 % (n=3)**.

Les autres facteurs sont minoritaires : l'usage de drogue intraveineuse (UDI) concerne **5,6 % (n=2)** des cas, tandis que le tatouage et le partage de seringue touchent chacun **2,8 % (n=1)**

## Habitudes toxiques :

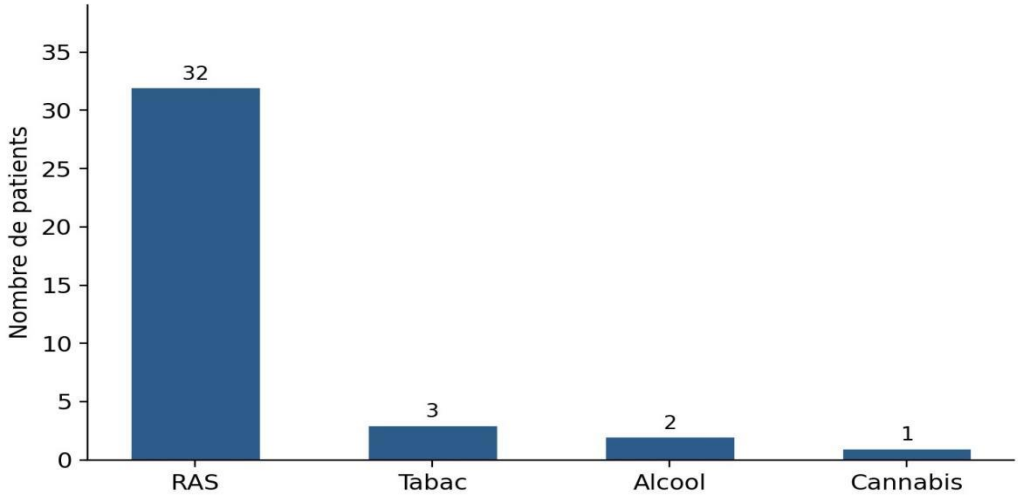



**Figure 14 : Répartition des patients selon les habitudes toxiques**

Dans le groupe des sujets étudiés (N=36), il y avait une prédominance nette des sujets sans aucune habitude toxique particulière (RAS), représentant **88,9 % (n=32)** de l'effectif.

Le tabac constitue l'habitude toxique la plus fréquente chez les sujets exposés, touchant **8,3 % (n=3)** de la population étudiée.

## Circonstance de découverte :

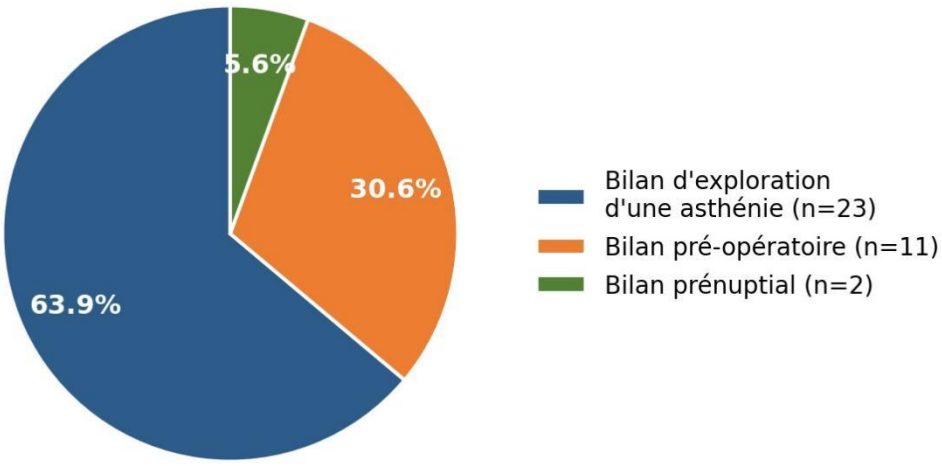



**Figure 15 : Répartition selon la circonstance de découverte**

Dans le groupe des sujets étudiés (N=36), il y avait une prédominance nette des cas découverts lors du bilan d'exploration d'une asthénie, représentant **63,9 % (n=23)** de l'effectif.

Le bilan pré-opératoire constitue la circonstance de découverte la plus fréquente chez les sujets asymptomatiques, touchant **30,6 % (n=11)** de la population étudiée.

### Clinique :

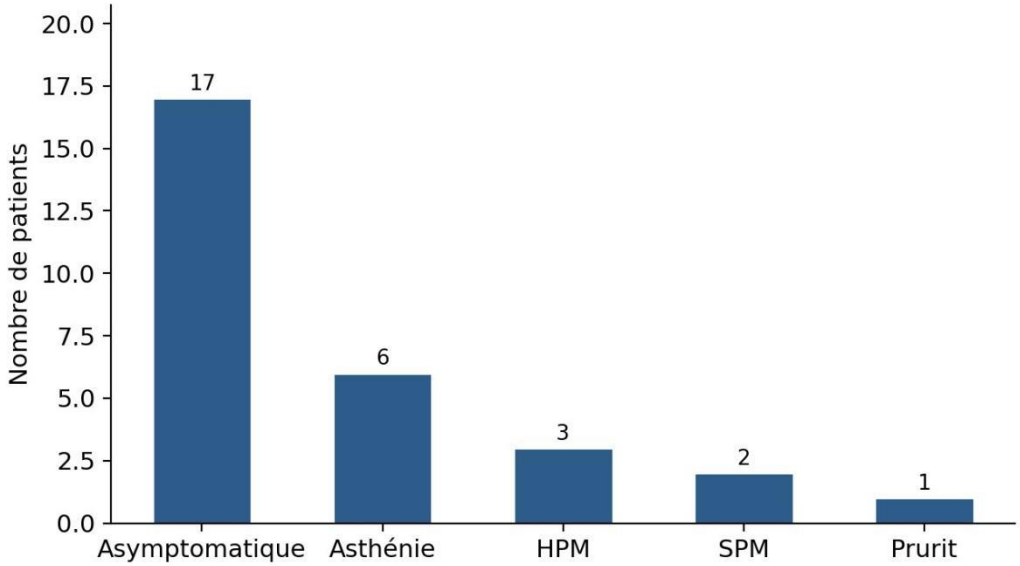



**Figure 16 : Répartition selon la présentation clinique**

Il y avait une prédominance nette des sujets asymptomatiques, représentant **58,6 %** de l'effectif.

L'asthénie constitue le signe clinique le plus fréquent chez les sujets symptomatiques, touchant **20,7 %** de la population étudiée.

## Interaction médicamenteuse :

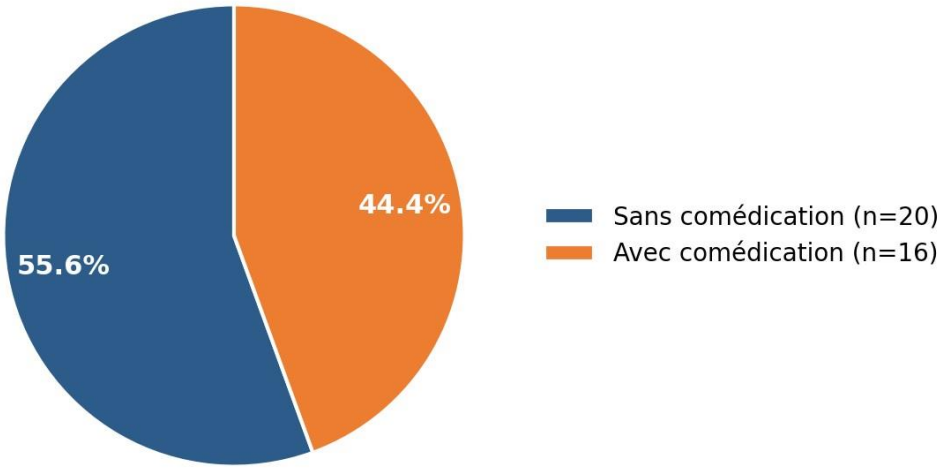



**Figure 17 : Répartition des patients selon la présence de comédications**

Dans le groupe des sujets étudiés (N=36), la présence de comorbidités a imposé une analyse rigoureuse des comédications afin de prévenir d'éventuelles interactions avec le traitement antiviral.

**55,6 % (n=20)** des patients ne présentaient aucune comédication.

Pour les **44,4 % (n=16)** restants, une vérification systématique des médicamenteuses a été effectuée.

## B- ETUDE DES CARACTERISTIQUES PARACLINIQUES ET BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

### ALAT :

La limite supérieure de la normale (LSN) retenue pour l'ALAT est de **45 UI/L**.

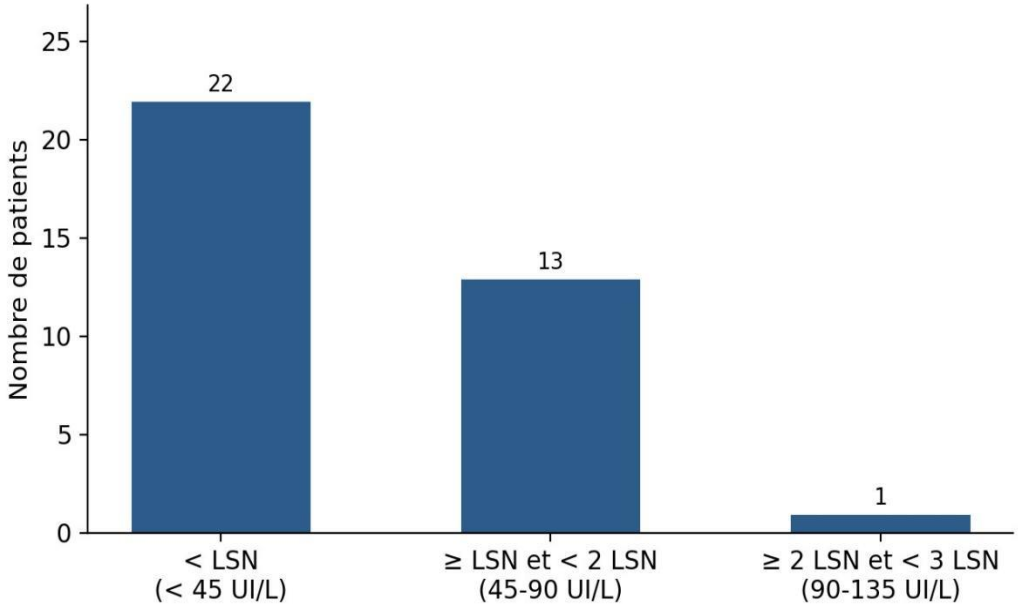



**Figure 18 : Répartition selon le taux des ALAT**

L'analyse du taux des ALAT révèle une nette prédominance des sujets présentant des valeurs **< LSN**, soit **61,1 % (n=22)** de l'effectif.

Les valeurs **≥ LSN et < 2 LSN** (cytolyse modérée) concernaient **36,1 % (n=13)** des sujets.

### Bilirubine totale :

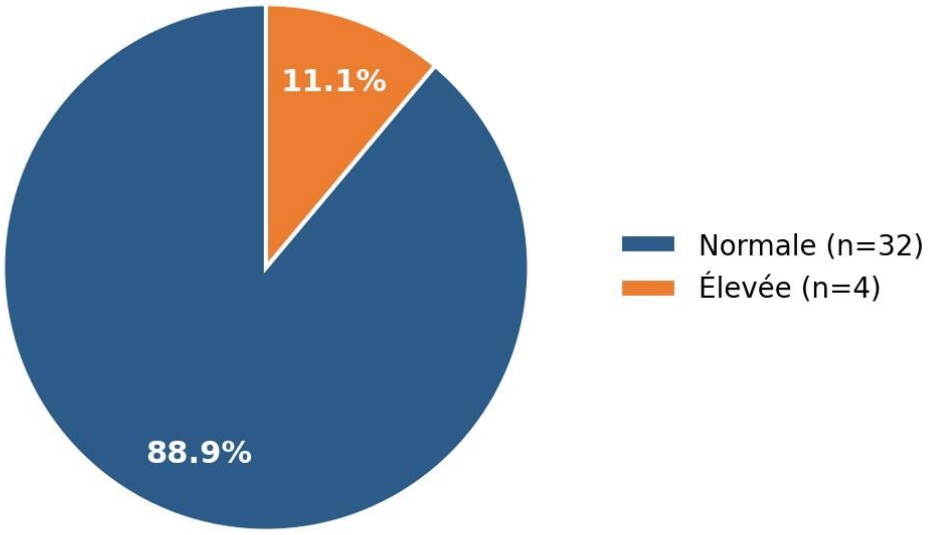



**Figure 19 : Répartition selon la bilirubine totale ~~Figure~~**

Il y avait une prédominance nette des sujets présentant un taux de bilirubine totale normal, soit **88,9 % (n=32)** de l'effectif.

### Gamma glutamyl transférase (GGT) :

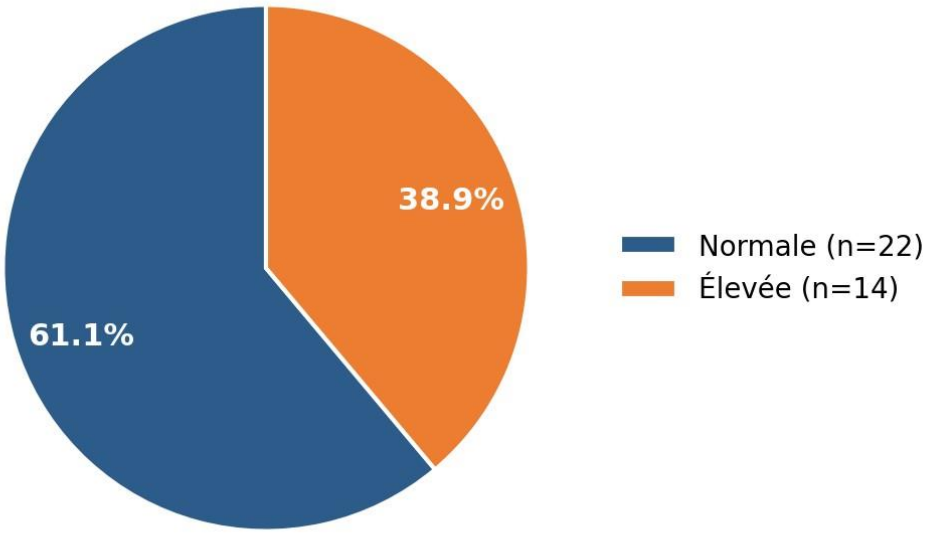



**Figure 20 : Répartition selon les gamma GT**

Il y avait une prédominance nette des sujets présentant un taux de GGT normal, soit **61,1 % (n=22)** de l'effectif.

### Phosphatase alcaline (PAL) :

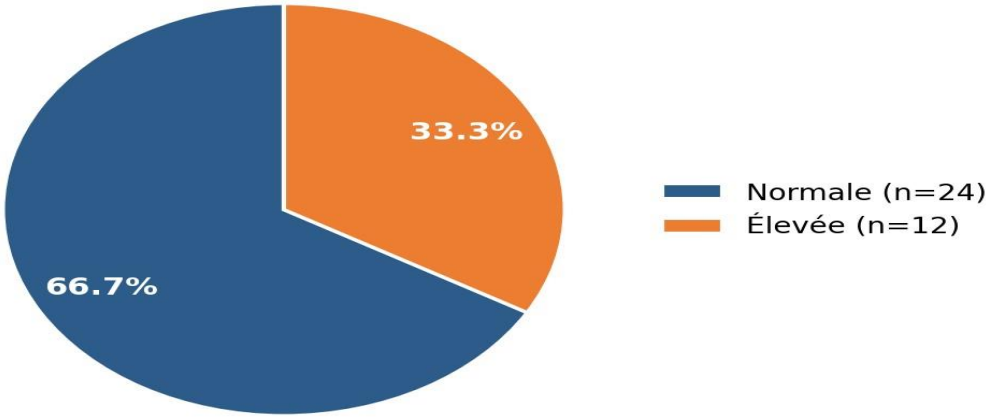



**Figure 21 : Répartition selon la PAL**

Il y avait une prédominance nette des sujets présentant un taux de PAL normal, soit **66,7 % (n=24)** de l'effectif.

### Albuminémie :

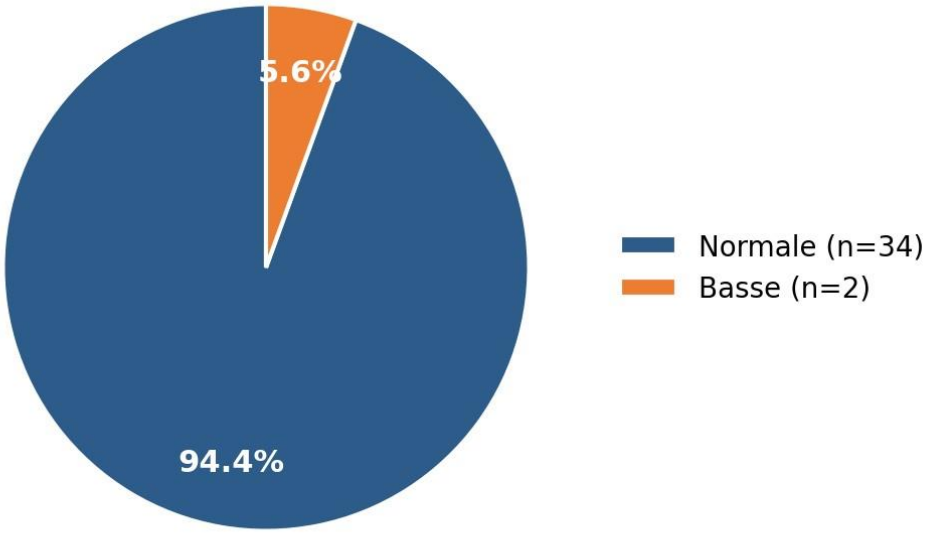



**Figure 22 : Répartition selon l'albuminémie**

Il y avait une prédominance nette des sujets présentant une albuminémie normale, soit **94,4 % (n=34)** de l'effectif.

### Taux de prothrombine (TP) :

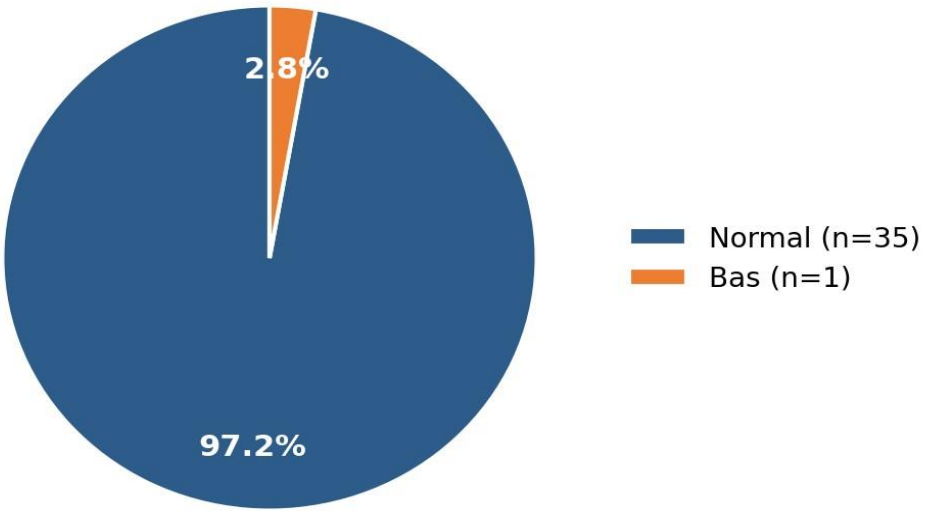



**Figure 23 : Répartition selon le taux de prothrombine**

Il y avait une prédominance nette des sujets présentant un TP normal, soit **97,2 % (n=35)** de l'effectif.

Un seul patient, soit **2,8 %**, présentait un TP bas.

### Créatinine :

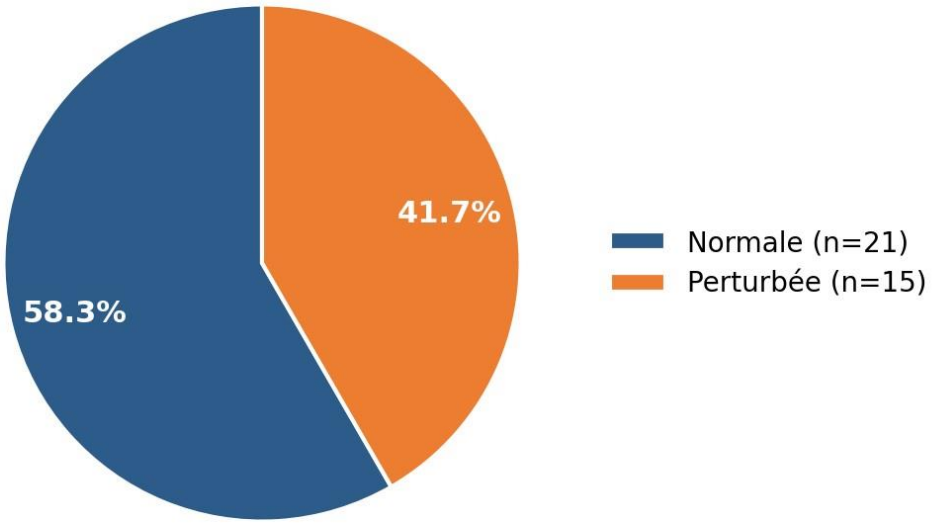



**Figure 24 : Répartition selon le taux de créatinine**

Il y avait une prédominance des sujets présentant un taux de créatinine normal, soit **58,3 % (n=21)** de l'effectif.

Le reste des cas, soit **41,7 % (n=15)**, présentait un taux de créatinine élevé

## Formule Numération Sanguine (FNS) :

| Paramètre | Catégorie | N | % | Moyenne | Écart type | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **GB** | < 4 000/mm³ | 0 | 0,00 % | / | / | / | / |
| | 4 000 - 10 000/mm³ | 31 | 86,11 % | 7079,03 | 1772,11 | 4000 | 9930 |
| | > 10 000/mm³ | 5 | 13,89 % | 10970,00 | 986,76 | 10100 | 12220 |
| **HB (Homme)** | < 13 g/dL | 14 | 38,89 % | 10,84 | 1,73 | 7,8 | 12,9 |
| | ≥ 13 g/dL | 5 | 13,89 % | 13,34 | 0,29 | 13,0 | 13,7 |
| **HB (Femme)** | < 12 g/dL | 6 | 16,67 % | 10,93 | 1,45 | 8,1 | 11,9 |
| | ≥ 12 g/dL | 11 | 30,56 % | 13,00 | 0,92 | 12,0 | 14,2 |
| **PLQ** | < 150 000/mm³ | 2 | 5,56 % | 107500 | 24748,74 | 90000 | 125000 |
| | 150 000 - 450 000/mm³ | 34 | 94,44 % | 300500 | 72236,25 | 166000 | 435000 |
| | > 450 000/mm³ | 0 | 0,00 % | / | / | / | / |

**Tableau 9 : Formule numération sanguine (FNS) des patients sous SOF-DCV**

### Globules blancs :

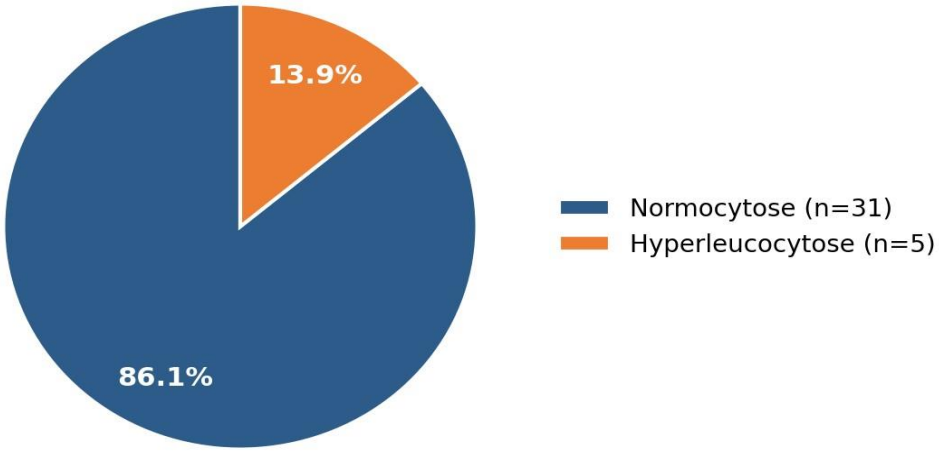



**Figure 25 : Répartition selon le taux de globules blancs**

Il y avait une nette prédominance des sujets présentant une normocytose, soit **86,1 % (n=31)** de l'effectif.

Aucun cas de leucopénie n'a été détecté (**0 %**).

### Hémoglobine :

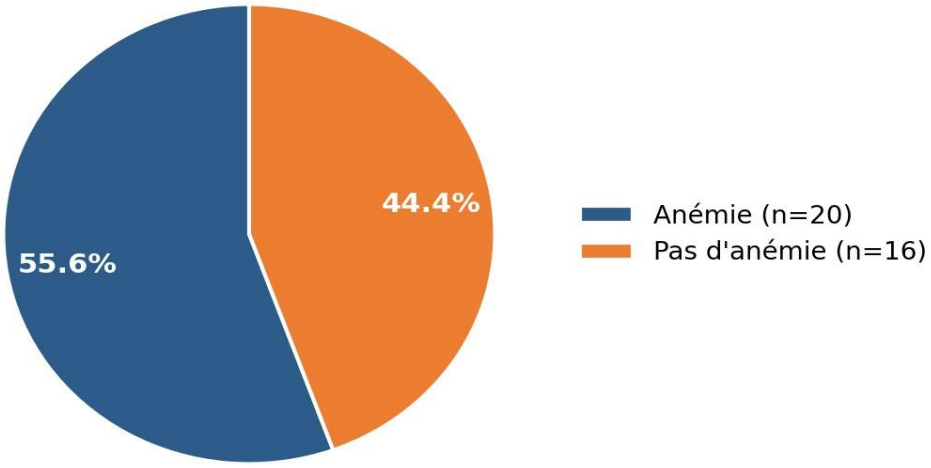



**Figure 26 : Répartition selon le taux d'hémoglobine**

Il y avait une prédominance des sujets présentant une anémie, soit **55,6 % (n=20)** de l'effectif.

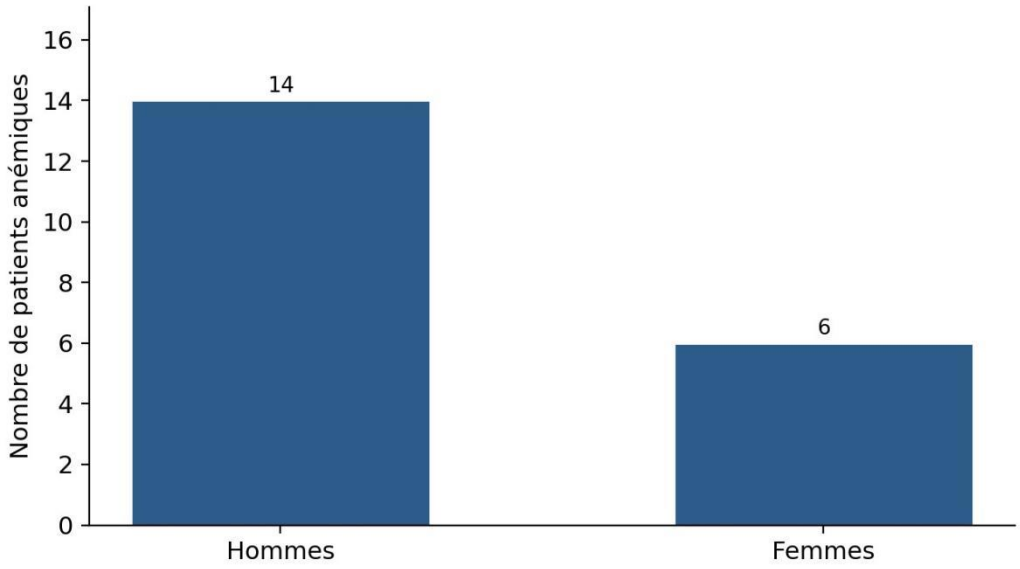



**Figure 27 : Répartition de l'anémie selon le sexe**

Parmi les sujets atteints d'anémie (n=20), une nette prédominance masculine a été observée : les hommes représentaient **70,0 % (n=14)** des cas, contre **30,0 % (n=6)** pour les femmes.

### Plaquettes :

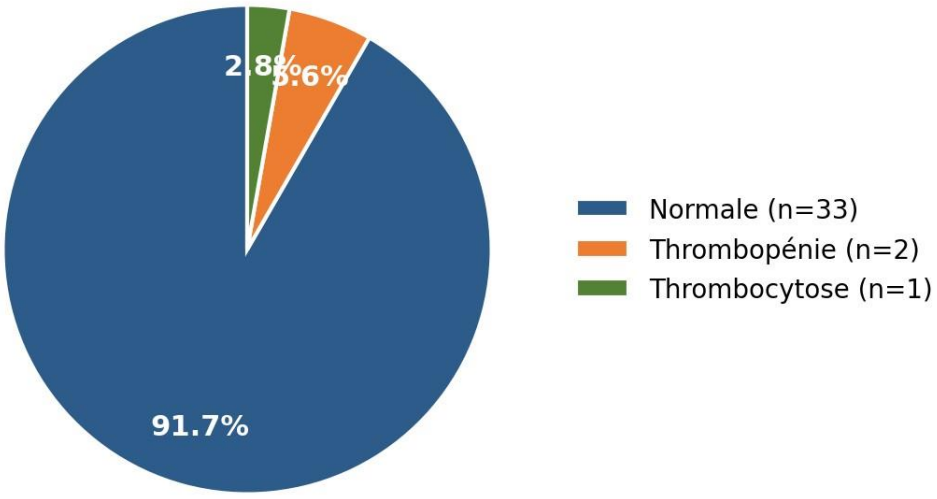



**Figure 28 : Répartition selon le taux de plaquettes**

Il y avait une très nette prédominance des sujets présentant une numération plaquettaire normale, soit **91,7 % (n=33)** de l'effectif.

Une thrombopénie a été observée dans **5,6 % (n=2)**

### Charge virale initiale :

| Seuil de référence | N documenté | < seuil | ≥ seuil | Extrêmes (copies/mL) |
|---|---|---|---|---|
| **600 000 copies/mL** | 36 | 47,2 % (n=17) | 52,8 % (n=19) | 5 907 – 32 295 945 |
| **800 000 copies/mL** | 36 | 50,0 % (n=18) | 50,0 % (n=18) | 5 907 – 32 295 945 |
| **6 000 000 copies/mL** | 36 | 91,7 % (n=33) | 8,3 % (n=3) | 5 907 – 32 295 945 |

**Tableau 10 : Répartition de la charge virale initiale selon les seuils de référence**

Pour les trois seuils étudiés, la charge virale moyenne est nettement plus élevée dans le groupe ≥ seuil. Elle atteint 5 436 504,60 copies/mL pour le seuil de 600 000, 5 700 061,74 copies/mL pour 800 000 et 19 707 557,33 copies/mL pour 6 000 000 copies/mL. À l'inverse, les patients ayant une charge virale inférieure aux seuils présentent des moyennes beaucoup plus faibles, respectivement 270 055,83, 293 523,62 et 1 477 632,26 copies/mL.

### Fibrose hépatique (élastographie) :

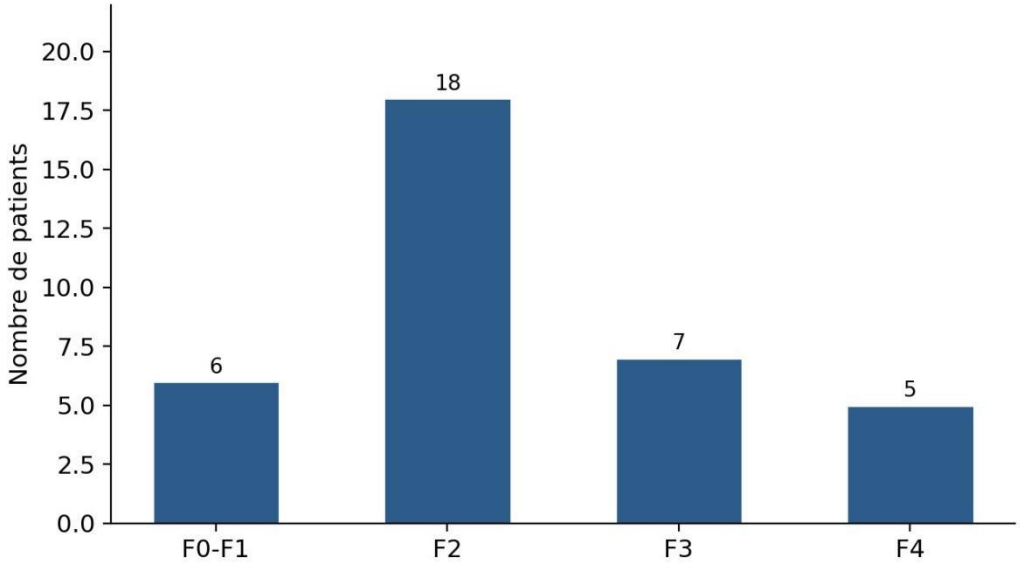



**Figure 29 : Répartition selon le score de fibrose hépatique**

La répartition selon le score de fibrose hépatique révèle une nette prédominance des patients au stade F2, représentant à eux seuls **50,0 % (n=18)** de l'effectif.

Les cas de cirrhose avérée (stade F4) constituent la minorité de l'échantillon, soit **13,9 % (n=5)**.

### Échographie abdomino-pelvienne :

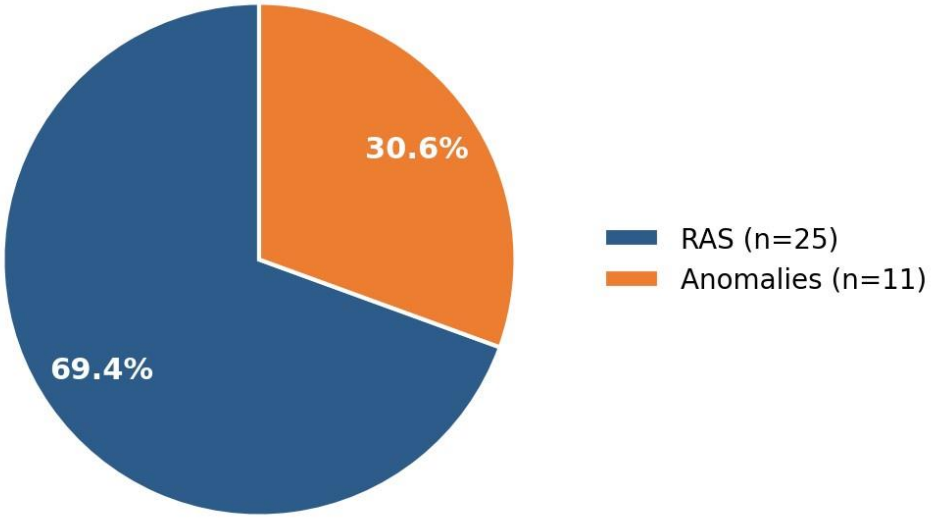



**Figure 30 : Répartition selon les résultats de l'échographie abdominopelvienne**

L'analyse des données d'imagerie révèle une nette prédominance des examens sans particularité (RAS), soit **69,4 % (n=25)** de l'effectif.

Le reste des sujets, soit **30,6 % (n=11)**, présentait diverses anomalies : hépatopathie chronique (**8,3 %, n=3**), hépatomégalie et splénomégalie (**5,6 % chacune, n=2**), foie dysmorphique (**2,8 %, n=1**).

### Fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) :

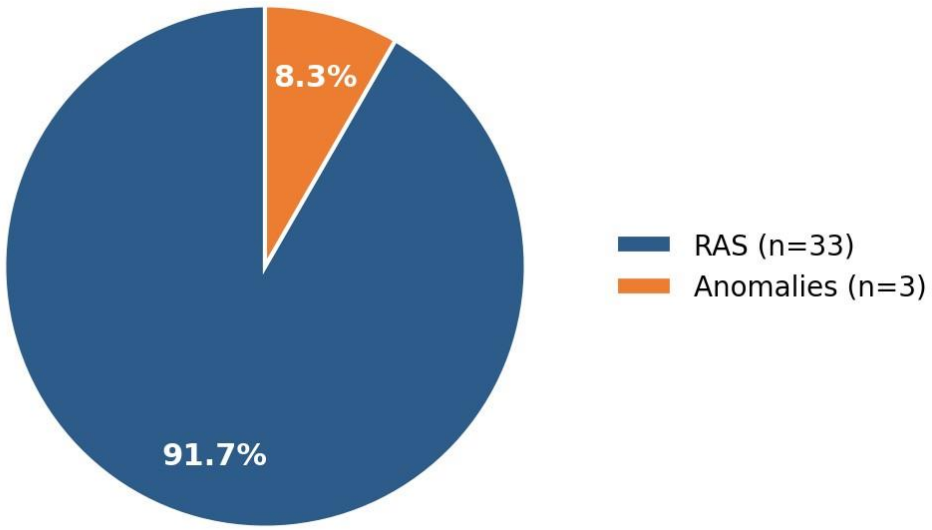



**Figure 31 : Répartition selon les résultats de la FOGD**

La FOGD était sans particularité dans la majorité des cas (**91,7 %) (n=33)**

, les FOGD pathologiques (**8,3 %),** mettait en évidence des atteintes spécifiques notamment : varices œsophagiennes de grade 2 ou 3 avec gastrite et bulbite (n=1).

### Bilan cardiaque :

Sur le plan cardiovasculaire, l'ensemble des patients de l'étude (N=36) a bénéficié d'une évaluation systématique avant l'inclusion, associant un électrocardiogramme (ECG) et une échocardiographie. Cet examen initial n'a révélé aucune contre-indication à l'initiation du traitement, notamment concernant l'intervalle QT.

### Alpha-fœtoprotéine (AFP) :

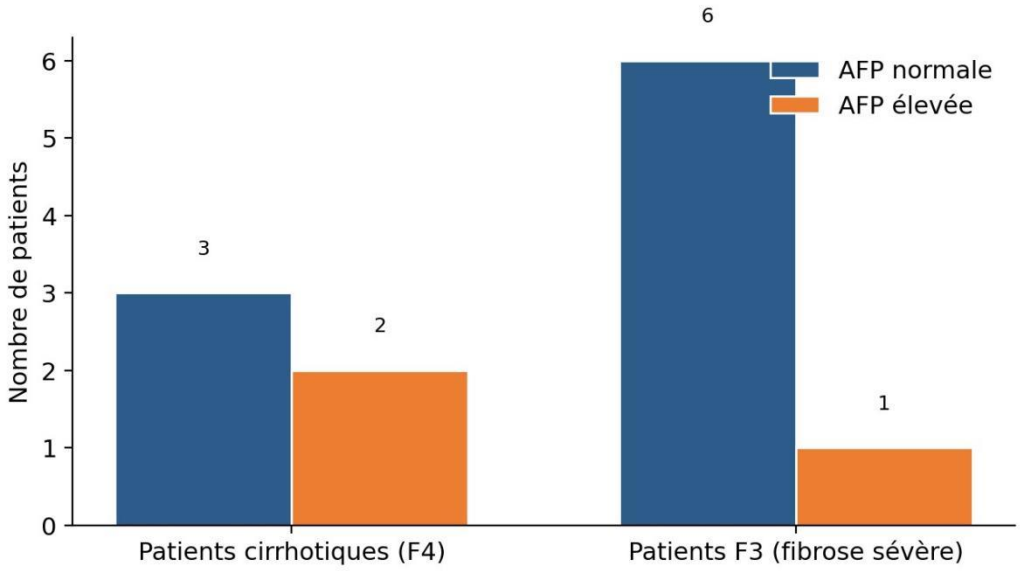



**Figure 32 : Taux d'alpha-fœtoprotéine selon le stade de fibrose**

Le taux d'AFP était disponible chez 5 patients cirrhotiques et 7 patients au stade de fibrose sévère F3.

Parmi les patients cirrhotiques, le taux d'AFP était normal chez **60,0 % (3/5)**, et élevé chez **40,0 % (2/5)**.

Parmi les patients F3, le taux d'AFP était normal chez **85,7 % (6/7)**, et élevé chez **14,3 % (1/7)**.

Le taux d'AFP était donc normal chez une proportion plus importante de patients au stade F3 que chez les patients cirrhotiques.

### Scores FIB-4 et APRI :

| Catégorie | FIB-4 | APRI |
|---|---|---|
| **Faible fibrose** | 24 (66,7 %) | 28 (77,8 %) |
| **Zone grise (indéterminée)** | 8 (22,2 %) | 7 (19,4 %) |
| **Fibrose avancée / cirrhose probable** | 4 (11,1 %) | 1 (2,8 %) |

**Tableau 11 : Répartition des patients selon les scores FIB-4 et APRI**

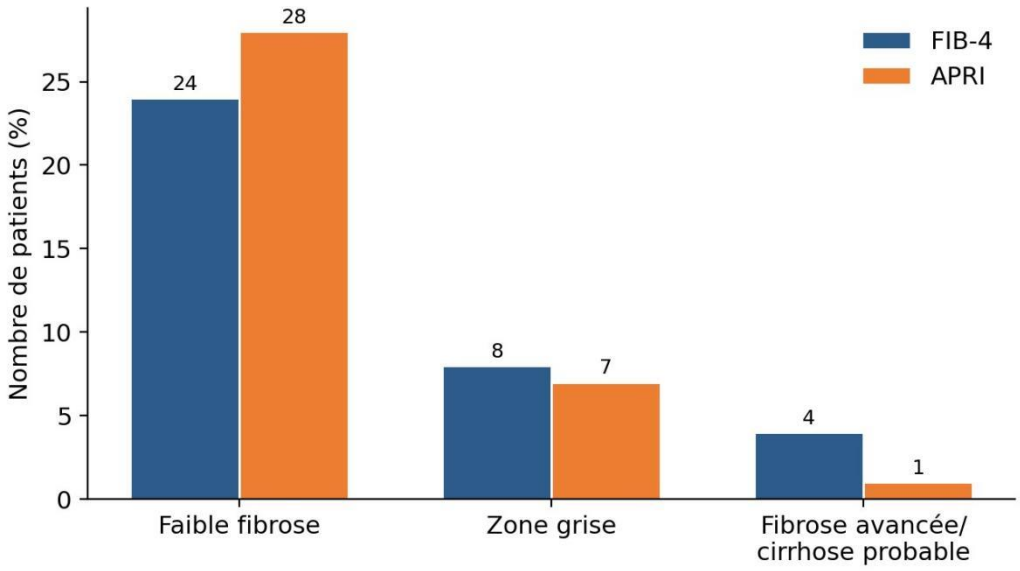



**Figure 33 : Répartition des patients selon les scores FIB-4 et APRI**

La moyenne du score **APRI** était de **0,38** avec un écart type de **0,30** (IC95 % :

0,28 à 0,48) et des extrêmes entre 0,06 et 1,80.

La moyenne du score **FIB-4** était de **1,42** avec un écart type de **1,08** (IC95 % : 1,06 à 1,79) et des extrêmes entre 0,22 et 4,74.

# PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE :

## Statut thérapeutique antérieur :

**Tous nos patients étaient des naïfs (100%)**

## Suivi biologique des patients sous SOF-DCV

Analyse portant sur 36 patients traités par SOF-DCV (Sofosbuvir-Daclatasvir), répartis en deux schémas thérapeutiques : 12 semaines et 24 semaines de traitement. Les seuils de normalité (LSN) utilisés sont des valeurs usuelles de laboratoire.

## Hémoglobine :

**Tableau 12 : Suivi de l'hémoglobine chez les patients sous SOF-DCV**

| HB | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Basse(N/%) | 8(22.2%) | 8(22.2%) | 8(22.2%) | 12(33.3 %) | 7(36.8%) | 7(36.8%) | 5(26.3%) |
| Traités 12S | 5 | 4 | 3 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 7 | 5 |
| Normale(N/ %) | 28(77.8 %) | 28(77.8 %) | 28(77.8 %) | 24(66.7 %) | 12(63.2 %) | 12(63.2 %) | 14(73.7 %) |
| Traités 12S | 12 | 13 | 14 | 11 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 12 | 14 |
| **TOTAL** | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |

**Khi2 :** 3.810

**Seuil de signification :** P = 0.7024

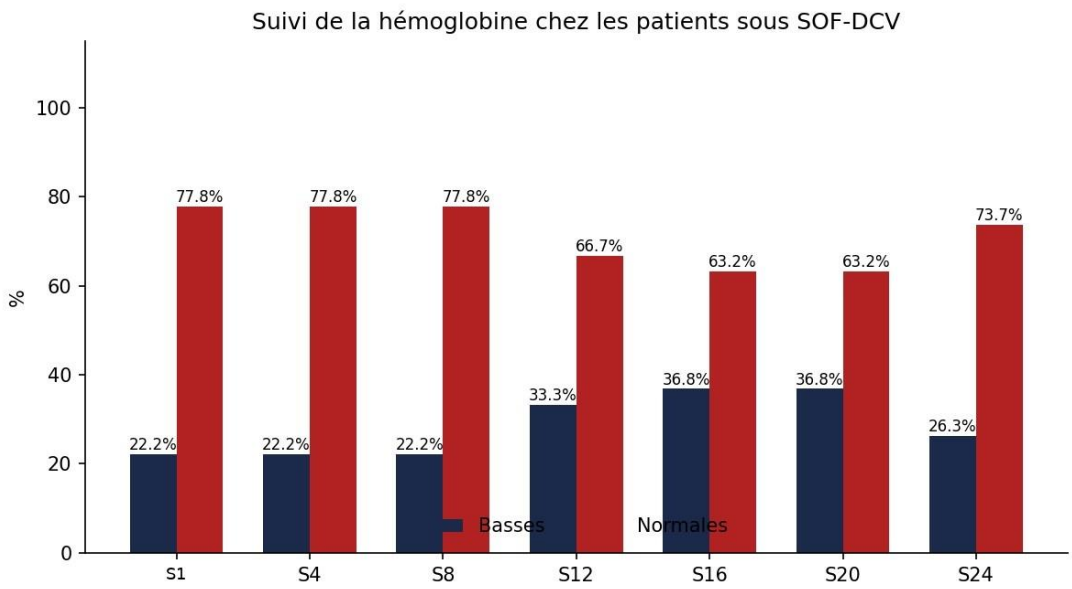



**Figure 34 : Suivi de l'hémoglobine chez les patients sous SOF-DCV**

22.2% des patients (8/36) avaient une hémoglobine basse dans le bilan initial(S1).

À S24, 26.3% des patients (5/19) présentaient encore une valeur basse, contre 73.7% (14/19) avec un taux normal.

Cette différence de pourcentage était statistiquement non significative avec un p = 0.7024 et un khi2 = 3.81.

**Tableau 13 : Statistiques descriptives de l'hémoglobine chez les patients sous SOF-DCV**

| | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Effectif | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |
| Moyenne | 12.99 | 13.32 | 13.27 | 12.93 | 12.50 | 12.63 | 12.89 |
| Écart type | 1.83 | 1.57 | 1.39 | 1.64 | 1.82 | 1.79 | 1.85 |
| Min. | 8.1 | 9.5 | 9.6 | 8.2 | 8.3 | 9.1 | 9.2 |
| Max. | 16 | 16.9 | 16.7 | 16.6 | 16.1 | 16.2 | 16 |

**Rapport F :** 0.829

**Seuil de signification :** P = 0.5487

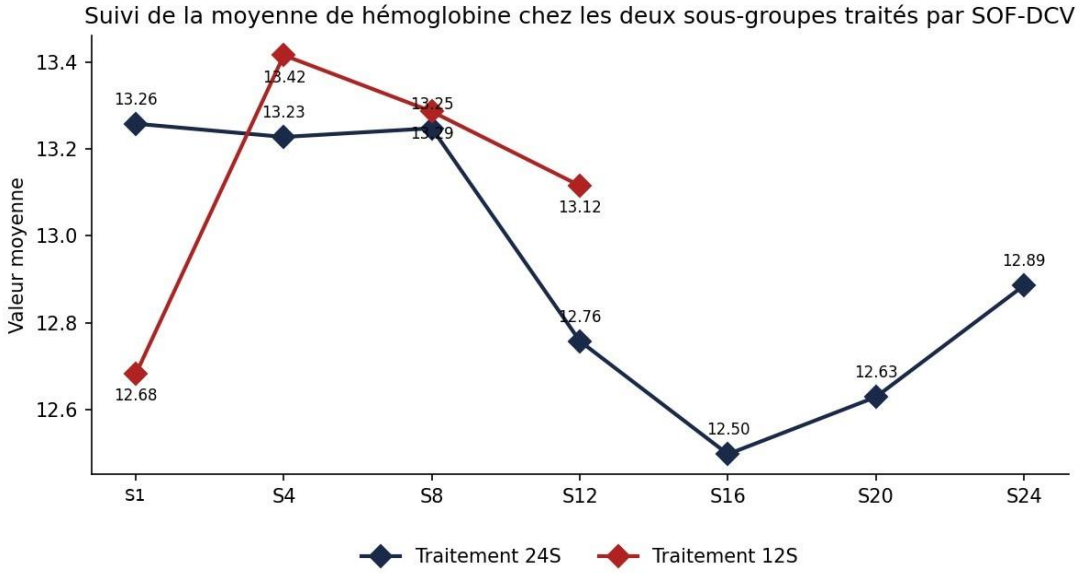



**Figure 35 : Suivi de la moyenne de l'hémoglobine chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV**

## Globules blancs :

**Tableau 14 : Suivi de globules blancs chez les patients sous SOF-DCV**

| GB | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Basse(N/%) | 0(0.0%) | 1(2.8%) | 1(2.8%) | 1(2.8%) | 1(5.3%) | 2(10.5%) | 1(5.3%) |
| Traités 12S | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| Normale(N/%) | 36(100.0%) | 35(97.2%) | 35(97.2%) | 35(97.2%) | 18(94.7%) | 17(89.5%) | 18(94.7%) |
| Traités 12S | 17 | 17 | 17 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 19 | 18 | 18 | 19 | 18 | 17 | 18 |
| **TOTAL** | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |

**Khi2 :** 4.621

**Seuil de signification :** P = 0.5932

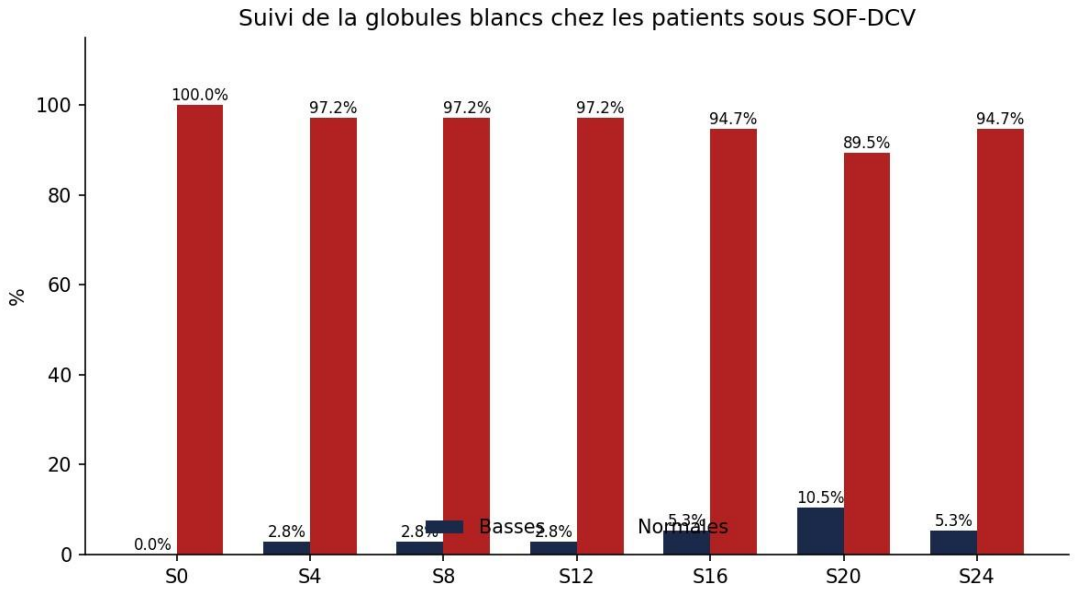



**Figure 36 : Suivi de globules blancs chez les patients sous SOF-DCV**

A S24, 94.7% (18/19) des patients avaient un taux normal de GB, un seul patient a présenté une leucopénie.

Cette différence de pourcentage était statistiquement non significative avec un p = 0.5932 et un khi2 = 4.62.

**Tableau 15 : Statistiques descriptives de globules blancs chez les patients sous SOF-DCV**

| | **S1** | **S4** | **S8** | **S12** | **S16** | **S20** | **S24** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Effectif | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |
| Moyenne | 7355.64 | 7136.94 | 7072.78 | 7046.53 | 6491.79 | 6000.00 | 6017.26 |
| Écart type | 1753.98 | 1551.13 | 2055.39 | 2385.77 | 1668.58 | 1584.98 | 1480.10 |
| | **S1** | **S4** | **S8** | **S12** | **S16** | **S20** | **S24** |
| Min. | 4200 | 3700 | 3444 | 2000 | 3740 | 3000 | 3140 |
| Max. | 10400 | 9900 | 11800 | 15000 | 9980 | 9520 | 8700 |

**Rapport F :** 2.139

**Seuil de signification :** P = 0.0507

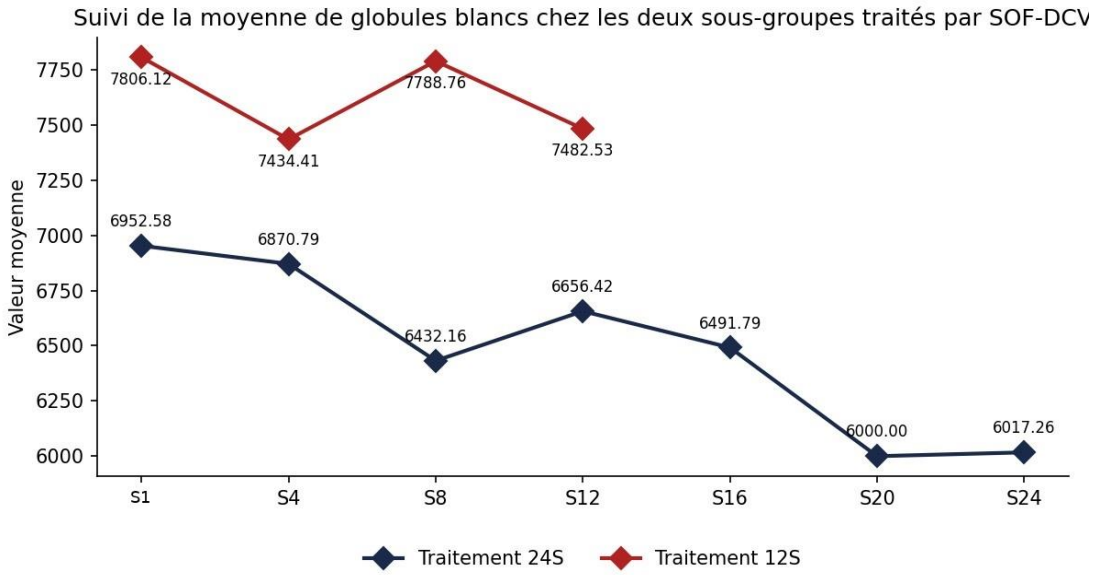



**Figure 37 : Suivi de la moyenne de globules blancs chez les deux sous groupes traités par SOF-DCV**

## Plaquettes :

**Tableau 16 : Suivi de plaquettes chez les patients sous SOF-DCV**

| **PLQ** | **S1** | **S4** | **S8** | **S12** | **S16** | **S20** | **S24** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Basse(N/%) | 6(16.7%) | 7(19.4%) | 6(16.7%) | 6(16.7%) | 7(36.8%) | 6(31.6%) | 7(36.8%) |
| Traités 12S | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 6 | 7 | 6 | 5 | 7 | 6 | 7 |
| Normale(N/%) | 30(83.3%) | 29(80.6%) | 30(83.3%) | 30(83.3%) | 12(63.2%) | 13(68.4%) | 12(63.2%) |
| Traités 12S | 17 | 17 | 17 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 13 | 12 | 13 | 14 | 12 | 13 | 12 |
| **TOTAL** | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |

**Khi2 :** 7.707

**Seuil de signification :** P = 0.2604

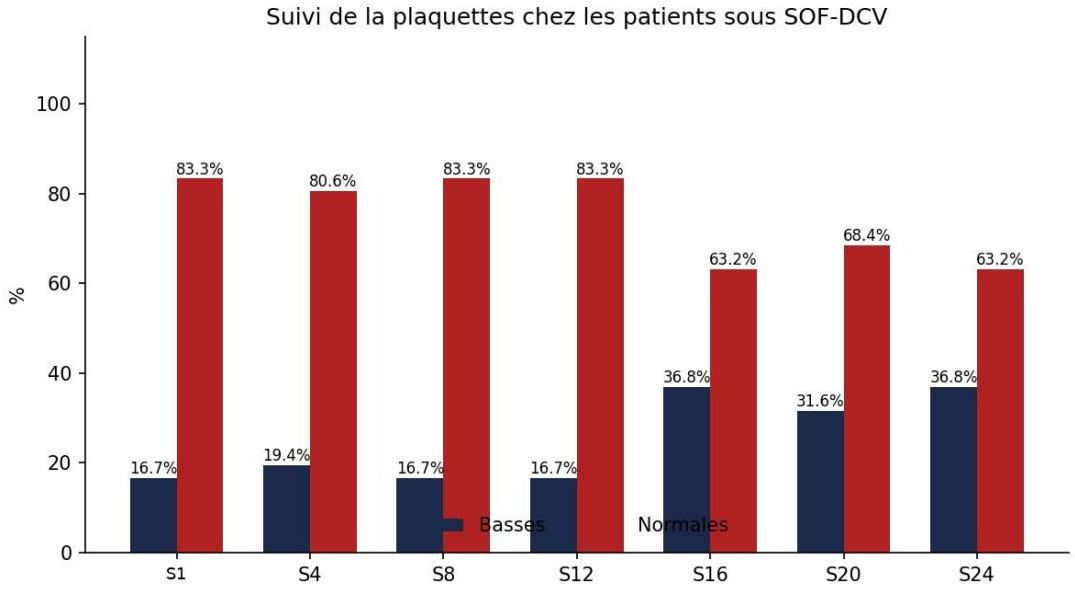



**Figure 38 : Suivi de plaquettes chez les patients sous SOF-DCV**

16.7% des patients (6/36) avaient une thrombopénie à (S1).

À S24, 36.8% des patients (7/19) présentaient une thrombopénie versus 63.2% (12/19) avec un taux de plaquette normal.

Cette différence de pourcentage était statistiquement non significative avec un p = 0.2604 et un khi2 = 7.71.

**Tableau 17 : Statistiques descriptives de plaquettes chez les patients sous SOF-DCV**

| | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Effectif | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |
| Moyenne | 236.16 | 221.44 | 234.94 | 229.23 | 191.32 | 181.00 | 185.95 |
| Écart type | 97.51 | 75.37 | 87.74 | 83.65 | 69.70 | 68.88 | 76.79 |
| Min. | 2.98 | 74 | 81 | 88 | 79 | 78 | 75 |
| Max. | 455 | 351 | 521 | 521 | 314 | 291 | 319 |

**Rapport F :** 2.104

**Seuil de signification :** P = 0.0545

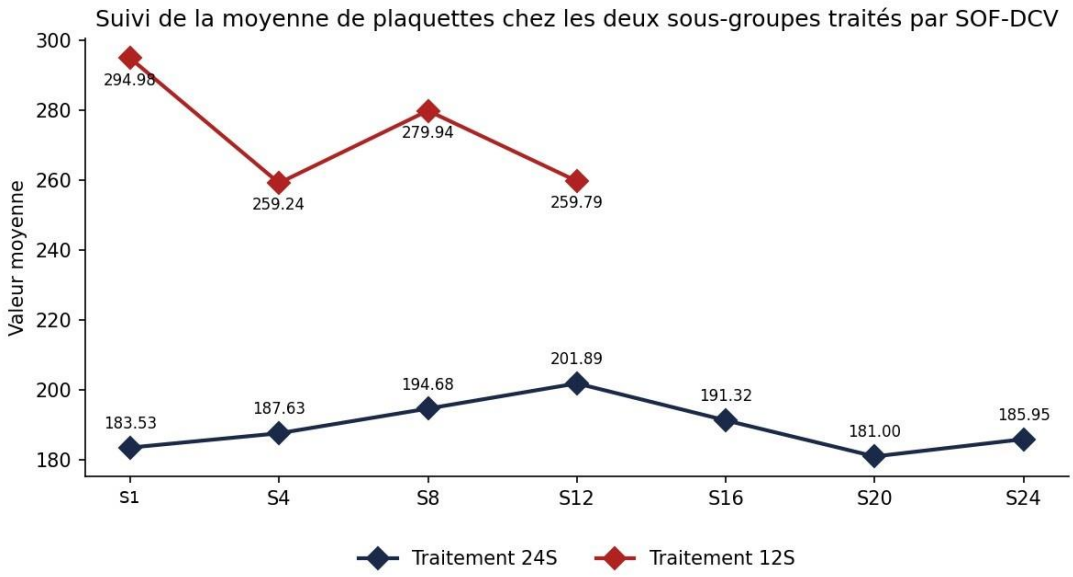



**Figure 39 : Suivi de la moyenne de plaquettes chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV**

## Taux de prothrombine (TP) :

**Tableau 18 : Suivi de taux de prothrombine (tp) chez les patients sous SOF-DCV**

| TP | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Basse(N/%) | 1(2.8%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 1(5.3%) | 1(5.3%) |
| Traités 12S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Normale(N/%) | 35(97.2%) | 36(100.0%) | 36(100.0%) | 36(100.0%) | 19(100.0%) | 18(94.7%) | 18(94.7%) |
| Traités 12S | 17 | 17 | 17 | 17 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 18 | 19 | 19 | 19 | 19 | 18 | 18 |
| **TOTAL** | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |

**Khi2 :** 6.003

**Seuil de signification :** P = 0.4228

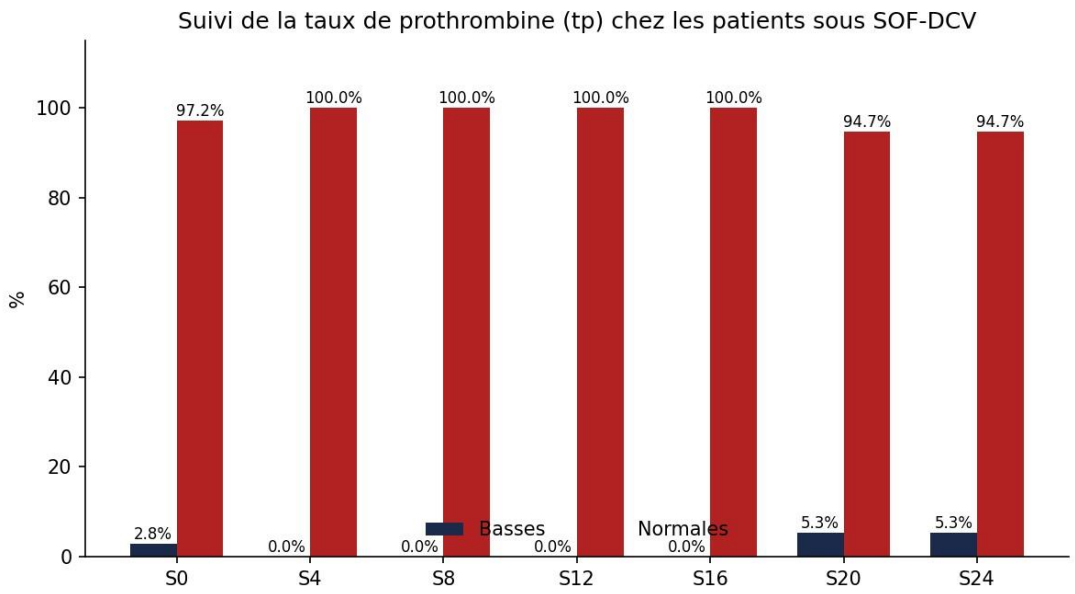



**Figure 40 : Suivi de taux de prothrombine (tp) chez les patients sous SOF-DCV**

A S1 la majorité des patients avait un TP normal (97.2%), seulement un patient présentait un TP bas

À S24,94.7% (18/19) des patients avaient un TP normal.

Cette différence de pourcentage était statistiquement non significative avec un p = 0.4228 et un khi2 = 6.00.

**Tableau 19 : Statistiques descriptives de taux de prothrombine (tp) chez les patients sous SOF-DCV**

| | **S1** | **S4** | **S8** | **S12** | **S16** | **S20** | **S24** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Effectif | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |
| Moyenne | 90.48 | 91.68 | 92.72 | 93.09 | 90.46 | 89.74 | 90.31 |
| Écart type | 8.93 | 7.67 | 7.44 | 7.28 | 9.07 | 11.98 | 13.62 |
| | **S1** | **S4** | **S8** | **S12** | **S16** | **S20** | **S24** |
| Min. | 65 | 75 | 78.2 | 73 | 75.4 | 63 | 60 |
| Max. | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 111 | 117 |

**Rapport F :** 0.584

**Seuil de signification :** P = 0.7429

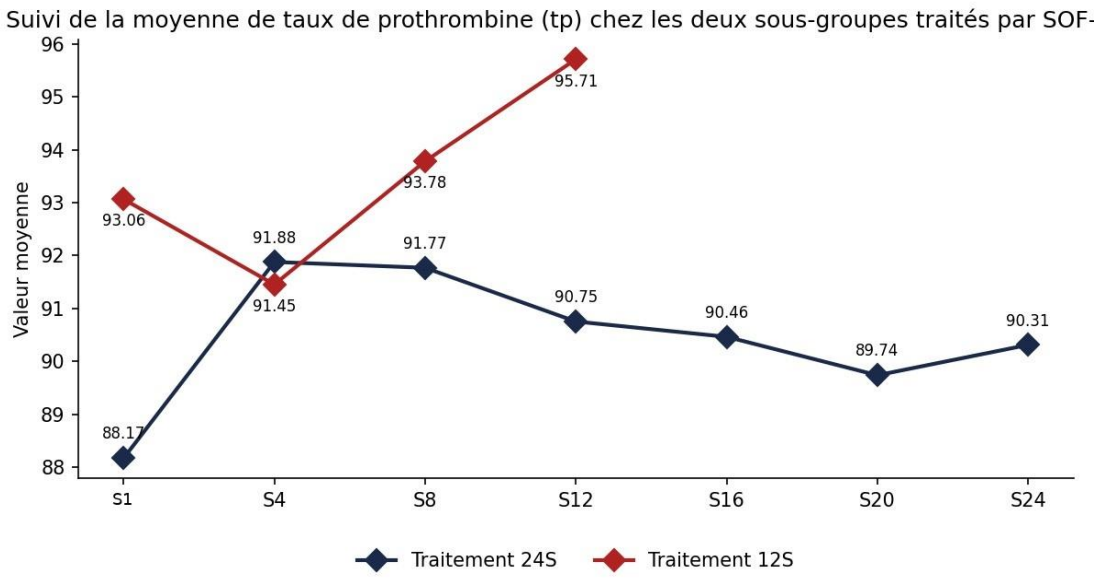



**Figure 41 : Suivi de la moyenne de taux de prothrombine (tp) chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV**

## ALAT :

**Tableau 20 : Suivi des ALAT chez les patients sous SOF-DCV**

| ALAT | S1 | | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Élevées(N/%) | 13(36.1 %) | | 3(8.3%) | 2(5.6%) | 1(2.8%) | 3(15.8%) | 2(10.5%) | 2(10.5%) |
| Traités 12S | 5 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 8 | | 3 | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 |
| Normales(N/ %) | 23(63.9 %) | | 33(91.7 %) | 34(94.4 %) | 35(97.2 %) | 16(84.2 %) | 17(89.5 %) | 17(89.5 %) |
| Traités 12S | 12 | | 17 | 17 | 17 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 11 | | 16 | 17 | 18 | 16 | 17 | 17 |
| **TOTAL** | 36 | | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |

**Khi2 :** 23.218

**Seuil de signification :** P = 0.0007

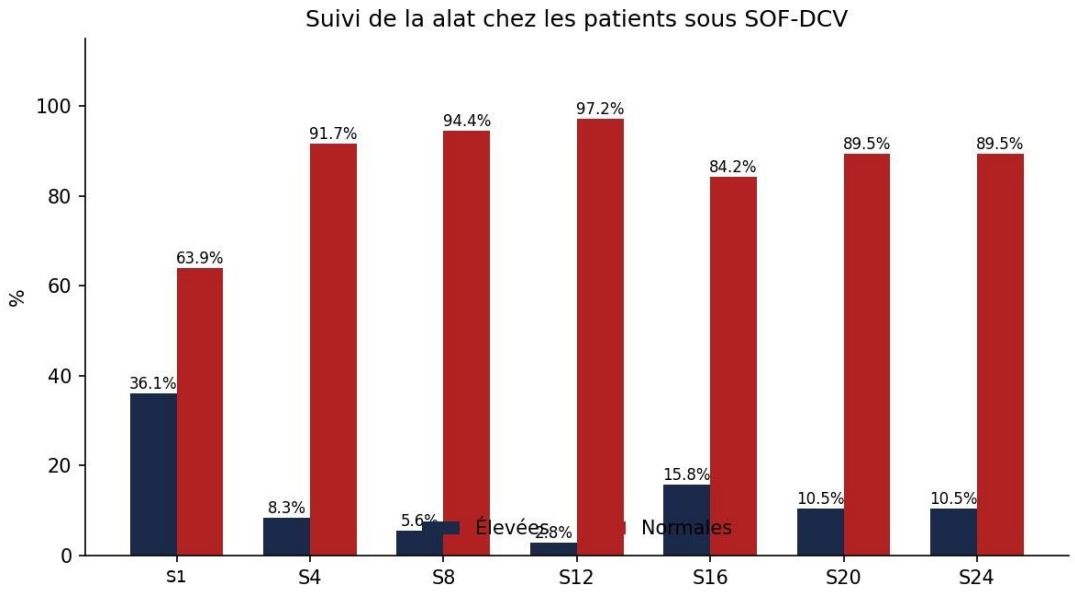



**Figure 42 : Suivi de alat chez les patients sous SOF-DCV**

36.1% des patients (13/36) avaient des ALAT-élevée à (S1).

À S24, 10.5% des patients (2/19) présentaient encore une valeur élevée, contre 89.5% (17/19) avec un taux normal.

Cette différence de pourcentage était statistiquement significative avec un p = 0.0007 et un khi2 = 23.22.

**Tableau 21 : Statistiques descriptives de alat chez les patients sous SOF-DCV**

| | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Effectif | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |
| Moyenne | 40.96 | 17.51 | 18.15 | 17.38 | 20.60 | 18.91 | 17.88 |
| Écart type | 30.08 | 12.22 | 10.08 | 10.30 | 15.27 | 13.28 | 13.48 |
| Min. | 6.78 | 2.55 | 6 | 5.71 | 2.3 | 2.48 | 4.93 |
| Max. | 129 | 53 | 55 | 63 | 65.7 | 61.4 | 59.2 |

**Rapport F :** 9.140

**Seuil de signification :** P = <0.0001

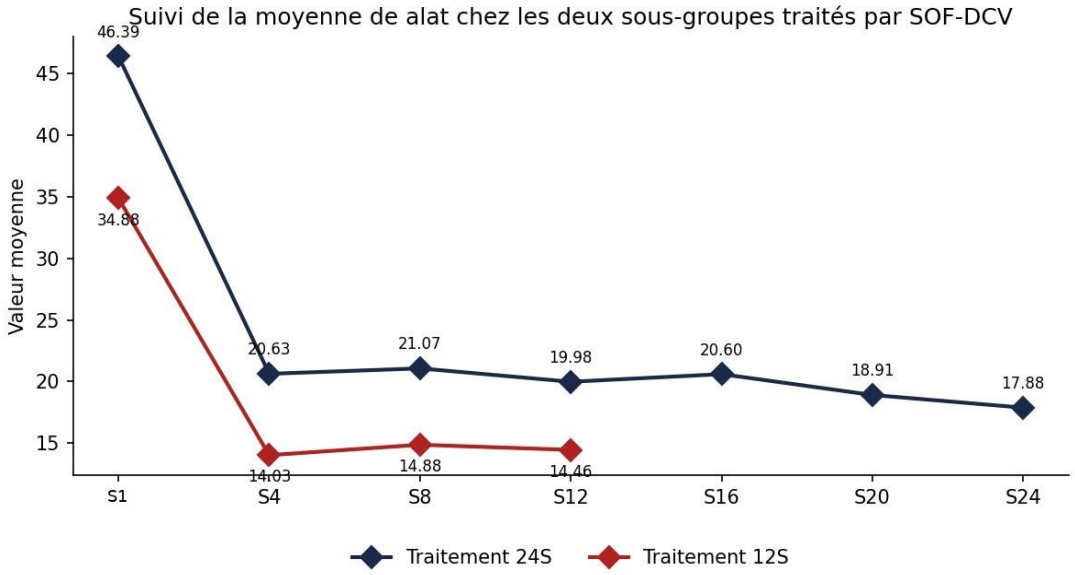



**Figure 43 : Suivi de la moyenne de alat chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV**

## ALAT — Classification par multiples de la LSN :

**Tableau 22 : Suivi des ALAT (multiples de la LSN) chez les patients sous SOF-DCV**

| ALAT | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ≤ LSN | 23(63.9%) | 33(91.7%) | 34(94.4%) | 35(97.2%) | 16(84.2%) | 17(89.5%) | 17(89.5%) |
| >1 LSN - ≤2 LSN | 9(25.0%) | 3(8.3%) | 2(5.6%) | 1(2.8%) | 3(15.8%) | 2(10.5%) | 2(10.5%) |
| >2 LSN - ≤3 LSN | 3(8.3%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) |
| **ALAT** | **S1** | **S4** | **S8** | **S12** | **S16** | **S20** | **S24** |
| >3 LSN | 1(2.8%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TOTAL** | **36** | **36** | **36** | **36** | **19** | **19** | **19** |

**Khi2 :** 31.621

**Seuil de signification :** P 0.0244

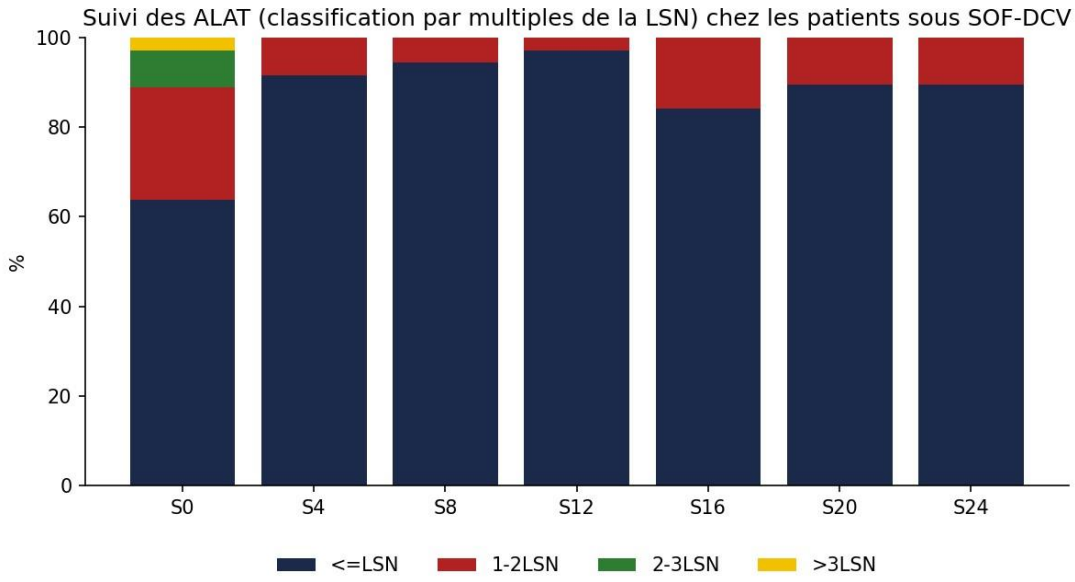



**Figure 44 : Suivi des ALAT (multiples de la LSN) chez les patients sous SOF-DCV**

## Gamma GT (GGT) :

**Tableau 23 : Suivi des gamma gt (ggt) chez les patients sous SOF-DCV**

| GGT | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Élevée(N/%) | 17(47.2 %) | 10(27.8 %) | 8(22.2%) | 5(13.9%) | 5(26.3%) | 3(15.8%) | 3(15.8%) |
| Traités 12S | 9 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 8 | 7 | 7 | 4 | 5 | 3 | 3 |
| Normale(N/ | 19(52.8 | 26(72.2 | 28(77.8 | 31(86.1 | 14(73.7 | 16(84.2 | 16(84.2 |
| **GGT** | **S1** | **S4** | **S8** | **S12** | **S16** | **S20** | **S24** |
| %) | %) | %) | %) | %) | %) | %) | %) |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Traités 12S | 8 | 14 | 16 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 11 | 12 | 12 | 15 | 14 | 16 | 16 |
| **TOTAL** | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |

**Khi2 :** 13.734

**Seuil de signification :** P = 0.0327

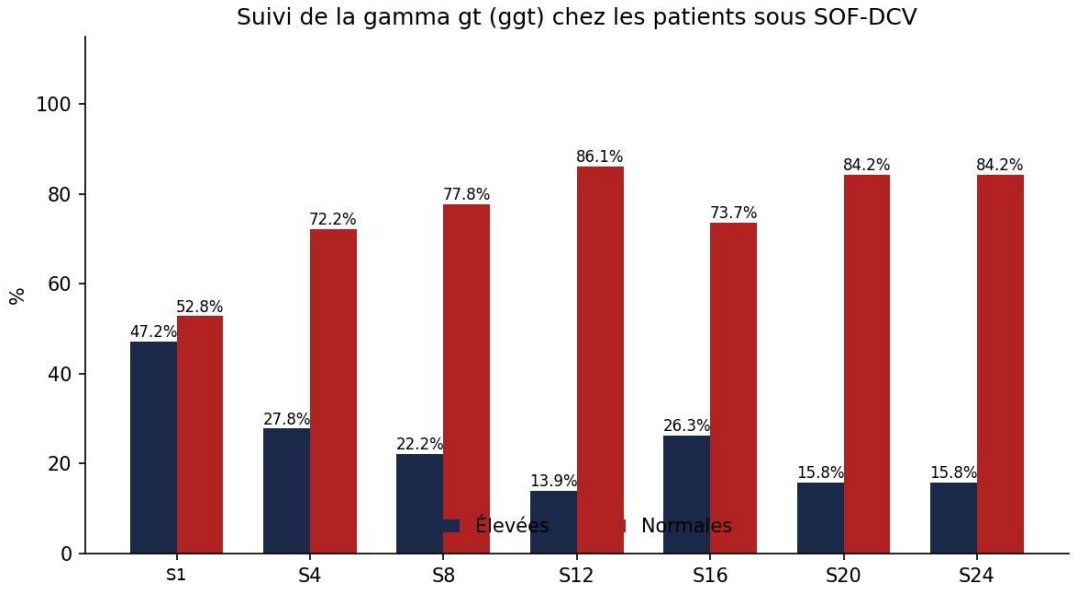



**Figure 45 : Suivi des gamma gt (ggt) chez les patients sous SOF-DCV**

47.2% des patients (17/36) avaient une gamma gt (ggt) élevée à (S1).

À S24, 15.8% des patients (3/19) présentaient encore une valeur élevée, contre 84.2% (16/19) avec un taux normal.

Cette différence de pourcentage était statistiquement significative avec un p = 0.0327 et un khi2 = 13.73.

**Tableau 24 : Statistiques descriptives de gamma gt (ggt) chez les patients sous SOF-DCV**

| | **S1** | **S4** | **S8** | **S12** | **S16** | **S20** | **S24** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **S1** | **S4** | **S8** | **S12** | **S16** | **S20** | **S24** |
| Effectif | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |
| Moyenne | 75.23 | 58.82 | 51.48 | 45.34 | 67.46 | 64.95 | 53.73 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Écart type | 132.91 | 127.52 | 127.40 | 115.20 | 152.48 | 148.00 | 113.89 |
| Min. | 8 | 11 | 10 | 1.8 | 11.61 | 10 | 9 |
| Max. | 800 | 792.96 | 790 | 712.2 | 693 | 671 | 518 |

**Rapport F :** 0.206

**Seuil de signification :** P = 0.9747

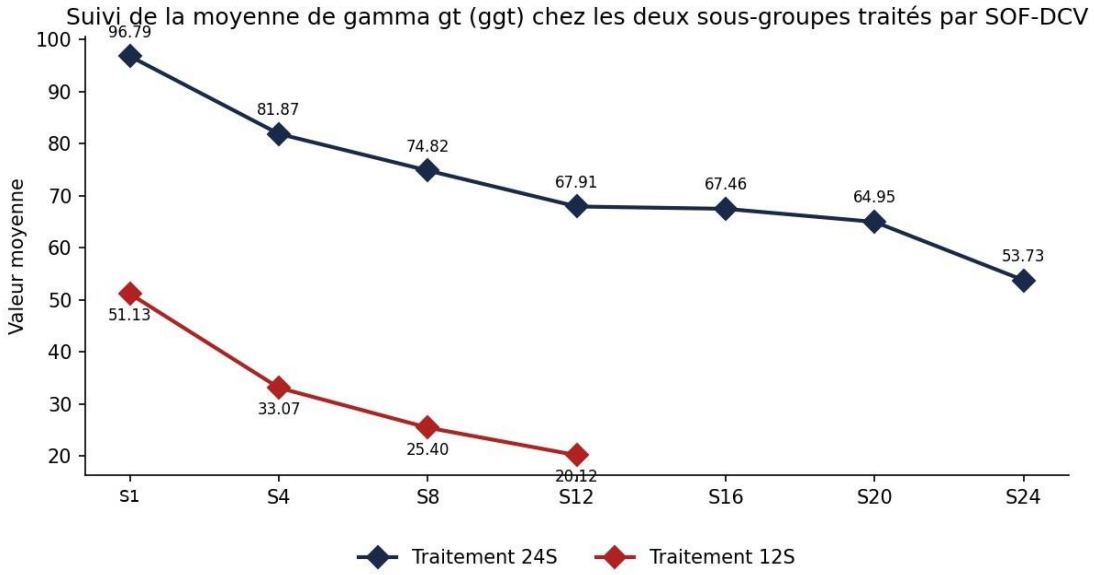



**Figure 46 : Suivi de la moyenne de gamma gt (ggt) chez les deux sousgroupes traités par SOF-DCV**

## Phosphatases alcalines (PAL) :

**Tableau 25 : Suivi de phosphatases alcalines (pal) chez les patients sous SOF-DCV**

| PAL | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Élevée(N/%) | 9(25.0%) | 11(30.6 %) | 14(38.9 %) | 14(38.9 %) | 8(44.4%) | 7(41.2%) | 5(31.2%) |
| Traités 12S | 4 | 5 | 7 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 5 | 6 | 7 | 8 | 8 | 7 | 5 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Normale(N/ %) | 27(75.0 %) | 25(69.4 %) | 22(61.1 %) | 22(61.1 %) | 10(55.6 %) | 10(58.8 %) | 11(68.8 %) |
| Traités 12S | 13 | 12 | 10 | 11 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 14 | 13 | 12 | 11 | 10 | 10 | 11 |
| **TOTAL** | 36 | 36 | 36 | 36 | 18 | 17 | 16 |

**Khi2 :** 3.468

**Seuil de signification :** P = 0.7482

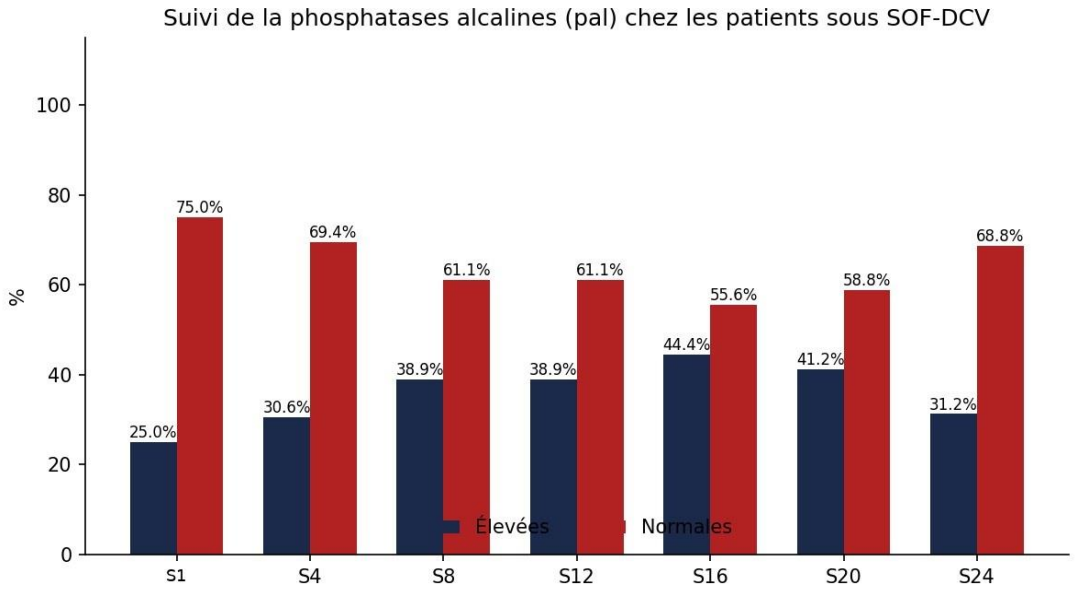



**Figure 47 : Suivi de phosphatases alcalines (pal) chez les patients sous SOF-DCV**

25.0% des patients (9/36) avaient -des phosphatases alcalines (pal) élevées-à (S1).

À S24, 31.2% des patients (5/16) présentaient encore une valeur élevée, contre 68.8% (11/16) avec un taux normal.

Cette différence de pourcentage était statistiquement non significative avec un p = 0.7482 et un khi2 = 3.47.

**Tableau 26 : Statistiques descriptives de phosphatases alcalines (pal) chez les patients sous SOF-DCV**

| | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Effectif | 36 | 36 | 36 | 36 | 18 | 17 | 16 |
| Moyenne | 120.89 | 117.03 | 122.69 | 119.19 | 120.92 | 111.41 | 108.91 |
| Écart type | 84.44 | 60.83 | 53.75 | 53.22 | 61.38 | 52.42 | 64.02 |
| Min. | 58 | 52 | 13 | 16 | 48 | 44 | 40 |
| Max. | 430 | 364 | 251 | 235 | 292 | 250 | 258 |

**Rapport F :** 0.141

**Seuil de signification :** P = 0.9906

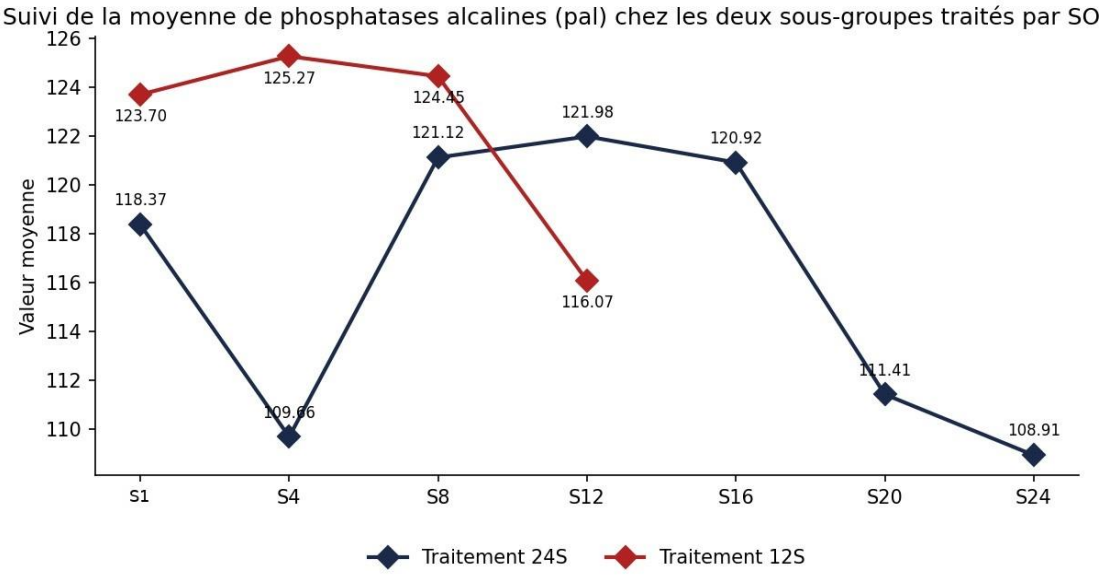



**Figure 48 : Suivi de la moyenne de phosphatases alcalines (pal) chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV**

## Albumine :

**Tableau 27 : Suivi de l'albumine chez les patients sous SOF-DCV**

| ALB | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Basse(N/%) | 3(8.3%) | 2(5.6%) | 2(5.6%) | 1(2.8%) | 0(0.0%) | 1(5.3%) | 3(15.8%) |
| Traités 12S | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| Normale(N/%) | 33(91.7%) | 34(94.4%) | 34(94.4%) | 35(97.2%) | 19(100.0%) | 18(94.7%) | 16(84.2%) |
| Traités 12S | 16 | 15 | 16 | 17 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 17 | 19 | 18 | 18 | 19 | 18 | 16 |
| **TOTAL** | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |

Khi : 5.520

P = 0.4790

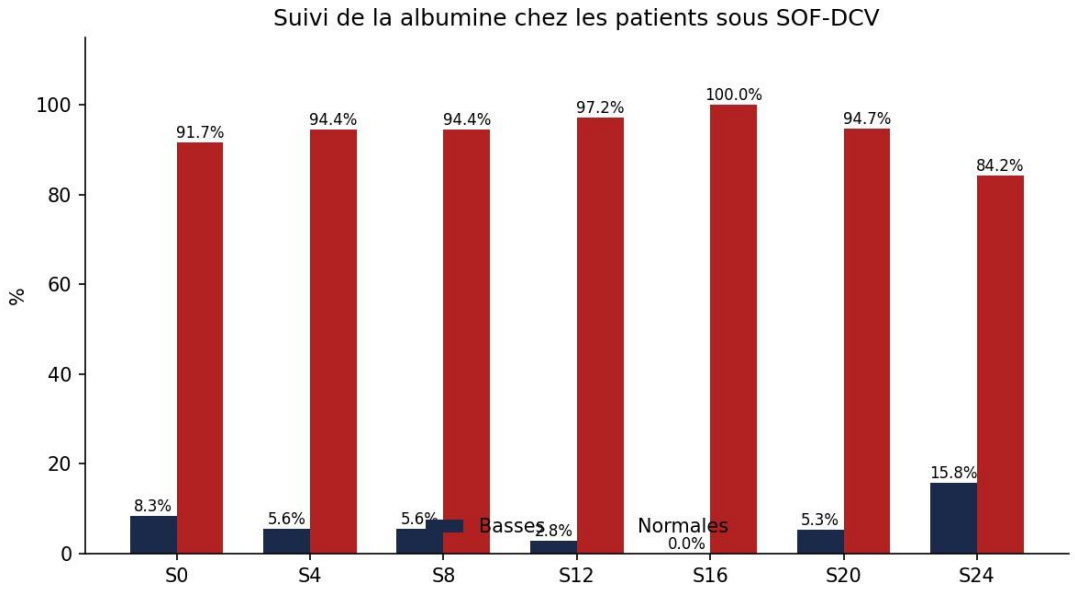



**Figure 49 : Suivi de l'albumine chez les patients sous SOF-DCV**

8.3% des patients (3/36) avaient une albumine basse à (S1).

À S24, 15.8% des patients (3/19) présentaient encore une valeur basse, contre 84.2% (16/19) avec un taux normal.

Cette différence de pourcentage était statistiquement non significative avec un p = 0.4790 et un khi2 = 5.52.

**Tableau 28 : Statistiques descriptives de l'albumine chez les patients sous SOF-DCV**

| | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Effectif | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |
| Moyenne | 41.82 | 41.63 | 42.22 | 42.39 | 42.11 | 41.51 | 40.94 |
| Écart type | 4.56 | 4.66 | 5.83 | 5.95 | 4.22 | 4.24 | 5.85 |
| Min. | 33 | 31.19 | 33 | 32 | 35 | 30 | 24 |
| Max. | 53 | 55 | 69 | 69 | 53.4 | 47 | 49 |

0.228

P = 0.9671

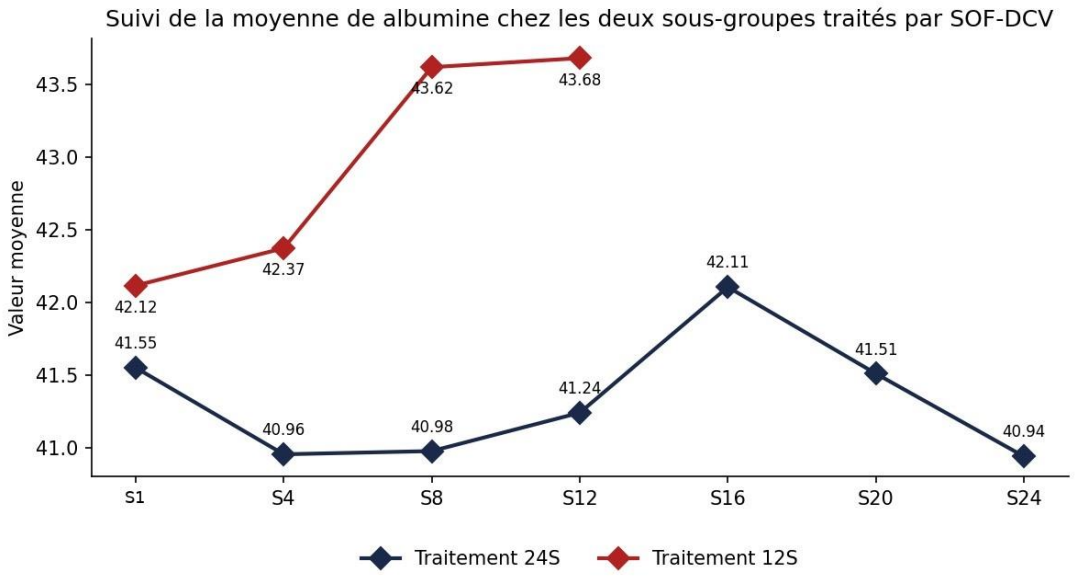



**Figure 50 : Suivi de la moyenne de l'albumine chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV**

## Créatinine :

**Tableau 29 : Suivi de créatinine chez les patients sous SOF-DCV**

| CREA | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Élevée (N/%) | 1(2.8%) | 1(2.8%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 1(5.6%) |
| Traités 12S | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Normale (N/%) | 35(97.2 %) | 35(97.2 %) | 36(100.0 %) | 36(100.0 %) | 18(100.0 %) | 18(100.0 %) | 17(94.4 %) |
| Traités 12S | 16 | 16 | 17 | 17 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 19 | 19 | 19 | 19 | 18 | 18 | 17 |
| **TOTAL** | 36 | 36 | 36 | 36 | 18 | 18 | 18 |

4.400

P = 0.6227

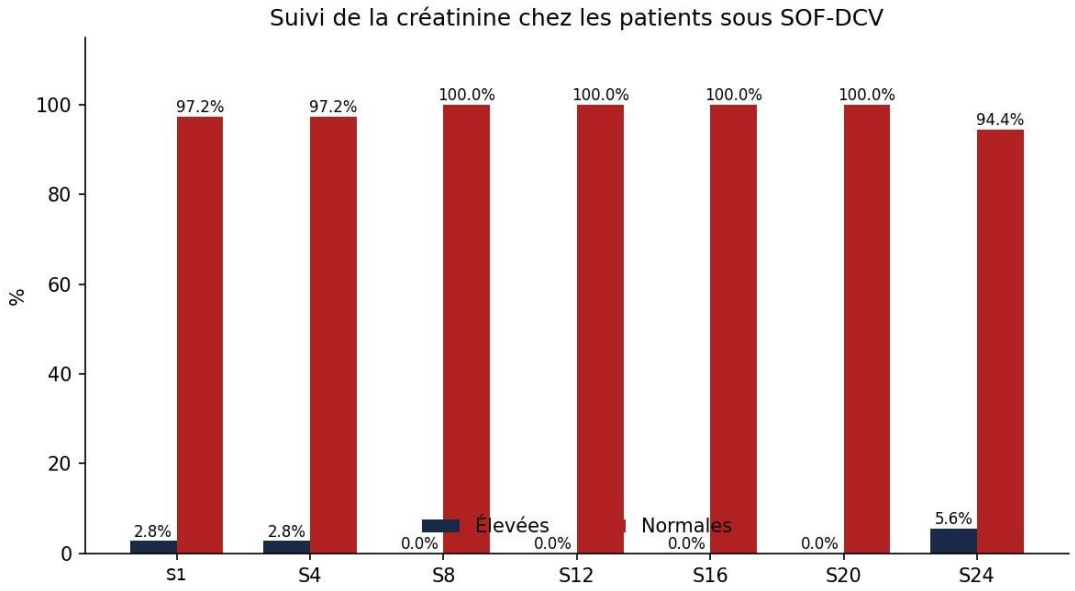



**Figure 51 : Suivi de la créatinine chez les patients sous SOF-DCV**

S1, 2.8% des patients (1/36) avaient une créatinémie élevée

S24, aucune perturbation de la fonction rénale n'a été enregistrée

Cette différence de pourcentage était statistiquement non significative avec un p = 0.6227 et un khi2 = 4.40.

**Tableau 30 : Statistiques descriptives de créatinine chez les patients sous SOF-DCV**

| | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Effectif | 36 | 36 | 36 | 36 | 18 | 18 | 18 |
| Moyenne | 7.92 | 8.02 | 7.73 | 7.25 | 6.84 | 6.64 | 6.52 |
| Écart type | 1.95 | 1.99 | 1.93 | 2.37 | 2.06 | 2.54 | 2.40 |
| Min. | 4 | 5 | 4.3 | 0.27 | 4.3 | 3.9 | 4 |
| Max. | 13.5 | 13.9 | 12.8 | 12.8 | 12 | 13 | 13.9 |

2.084

P = 0.0568

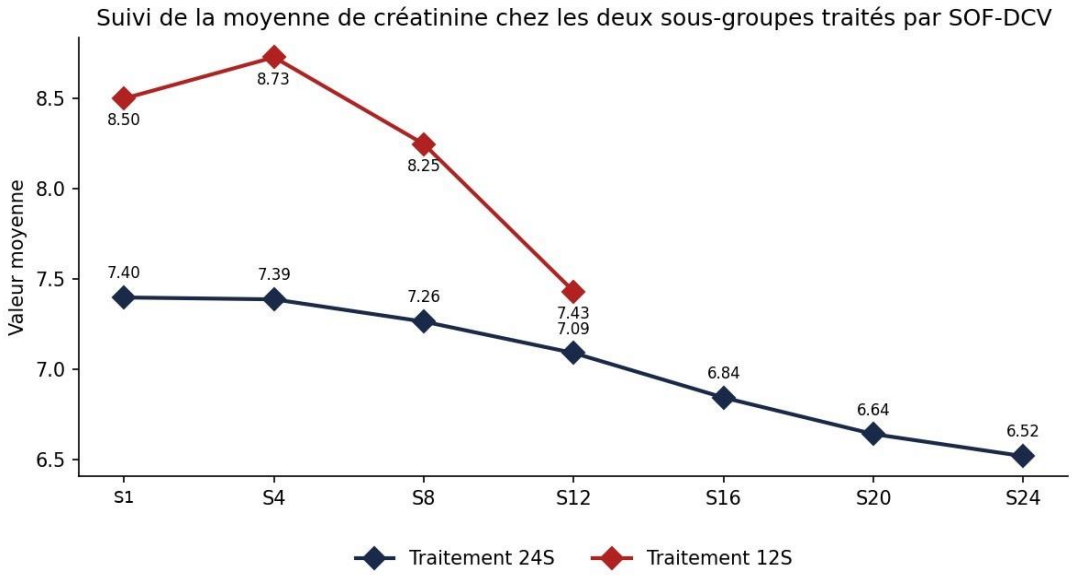



**Figure 52 : Suivi de la moyenne de créatinine chez les deux sous-groupes traités par SOF-DCV**

### Bilirubine totale :

**Tableau 31 : Suivi de bilirubine totale chez les patients sous SOF-DCV**

| BILT | S1 | S4 | S8 | S12 | S16 | S20 | S24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Élevée (N/%) | 2(5.6%) | 1(2.8%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) | 0(0.0%) |
| Traités 12S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Normale (N/%) | 34(94.4 %) | 35(97.2 %) | 36(100.0 %) | 36(100.0 %) | 19(100.0 %) | 19(100.0 %) | 19(100.0 %) |
| Traités 12S | 17 | 17 | 17 | 17 | 0 | 0 | 0 |
| Traités 24S | 17 | 18 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| **TOTAL** | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |

**Seuil de signification :** P = 0.3798

La bilirubine totale était élevée chez 2 patients (5,6 %) à S1, puis chez un seul patient (2,8 %) à S4. À partir de S8, aucun cas d'hyperbilirubinémie n'a été observé, avec une bilirubinémie normale chez 100 % des patients suivis.

Ainsi, une normalisation progressive et complète de la bilirubine totale a été observée au cours du suivi sous SOF-DCV, sans nouvelle élévation aux semaines ultérieures.

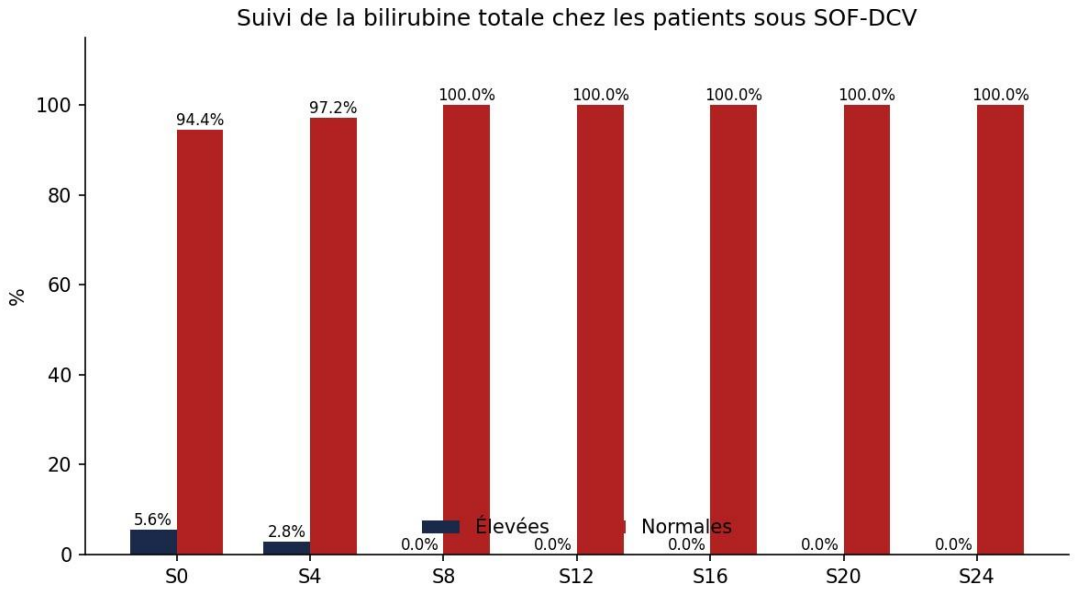



**Figure 53 : Suivi de la bilirubine totale chez les patients sous SOF-DCV**

À S 0, 5.6% des patients (2/36) avaient une bilirubine totale élevée  tous les patients avaient un taux de bilirubine normal.

Cette différence de pourcentage était statistiquement non significative avec un p = 0.3798 et un khi2 = 6.40.

**Tableau 32 : Statistiques descriptives de bilirubine totale chez les patients sous SOF-DCV**

| | **S1** | **S4** | **S8** | **S12** | **S16** | **S20** | **S24** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Effectif | 36 | 36 | 36 | 36 | 19 | 19 | 19 |
| Moyenne | 8.54 | 6.44 | 6.12 | 6.52 | 6.64 | 6.20 | 6.28 |
| Écart type | 4.44 | 3.20 | 2.95 | 3.13 | 2.90 | 2.87 | 2.74 |
| Min. | 1.5 | 1.69 | 1.49 | 2.29 | 2.74 | 2.9 | 2.19 |
| Max. | 28.07 | 17.26 | 13 | 16 | 15 | 13.8 | 12.7 |

2.211

**Seuil de signification :** P = 0.0437

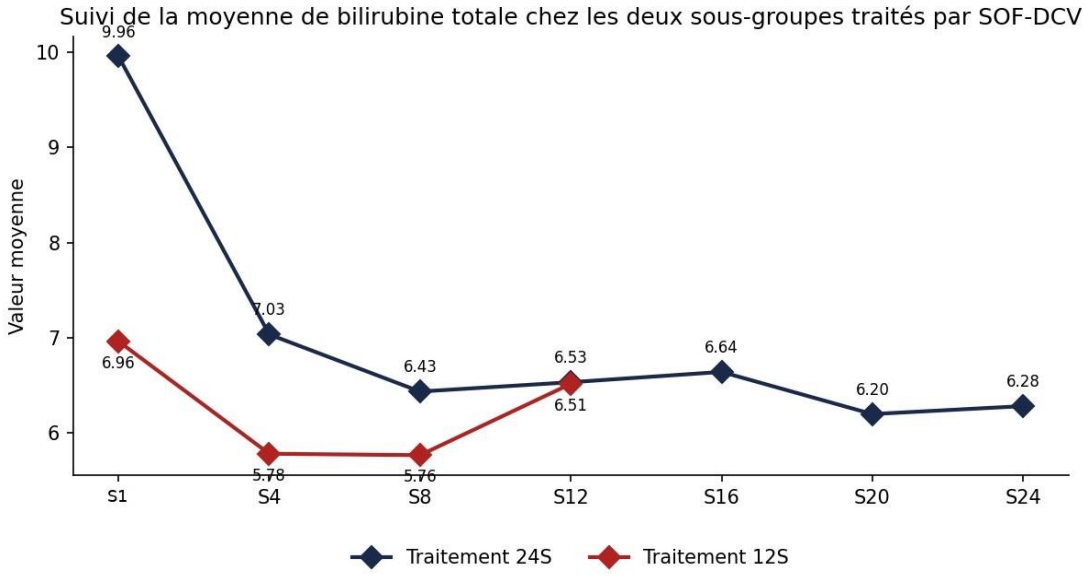



**Figure 54 : Suivi de la moyenne de bilirubine totale chez les deux sous -groupes traités par SOF-DCV**

## Score de Child-Pugh :

Tous les patients étaient classés en classe A selon Child-Pugh 100 % .

# RVS et facteurs prédictifs chez les patients traités par SOF-DCV

La réponse virologique soutenue (RVS) était de 100% (36/36) chez nos patients.

Les tableaux et figures ci-dessous détaillent la RVS selon les différents sous-groupes

## RVS et sexe :

**Tableau 33 : Impact du sexe sur la RVS**

| | Homme | Femme |
|---|---|---|
| **RVS** | **19/19 (100%)** | **17/17 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les hommes et de 100% les femmes

Le sexe n'avait pas d'impact sur la RVS dans cette cohorte.

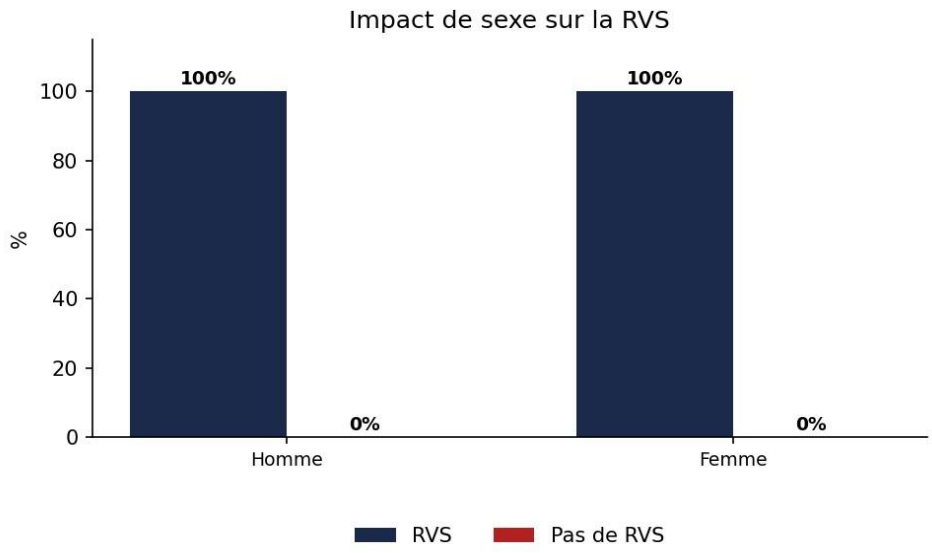



**Figure 55 : Impact du sexe sur la RVS**

### RVS et âge :

**Tableau 34 : Impact de l'âge sur la RVS**

| | Âge ≤ 40 ans | Âge > 40 ans |
|---|---|---|
| **RVS** | **10/10 (100%)** | **26/26 (100%)** |

L'âge n'avait pas d'impact sur la RVS.

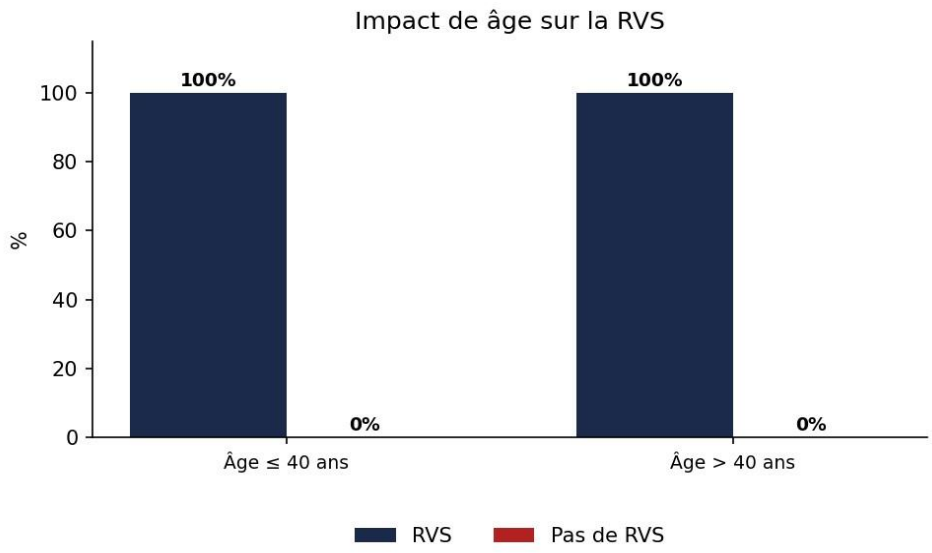



**Figure 56 : Impact de l'âge sur la RVS**

### RVS et diabète :

**Tableau 35 : Impact de diabète sur la RVS**

| | Non diabétique | Diabétique |
|---|---|---|
| **RVS** | **26/26 (100%)** | **10/10 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les patients diabétiques et chez les patients non diabétiques. Le diabète n'avait pas d'impact sur la RVS.

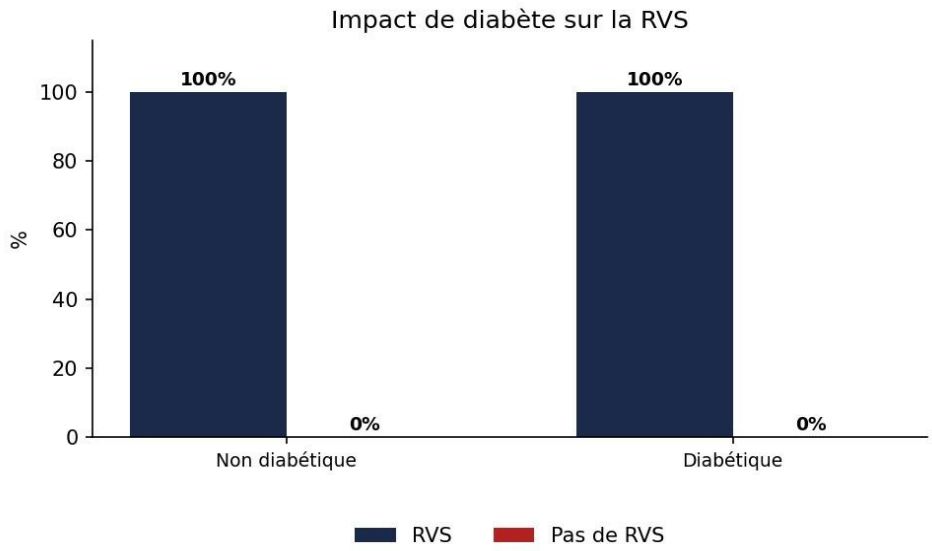



**Figure 57 : Impact du diabète sur la RVS**

### RVS et cirrhose :

**Tableau 36 : Impact de la cirrhose sur la RVS**

| | Non cirrhotique | Cirrhotique (F4) |
|---|---|---|
| **RVS** | **31/31 (100%)** | **5/5 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les patients cirrhotiques et chez les patients non cirrhotiques. La cirrhose n'avait pas d'impact sur la RVS dans cette cohorte.

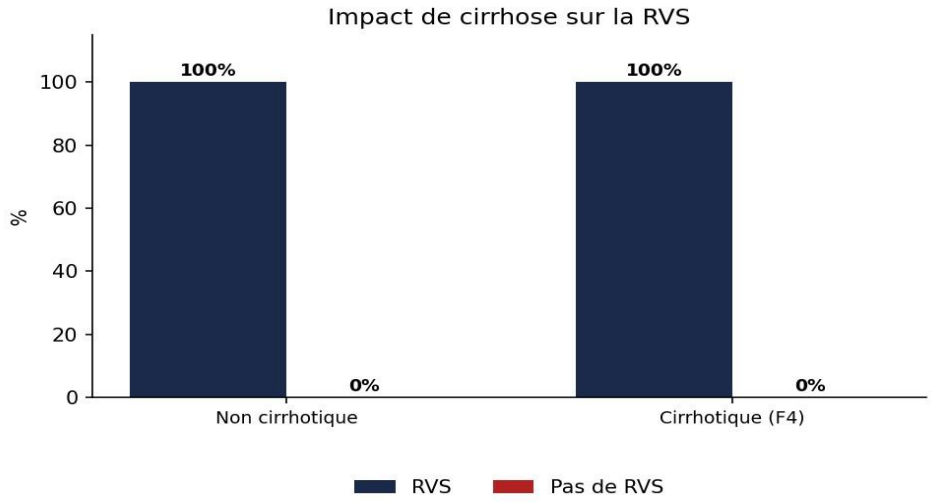



**Figure 58 : Impact de la cirrhose sur la RVS**

## RVS et ALAT :

**Tableau 37 : Impact des ALAT sur la RVS**

| | ALAT ≤ LSN | ALAT > LSN |
|---|---|---|
| **RVS** | **22/22 (100%)** | **14/14 (100%)** |

La RVS était de 100% quelque soit le taux des ALAT.

Le taux des ALAT n'avait pas d'impact sur la RVS chez nos patients.

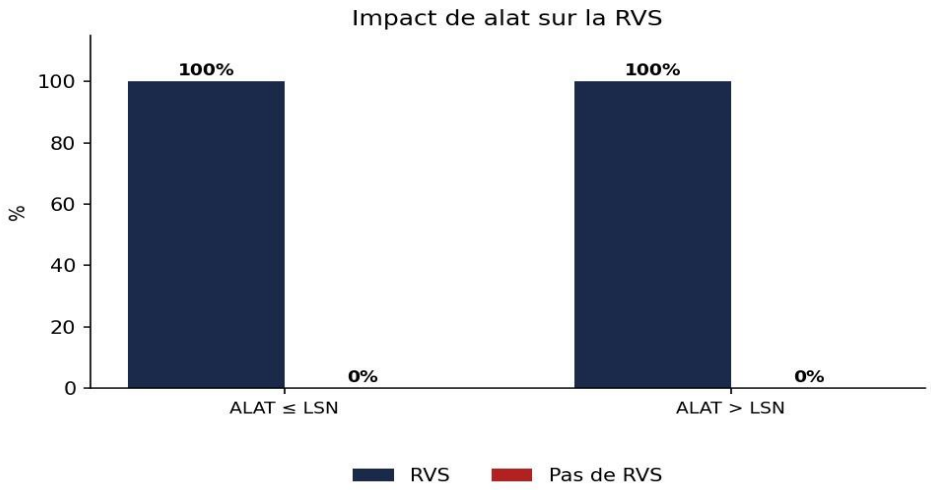



**Figure 59 : Impact des ALAT sur la RVS**

### RVS et bilirubine totale :

**Tableau 38 : Impact de la bilirubine totale sur la RVS**

| | Bilirubine totale normale | Bilirubine totale élevée |
|---|---|---|
| **RVS** | **31/31 (100%)** | **5/5 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les patients ayant un taux de bilirubine totale normale ou élevée (5/5). (31/31) .

La bilirubine totale n'avait pas d'impact sur la RVS dans cette cohorte.

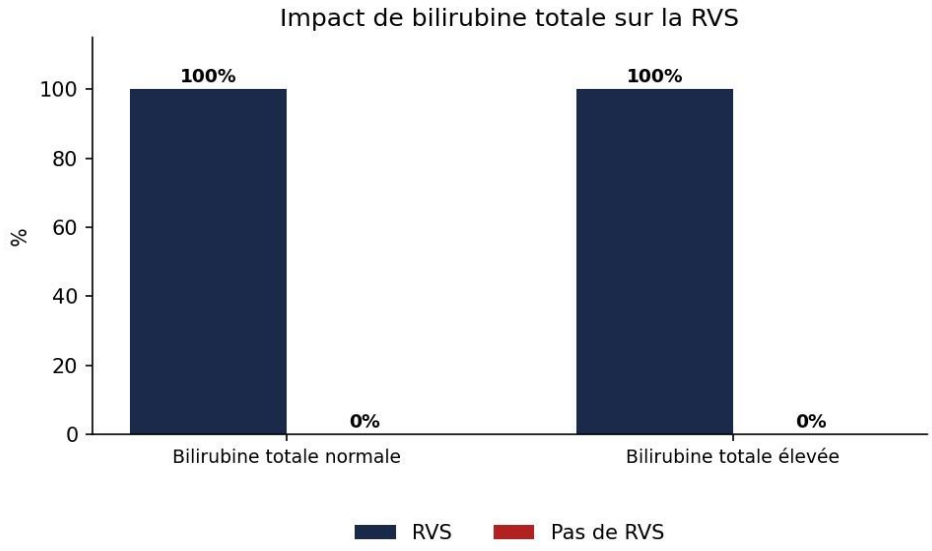



**Figure 60 : Impact de la bilirubine totale sur la RVS**

### RVS et GGT :

**Tableau 39 : Impact des GGT sur la RVS**

| | GGT normale | GGT élevée |
|---|---|---|
| **RVS** | **22/22 (100%)** | **14/14 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les patients avec GGT normale (22/22) ainsi que chez ceux avec GGT élevée (14/14).

Le taux des GGT n'avait pas d'impact sur la RVS dans cette cohorte.

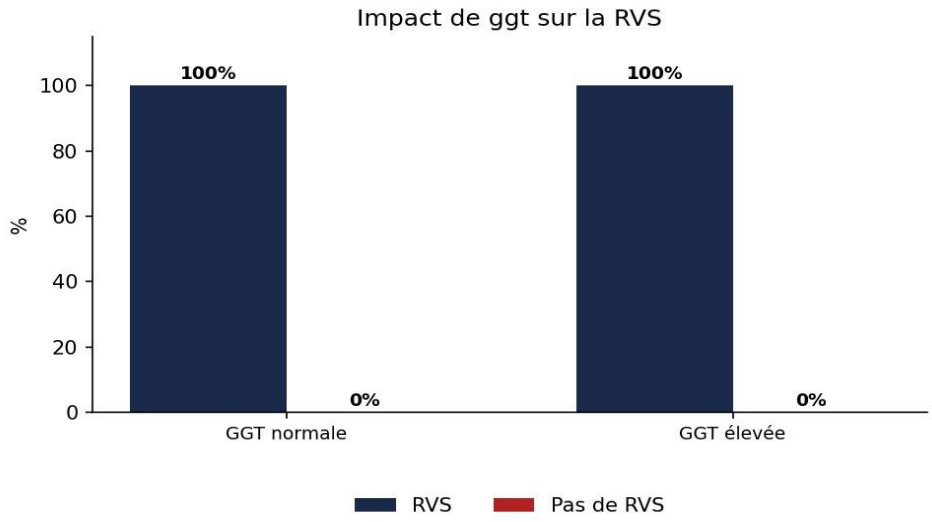



**Figure 61 : Impact des GGT sur la RVS**

### RVS et PAL :

**Tableau 40 : Impact des PAL sur la RVS**

| | PAL normale | PAL élevée |
|---|---|---|
| **RVS** | **24/24 (100%)** | **12/12 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les patients avec des PAL normales (24/24) ou élevées (12/12).

Les PAL n'avaient pas d'impact sur la RVS dans cette cohorte.

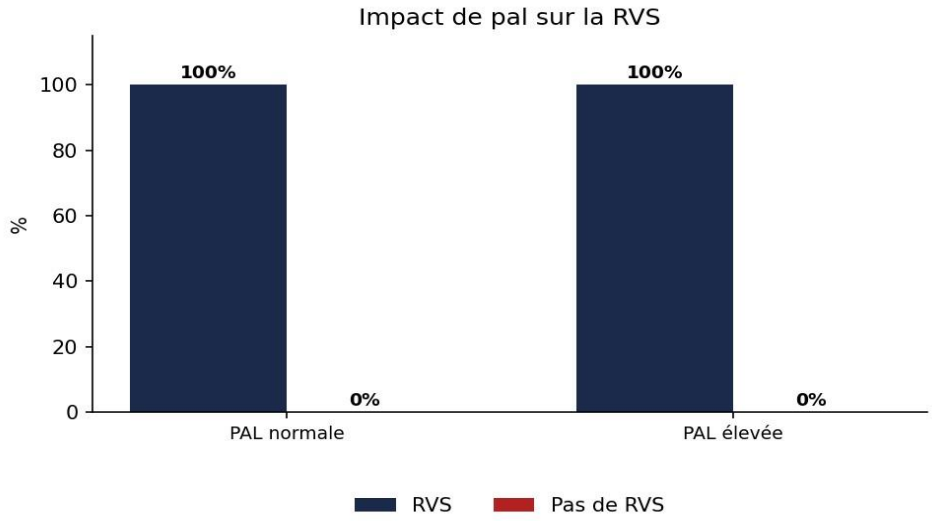



**Figure 62 : Impact des PAL sur la RVS**

## RVS et albumine :

**Tableau 41 : Impact de l'albumine sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV**

| | Albumine normale | Albumine basse |
|---|---|---|
| **RVS** | **34/34 (100%)** | **2/2 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les patients avec albumine normale (34/34) ainsi que chez ceux avec albumine basse (2/2).

L'Albumine n'avait pas d'impact sur la RVS dans cette cohorte.

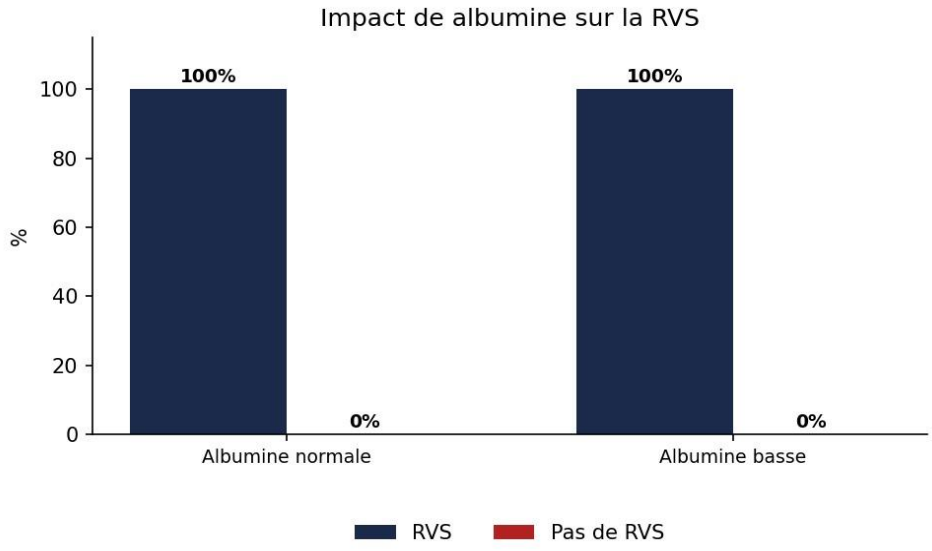



**Figure 63 : Impact de l'albumine sur la RVS**

**SOF-DCV**

## RVS et taux de prothrombine :

**Tableau 42 : Impact du taux de prothrombine sur la RVS**

| | TP normal | TP bas |
|---|---|---|
| **RVS** | **35/35 (100%)** | **1/1 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les patients avec TP normal (35/35) ainsi que chez ceux avec TP bas (1/1).

Le taux de prothrombine n'avait pas d'impact sur la RVS dans cette cohorte.

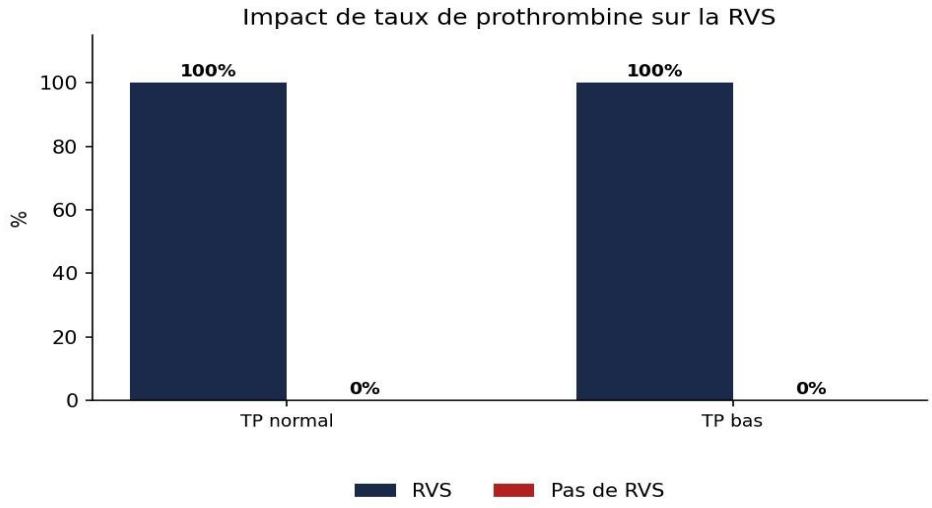



**Figure 64 : Impact du taux de prothrombine sur la RVS**

## RVS et créatinine :

**Tableau 43 : Impact de la créatinine sur la RVS**

| | Créatinine normale | Créatinine perturbée |
|---|---|---|
| **RVS** | **21/21 (100%)** | **15/15 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les patients avec une créatinémie normale (21/21) ou perturbée (15/15).

La créatininémie n'avait pas d'impact sur la RVS dans cette cohorte.

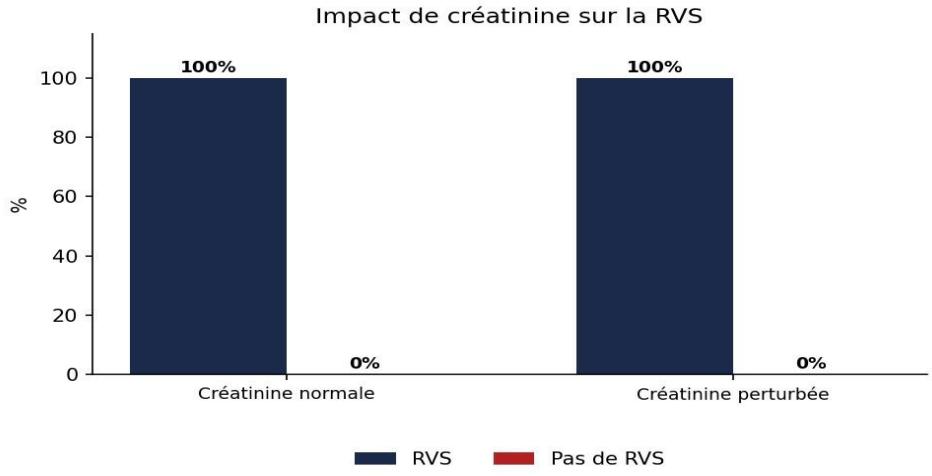



**Figure 65 : Impact de la créatinine sur la RVS**

## RVS et plaquettes :

**Tableau 44 : Impact des plaquettes sur la RVS**

| | Plaquettes normales | Plaquettes anormales |
|---|---|---|
| **RVS** | **33/33 (100%)** | **3/3 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les patients avec plaquettes normales (33/33) ainsi que chez ceux ayant une thrombopénie (3/3).

Les plaquettes n' avait  pas d'impact sur la RVS dans cette cohorte.

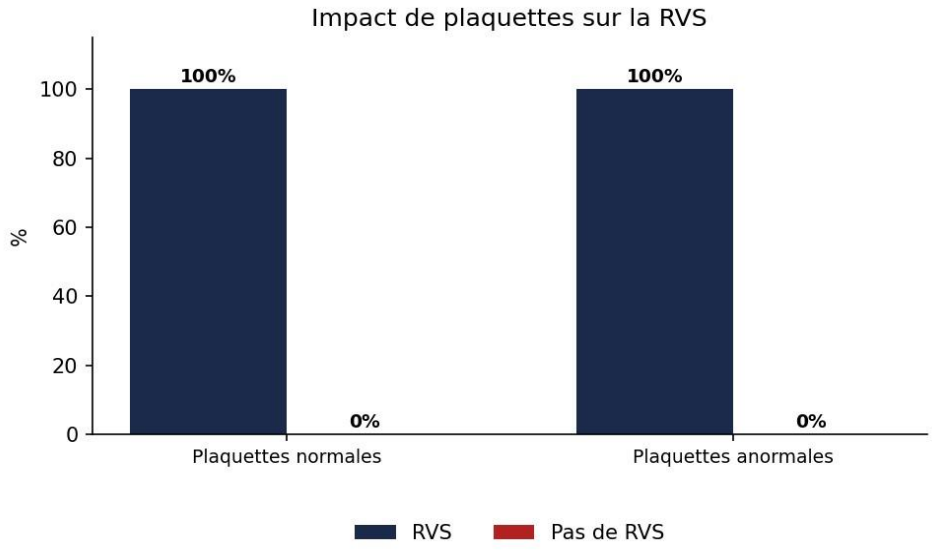



**Figure 66 : Impact des plaquettes sur la RVS**

## RVS et hémoglobine :

**Tableau 45 : Impact de l'hémoglobine sur la RVS**

| | Pas d'anémie | Anémie |
|---|---|---|
| **RVS** | **15/15 (100%)** | **21/21 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les patients présentant une anémie (21/21) ou ayant un taux d'hémoglobine normal (15/15).

L'hémoglobine n'avait pas d'impact sur la RVS dans cette cohorte.

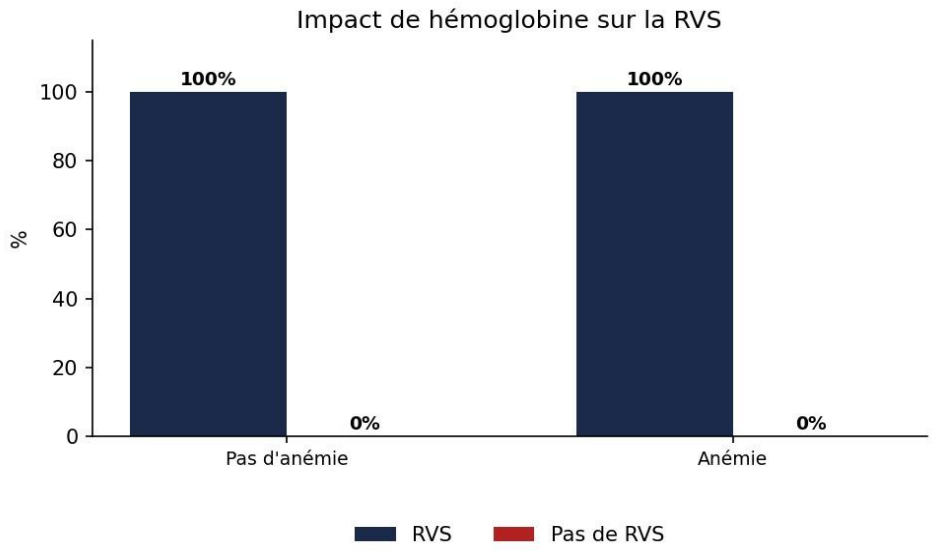



**Figure 67 : Impact de l'hémoglobine sur la RVS.**

### RVS et globules blancs :

**Tableau 46 : Impact de globules blancs sur la RVS chez les patients traités par SOF-DCV**

| | Normocytose | Hyperleucocytose |
|---|---|---|
| **RVS** | **31/31 (100%)** | **5/5 (100%)** |

La RVS était de 100% chez les patients avec normocytose (31/31) ainsi que chez ceux avec hyperleucocytose (5/5).

Le taux des globules blancs n'avait pas d'impact sur la RVS dans cette cohorte.

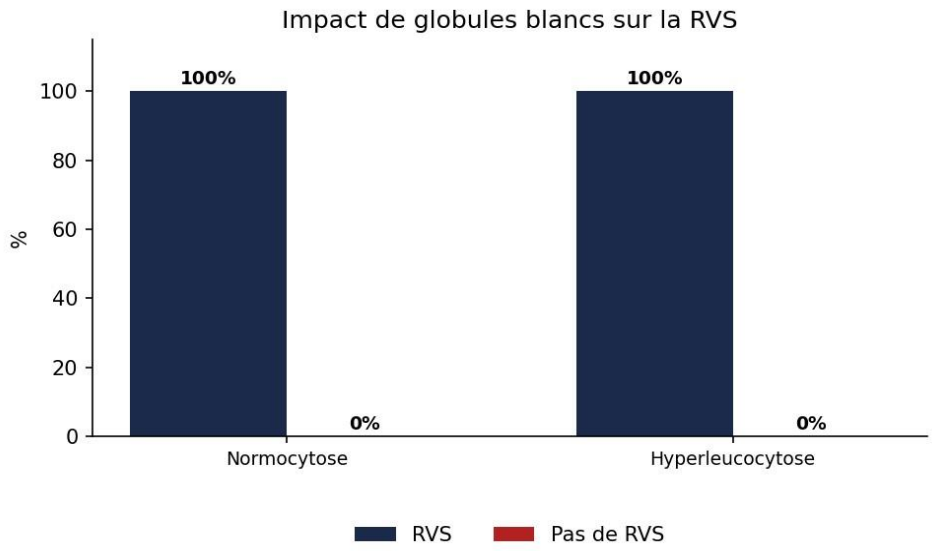



**Figure 68 : Impact des globules blancs sur la RVS**

**Synthèse :**

Au total, la réponse virologique par l'association Sofosbuvir-Daclatasvir était excellente avec un taux de RVS à 100%. Aux vues de ces résultats, les tests statistiques n'étaient pas contributifs et il n'a pas été possible de déterminer des facteurs prédictifs de bonne ou de mauvaise réponse au traitement.

**Effets indésirables (EI) :**

Dans le groupe des patients traités par SOF-DCV 36, aucun effet indésirable n'a été enregistré au cours du traitement.

La tolérance du Sofosbuvir et du Daclatasvir était donc excellente dans cette cohorte, et aucun arrêt de traitement à cause d'effets secondaires n'a été enregistré.

**Arrêt prématuré du traitement et observance :**

Aucun arrêt prématuré du traitement n'a été enregistré dans Notre cohorte

L'observance était de 100% 36 sans aucun oubli thérapeutique enregistré.

**Complications à moyen terme et survie des patients :**

Dans le groupe traité par SOF-DCV, le suivi des patients cirrhotiques n'a révélé aucun cas de CHC ou autre complication liée à la cirrhose

Aucun décès n'a été enregistré dans cette cohorte.

# DISCUSSION

Notre étude a porté sur une cohorte de 36 patients atteints d'hépatite C chronique, traités par l'association sofosbuvir-daclatasvir (SOF-DCV). Les résultats obtenus, portant sur le profil sociodémographique, les comorbidités, les paramètres clinques et biologiques, ainsi que la réponse au traitement et la tolérance seront discutés ci-après et confrontés aux données rapportées dans la littérature internationale et nationale.

L'hépatite C chronique demeure, à l'échelle mondiale, une cause majeure de morbidité hépatique, exposant les patients non traités à un risque cumulatif de fibrose progressive, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. L'avènement des antiviraux à action directe a profondément modifié le pronostic de cette maladie au cours de la dernière décennie. Plusieurs associations thérapeutiques ont été développées, dont l'association sofosbuvir-daclatasvir qui constitue l'un des schémas les plus largement utilisés dans les pays à ressources limitées en raison de son coût réduit, de son profil de tolérance favorable et de son caractère pangynotypique. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité thérapeutique des AAD et leur tolérance chez une cohorte de patients traités et suivie dans notre structure, avant d'en discuter la cohérence avec les données publiées dans la littérature nationale et internationale.

### 1. Caractéristiques sociodémographiques

L'âge moyen de notre population était de 54,75 ans (écart type 16,99 ans ; extrêmes 25-82 ans), avec une nette prédominance des patients âgés de plus de 50 ans (63,89 %) et une répartition relativement homogène entre les tranches d'âge : [51-60 ans] (19,44 %), [61-70 ans] (22,22 %) et [>71 ans] (22,22 %) de l'effectif. Cette moyenne d'âge est comparable à celle rapportée par Merat et al. dans une large cohorte multicentrique iranienne de 1361 patients traités par une bithérapie générique sofosbuvir-daclatasvir, où l'âge moyen des patients traités se situait dans la même tranche d'âge que celle de notre cohorte (90). De même, la cohorte égyptienne rapportée par Omar et al., portant sur plus de 18 000 patients traités par daclatasvir et sofosbuvir en conditions réelles, retrouvait une distribution d'âge très proche de la nôtre. L'hépatite C touche préférentiellement une population d'âge moyen à avancé dans les pays à forte endémicité (91).

Cette concordance d'âge entre notre série et les grandes cohortes de vie réelle du bassin méditerranéen et du Moyen-Orient s'explique vraisemblablement par un mode de contamination historique commun, dominé par les actes de soins invasifs réalisés avant la généralisation du dépistage systématique du virus dans le sang et contamination des dispositifs médicaux,dont les conséquences cliniques ne se manifestent souvent qu'après plusieurs décennies d'évolution silencieuse de la maladie.

La légère prédominance masculine observée dans notre série (52,8 % d'hommes contre 47,2 % de femmes, sex-ratio H/F = 1,12) est également concordante avec les données de la littérature. Welzel et al., dans une cohorte allemande en vie réelle regroupant des patients porteurs d'une hépatite C évoluée, rapportaient une répartition par sexe globalement équilibrée avec une tendance masculine discrète parmi les patients traités par schémas à base de sofosbuvir (92). Cette prédominance masculine, retrouvée de façon quasi constante dans les cohortes d'hépatite C chronique à travers le monde, pourrait s'expliquer par une exposition plus fréquente des hommes aux principaux facteurs de risque de transmission parentérale, notamment les interventions chirurgicales et les gestes invasifs réalisés en dehors du circuit de soins hautement sécurisé.

## 2. Comorbidités et facteurs de risque de transmission

Dans notre série, 38,9 % des patients présentaient au moins une comorbidité, dominée par le diabète (27,8 %), suivi par l'hypertension artérielle et les dysthyroïdies. Cette fréquence relativement élevée du diabète chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C rejoint les données classiquement rapportées dans la littérature. Le VHC étant reconnu comme un facteur favorisant l'insulinorésistance et le diabète de type 2 par un effet direct sur le métabolisme hépatocytaire du glucose et par l'induction d'un état inflammatoire systémique chronique. Cette association bidirectionnelle entre l’hépatite C et le diabète, soulignée dans plusieurs cohortes de vie réelle telles que celle de Ji et al (93). portant sur des patients chinois prétraités, y compris cirrhotiques, justifie une prise en charge multidisciplinaire attentive aux comorbidités métaboliques avant l'instauration du traitement antiviral, tant en raison du risque accru de progression de la fibrose que du risque d'interactions médicamenteuses.

Sur le plan des facteurs de risque de transmission, les soins dentaires (50,0 %) et les interventions chirurgicales (22,2 %) constituaient les principales voies d'exposition retrouvées

dans notre cohorte, suivis par la hidjama (11,1 %) et la transfusion sanguine (8,3 %), tandis que l'usage de drogues intraveineuses, le tatouage et le partage de matériel d'injection d'insuline restaient anecdotiques (moins de 5 % chacun), et qu'aucun cas de contamination par piercing ou par rapport sexuel non protégé n'a été identifié. Cette prédominance des actes de soins invasifs comme mode de contamination, plutôt que la toxicomanie intraveineuse ou les pratiques à risque sexuel largement documentées dans les cohortes occidentales, constitue un profil épidémiologique classiquement décrit dans les pays d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, où la transmission nosocomiale et parachirurgicale demeure historiquement une voie de contamination majeure, en lien avec des pratiques de soins antérieures à la généralisation du matériel à usage unique et du dépistage systématique des produits sanguins.

### 3. Habitudes toxiques et circonstances de découverte

La grande majorité de nos patients (88,9 %) ne rapportait aucune habitude toxique particulière, le tabagisme restant l'habitude la plus fréquemment retrouvée (8,3 %), loin devant la consommation d'alcool (5,6 %) et le cannabis (2,8 %). Cette faible prévalence des toxiques associés contraste avec certaines cohortes occidentales où l'intrication entre toxicomanie, alcoolisme chronique et hépatite C constitue un facteur confondant majeur dans l'évaluation de la fibrose hépatique ; son absence relative dans notre série simplifie l'interprétation causale de la fibrose observée, celle-ci étant alors principalement imputable à l'infection virale chronique elle-même ou au syndrome métabolique.

Concernant les circonstances de découverte, la majorité des cas (63,9 %) a été diagnostiquée à l'occasion d'un bilan d'exploration d'une asthénie, tandis que 30,6 % des patients ont été ~~dépistés~~ découvert fortuitement lors d'un bilan préopératoire, ce qui souligne le caractère souvent pauci-symptomatique, voire asymptomatique, de l'hépatite C chronique à un stade précoce ou modéré de la maladie. Ce mode de découverte, essentiellement clinique ou fortuit plutôt que dans le cadre d'un dépistage systématique ciblé, plaide en faveur d'un renforcement des politiques de dépistage de l'hépatite C, en particulier chez les sujets ayant des antécédents de gestes invasifs, conformément aux recommandations internationales de dépistage élargi.

### 4. Interactions médicamenteuses

Dans notre cohorte, 44,4 % des patients (n=16) présentaient au moins une comédication associée, principalement en rapport avec la prise en charge de l'hypertension artérielle, du diabète de type 2 et des dysthyroïdies, tandis que
55,6 % des patients (n=20) ne recevaient aucun traitement concomitant durant la période thérapeutique. Cette proportion de co-médication, bien que non négligeable, reste inférieure à celle rapportée dans certaines cohortes de patients hémodialysés, une population particulièrement exposée à la polymédication et aux interactions pharmacocinétiques complexes avec les antiviraux à action directe, comme le soulignent Desnoyer et al. dans leur étude portant sur la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité d'un schéma à base de sofosbuvir à dose pleine chez l'hémodialysé chronique (94), ainsi que Gohel et Borasadia dans une étude monocentrique consacrée au traitement de l'hépatite C chez des patients en hémodialyse d'entretien (95).

La vigilance imposée par la présence de comorbidités métaboliques et endocriniennes dans notre série, bien que moins contraignante que dans une population dialysée, demeure indispensable : les interactions pharmacocinétiques entre le daclatasvir, substrat et inhibiteur modéré du cytochrome P450 3A4 et de la glycoprotéine P, et certains inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques prescrits pour l'hypertension artérielle ou les dysthyroïdies, peuvent compromettre l'exposition plasmatique de l'antiviral et, par conséquent, l'efficacité virologique du traitement. Cette exigence de surveillance rejoint les recommandations formulées dans les grandes cohortes de vie réelle, où l'analyse systématique des comédications avant l'instauration du traitement antiviral est présentée comme une étape incontournable de la sécurisation thérapeutique.

### 5. Profil biologique hépatique

Le bilan hépatique de notre cohorte était globalement rassurant. Le taux d'ALAT était normal ou modérément élevé (inférieur à 90 UI/L) chez 97,2 % des patients, la bilirubine totale était normale chez 88,9 % d'entre eux, et l'albuminémie était normale chez 94,4 % des patients. Le taux de prothrombine était conservé chez 97,2 % de la population étudiée. Ce profil biologique peu perturbé, malgré une infection chronique évoluant probablement depuis plusieurs années chez une partie de nos patients, est concordant avec la présentation habituellement pauci-symptomatique de l'hépatite C chronique sur le plan biologique, où

l'atteinte hépatocellulaire reste souvent modérée jusqu'à un stade avancé de fibrose. Ce constat est rapporté dans plusieurs cohortes de vie réelle, notamment celle de Shiha et al. portant sur des patients égyptiens infectés par le génotype 4 du virus, chez qui la fonction hépatique de base demeurait globalement préservée avant traitement dans la majorité des cas (96).

La gamma-glutamyl transférase (GGT) et la phosphatase alcaline (PAL) étaient en revanche élevées chez respectivement 38,9 % et 33,3 % de nos patients, traduisant une cholestase biologique infra-clinique plus fréquente que l'atteinte de la fonction de synthèse hépatique proprement dite. Cette dissociation entre cytolyse modérée, cholestase plus fréquente et fonction de synthèse préservée est un profil biologique classiquement observé au cours de l'hépatite C chronique, la cholestase pouvant traduire, outre l'atteinte hépatocytaire elle même, l'existence de comorbidités métaboliques associées telles que le diabète ou une stéatose hépatique surajoutée, particulièrement fréquente chez les patients infectés par certains génotypes viraux.

Sur le plan de la numération formule sanguine, une anémie était présente chez 55,6 % des patients, avec une nette prédominance masculine parmi les sujets anémiques (70,0 %), tandis qu'une thrombopénie n'était retrouvée que chez 5,6 % de l'effectif. La fréquence de l'anémie dans notre série, supérieure à celle habituellement rapportée dans la population générale, pourrait s'expliquer en partie par l'âge avancé de nos patients et la fréquence des comorbidités associées, plutôt que par un hypersplénisme lié à une hypertension portale, celui-ci ne concernant qu'une minorité de patients au regard de la faible prévalence de la thrombopénie dans notre cohorte.

## 6. Charge virale initiale

L'analyse de la charge virale initiale, disponible pour l'ensemble des 36 patients de la cohorte, retrouvait une répartition proche de l'équilibre autour du seuil de 600 000 copies/mL (52,8 % des patients présentant une charge virale égale ou supérieure à ce seuil), tandis que 91,7 % des patients restaient en deçà du seuil de 6 000 000 copies/mL, témoignant d'une virémie basale globalement modérée à élevée mais rarement extrême. Ces données, bien que ne faisant pas l'objet d'une analyse comparative directe dans les références consultées, sont cohérentes avec le profil virologique habituellement rapporté dans les cohortes de patients naïfs de traitement,

la charge virale basale n'étant classiquement pas corrélée de façon étroite au degré de fibrose hépatique, mais pouvant néanmoins influencer, dans certains schémas thérapeutiques, la durée du traitement recommandée.

## 7. Fibrose hépatique et scores non invasifs (FIB-4 et APRI)

L'évaluation du degré de fibrose hépatique dans notre série a révélé une prédominance du stade F2 (50,0 %), suivi par les stades F3 (19,4 %) et F0-F1 (16,7 %), et une minorité de patients cirrhotiques au stade F4 (13,9 %). Ce profil, marqué par une fibrose déjà significative chez plus de 80 % des patients (stades F2 à F4), souligne l'importance d'un dépistage précoce de l'hépatite C, le retard diagnostique demeurant un facteur majeur de progression vers des stades de fibrose avancée. Ce constat rejoint les préoccupations exprimées par Sadeghi et al. dans leur travail portant sur l'évolution de la fibrose hépatique après un traitement antiviral réussi, où les auteurs soulignent que si la régression de la fibrose est possible après éradication virale, elle demeure incomplète chez les patients ayant atteint un stade avancé avant traitement, ce qui renforce l'intérêt d'une prise en charge précoce plutôt que d'une simple normalisation biologique tardive.

Les scores non invasifs calculés dans notre cohorte, à savoir le FIB-4 (moyenne

1,42 ± 1,08 ; IC95 % : 1,06-1,79 ; extrêmes 0,22-4,74) et l'APRI (moyenne 0,38

± 0,30 ; IC95 % : 0,28-0,48 ; extrêmes 0,06-1,80), confirment ce profil de fibrose globalement modérée à significative, la majorité des valeurs se situant sous les seuils prédictifs de fibrose avancée, avec toutefois une minorité de patients (environ 11 % selon le FIB-4) présentant des scores évocateurs de fibrose sévère ou de cirrhose. Ces scores, bien que ne pouvant se substituer à l'élastométrie ou à la biopsie hépatique pour la stadification précise, demeurent des outils de dépistage simples, peu coûteux et largement validés dans la littérature pour l'identification des patients à risque de fibrose significative, en particulier dans les contextes à ressources limitées où l'accès au Fibroscan reste inégal. La corrélation modérée à forte observée entre les deux scores dans notre série conforte leur utilisation complémentaire plutôt qu'isolée, chacun présentant des sensibilités différentes selon l'âge et le profil biologique du patient.

## 8. Fonction hépatique : score de Child-Pugh

Sur le plan de la fonction hépatique l'intégralité de nos patients (100 %, 36/36) a été classée Child-Pugh A, traduisant une fonction hépatocellulaire globalement préservée en dépit de la présence de cas de fibrose avancée et de cirrhose. Ce résultat, bien qu'a priori favorable, doit être interprété avec prudence : il reflète probablement le caractère compensé de la cirrhose chez nos patients cirrhotiques plutôt qu'une réelle absence d'atteinte fonctionnelle, un score de Child-Pugh normal n'excluant pas une fibrose sévère sous-jacente, comme le montre d'ailleurs la discordance observée dans notre série entre le stade de fibrose F3-F4 chez près d'un tiers des patients et la fonction hépatique préservée chez la quasi-totalité d'entre eux. Ce caractère compensé de la maladie hépatique avancée, fréquemment rapporté dans les cohortes de patients candidats au traitement antiviral, justifie que l'indication thérapeutique ne repose pas uniquement sur le score de Child-Pugh, mais soit systématiquement complétée par une évaluation morphologique et par les scores de fibrose non invasifs.

## 9. Alpha-fœtoprotéine et dépistage du carcinome hépatocellulaire

Le dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP), réalisé chez les patients cirrhotiques et ceux au stade de fibrose sévère F3 de notre cohorte, retrouvait un taux normal chez la majorité d'entre eux (60,0 % des cirrhotiques et 85,7 % des patients F3), avec toutefois une élévation chez 40,0 % des patients cirrhotiques. Ce constat rejoint les données de la littérature indiquant que la sensibilité de l'AFP comme marqueur isolé de surveillance du carcinome hépatocellulaire (CHC) reste limitée, un taux normal ne permettant pas d'exclure formellement une transformation néoplasique débutante, tandis qu'une élévation, notamment lorsqu'elle est modérée, peut également correspondre à une simple activité de régénération hépatocytaire sans traduire nécessairement un processus tumoral. Ce constat justifie le recours systématique à une imagerie complémentaire de dépistage chez les patients cirrhotiques, comme le rappellent Ridziauskas et al. (97) dans leur évaluation du risque de carcinome hépatocellulaire et de la régression de la rigidité hépatique après traitement par antiviraux à action directe, où les auteurs insistent sur la nécessité d'un suivi combiné, biologique et échographique, y compris après l'obtention d'une réponse virologique soutenue

.

## 10. Exploration morphologique et endoscopique

L'échographie abdomino-pelvienne, réalisée chez l'ensemble des patients, était sans particularité chez 69,4 % d'entre eux, les anomalies les plus fréquemment retrouvées parmi les 30,6 % restants étant l'hépatopathie chronique, l'hépatomégalie et la splénomégalie. Ces anomalies morphologiques, bien que présentes chez une minorité de patients, sont cohérentes avec le degré de fibrose avancée observé chez près d'un tiers de la cohorte, la splénomégalie en particulier pouvant traduire un début d'hypertension portale chez les patients aux stades F3-F4.

La fibroscopie œso-gastro-duodénale, réalisée de façon ciblée, était normale chez 91,7 % des patients explorés ; les rares anomalies retrouvées (varices œsophagiennes de grade 2 à 3, gastrite associée à une infection à Helicobacter pylori) concernaient exclusivement des patients au stade de fibrose avancée, ce qui souligne la pertinence de cibler ce type d'exploration chez les patients cirrhotiques ou au stade F3, plutôt que de la généraliser à l'ensemble de la cohorte, conformément à une démarche diagnostique raisonnée et proportionnée au risque individuel de complications de l'hypertension portale.

## 11. Bilan cardiaque et tolérance globale du traitement

L'évaluation cardiovasculaire systématique réalisée avant l'inclusion

(électrocardiogramme et échocardiographie) n'a révélé aucune contre-indication à l'initiation du traitement, notamment concernant l'intervalle QT, et aucun incident cardiovasculaire n'a été rapporté au cours du suivi thérapeutique. Cette absence d'événement indésirable cardiovasculaire, bien que non spécifiquement documentée dans les références consultées portant davantage sur l'efficacité virologique que sur la tolérance cardiaque, conforte le profil de sécurité globalement favorable de l'association sofosbuvir-daclatasvir, déjà largement rapporté dans les grandes cohortes de vie réelle telles que celles de Merat et al. et d'Omar et al., où les événements indésirables graves imputables au traitement restaient exceptionnels (90,91).

## 12. Tolérance du traitement et effets indésirables

L'association sofosbuvir-daclatasvir s'est révélée parfaitement sûre et bien tolérée dans notre cohorte de 36 patients : aucun effet indésirable, quel qu'en soit le grade, n'a été enregistré au cours du traitement. Ce constat, exceptionnel au regard de la littérature, dépasse même les taux de bonne tolérance déjà élevés rapportés dans les grandes cohortes de vie réelle, où la proportion de patients sans aucun effet indésirable variait généralement entre 45 et 97 % selon les séries, avec une prédominance constante d'effets mineurs tels que l'asthénie, les céphalées et les nausées, sans qu'aucun effet indésirable sévère directement imputable au traitement n'ait été rapporté dans la majorité de ces cohortes.

Cette excellente tolérance corrobore les données disponibles chez les sousgroupes de patients les plus vulnérables, notamment les patients hémodialysés, chez qui la bonne tolérance du sofosbuvir à dose adaptée a été également rapportée dans la littérature, y compris à dose réduite. Aucun arrêt thérapeutique pour intolérance ou effet indésirable n'a été enregistré dans notre cohorte, ce qui rejoint les données de plusieurs cohortes internationales où l'arrêt prématuré du traitement pour effet indésirable restait un événement rare, de l'ordre de 1 à 5 % selon les séries.

Ces résultats se distinguent favorablement de plusieurs cohortes de référence : dans l'étude iranienne de Merat et al., portant sur 1361 patients traités par une bithérapie générique sofosbuvir-daclatasvir, 97,6 % des patients n'avaient présenté aucun effet indésirable, les 15 décès rapportés dans cette large cohorte n'ayant par ailleurs aucun lien avec le traitement mais avec l'évolution naturelle de la maladie hépatique (90). Dans la cohorte chinoise de Ji et al., portant sur des patients prétraités de génotype 1b, la proportion de patients sans aucun effet indésirable était nettement plus faible, de l'ordre de 45,7 % (93), tandis que Shiha et al., dans leur expérience égyptienne en vie réelle chez des patients de génotype 4, rapportaient également une bonne tolérance, les effets indésirables étant dominés par l'asthénie et les céphalées, sans qu'aucun effet sévère n'ait été enregistré (96). Cette bonne tolérance du sofosbuvir a par ailleurs été confirmée dans des populations plus vulnérables, notamment chez les patients hémodialysés, comme le montrent les travaux de Desnoyer et al. sur la pharmacocinétique et la sécurité d'un schéma à dose pleine chez l'hémodialysé chronique (94),

ainsi que l'étude monocentrique de Gohel et Borasadia consacrée au traitement de l'hépatite C chez des patients en hémodialyse d'entretien (6).

## 13. Réponse virologique et facteurs prédictifs de la RVS

La réponse virologique soutenue (RVS) obtenue dans notre cohorte traitée par sofosbuvir-daclatasvir était de 100 % (36/36), sans aucun échec virologique ni rechute. Ce résultat se situe au niveau le plus élevé de ceux rapportés dans les grandes cohortes internationales de vie réelle, où les taux de RVS variaient généralement entre 83 et 100 % selon le génotype, le statut thérapeutique antérieur, la présence d'une cirrhose et le contexte d'insuffisance rénale, avec des résultats globalement comparables ou légèrement inférieurs aux nôtres dans la plupart des séries publiées, qu'elles concernent des populations générales ou des sous-groupes plus difficiles à traiter tels que les patients cirrhotiques, prétraités ou hémodialysés.

Notre taux de RVS de 100 % se situe au niveau le plus élevé de ceux rapportés dans la littérature. Dans la cohorte iranienne de Merat et al., la RVS en analyse per protocole variait de 99,1 à 100 % selon le génotype chez les patients naïfs et prétraités (90). Dans la cohorte chinoise de Ji et al., la RVS était également de 100 % (46/46) chez des patients cirrhotiques et prétraités de génotype 1b traités par SOF-DCV sans ribavirine pendant 12 semaines (93). Welzel et al., dans leur cohorte allemande de patients porteurs d'une hépatite C évoluée traités pendant 24 semaines, rapportaient des taux de RVS de 97 % chez les cirrhotiques et de 96 % chez les prétraités (92), tandis que Shiha et al. observaient des taux de RVS de 96,5 à 97,4 % chez les patients naïfs sans cirrhose et de 85 à 88,9 % chez les patients cirrhotiques et prétraités traités pendant 24 semaines (96). Nos résultats, obtenus chez une cohorte de patients exclusivement naïfs, se situent donc au niveau supérieur de cette fourchette, voire au-dessus dans le cas des sousgroupes les plus difficiles à traiter rapportés par ces auteurs.

Compte tenu de l'absence totale d'échec virologique dans notre cohorte, il n'a pas été possible d'identifier de facteurs prédictifs de bonne ou de mauvaise réponse au traitement. En effet, l'analyse de l'impact de l'âge, du sexe, du diabète, de la cirrhose, ainsi que des différents paramètres biochimiques initiaux (ALAT, bilirubine totale, GGT, PAL, albumine, taux de prothrombine, créatinine, plaquettes et hémoglobine) n'a montré, chez nos patients, aucune influence significative sur le taux de RVS, celui-ci demeurant à 100 % dans chacun des sous-

groupes étudiés, qu'ils soient perturbés ou non. Cette impossibilité de dégager des facteurs prédictifs en présence d'une RVS de 100 % a également été rapportée dans d'autres cohortes ayant obtenu des taux de guérison proches de l'exhaustivité, où l'absence d'échec thérapeutique rendait statistiquement non contributive toute recherche de facteur associé à la réponse virologique.

## 14. Réponse biochimique et évaluation de la fonction hépatique

La réponse biochimique observée dans notre cohorte était précoce et significative. La proportion de patients présentant un taux d'ALAT élevé est passée de 36,1 % à l'inclusion à 10,5 % à la 24e semaine de traitement, cette évolution étant statistiquement significative (khi2 = 23,22 ; p = 0,0007), avec une normalisation progressive du taux d'ALAT dès les premières semaines de traitement. Une amélioration significative a également été observée pour la GGT, dont la proportion de valeurs élevées est passée de 47,2 % à 15,8 % au cours du suivi (khi2 = 13,73 ; p = 0,0327), traduisant une régression de la cholestase biologique sous traitement antiviral. En revanche, l'évolution des PAL, de la bilirubine totale et de l'albuminémie n'a pas atteint le seuil de signification statistique, ces paramètres étant déjà peu perturbés à l'inclusion chez la majorité des patients.

Sur le plan de la fonction hépatique de synthèse, l'intégralité de nos patients (100 %, 36/36) restait classée Child-Pugh A, sans aggravation constatée en cours de traitement, ce qui confirme le caractère compensé de l'atteinte hépatique dans notre cohorte et rejoint la réponse biochimique globalement favorable observée sous association sofosbuvir-daclatasvir.

## 15. Réponse histologique

L'évaluation du degré de fibrose hépatique par les scores non invasifs FIB-4 et

APRI n'a été réalisée, dans notre cohorte, qu'au moment du bilan préthérapeutique, avec des valeurs moyennes respectives de 1,39 (± 1,07) et de 0,37 (± 0,30). En l'absence de mesure de ces scores en fin de traitement, il n'a pas été possible d'évaluer, dans notre étude, la réponse histologique proprement dite ni la régression de la fibrose hépatique après l'obtention de la réponse virologique soutenue. Cette limite méthodologique invite à un suivi prolongé et à la réalisation systématique de ces scores non invasifs en fin de traitement dans les cohortes

futures, la littérature internationale rapportant par ailleurs une amélioration significative de ces scores après l'éradication virale chez la plupart des patients traités par antiviraux à action directe.

## 16. Complications à moyen terme et survie des patients

Le suivi de notre cohorte, incluant les patients cirrhotiques, n'a révélé aucun cas de carcinome hépatocellulaire ni aucune autre complication liée à la cirrhose. Aucun décès n'a été enregistré, soit un taux de survie de 100 %. Ce résultat est favorable par rapport à celui rapporté dans certaines cohortes plus larges où, malgré une excellente réponse virologique, quelques décès ou complications à moyen terme, généralement sans lien direct avec le traitement antiviral lui même, ont pu être observés, rappelant la nécessité d'un suivi prolongé après l'obtention de la RVS, notamment chez les patients ayant un stade de fibrose avancée avant traitement. Ce résultat est également favorable par rapport à celui rapporté par Merat et al., où 15 décès avaient été enregistrés parmi les 1361 patients de la cohorte, sans qu'aucun ne soit rattaché au traitement antiviral lui-même , mais plutôt à l'évolution naturelle de la maladie hépatique sous-jacente
(90).

# CONCLUSION

L'hépatite virale C demeure, à l'échelle mondiale, un problème majeur de santé publique en raison de sa prévalence élevée, de son évolution volontiers silencieuse vers la fibrose et la cirrhose, et du risque de complications sévères telles que le carcinome hépatocellulaire. Longtemps limitée par l'efficacité restreinte et la mauvaise tolérance des associations à base d'interféron, la prise en charge thérapeutique de cette infection a connu une véritable révolution au cours de la dernière décennie avec l'avènement des antiviraux à action directe (AAD). En ciblant spécifiquement les protéines virales NS3/4A, NS5A et NS5B impliquées dans la réplication du VHC, ces molécules ont permis d'atteindre des taux de guérison virologique dépassant désormais 95 %, au prix de schémas thérapeutiques courts, entièrement oraux et remarquablement bien tolérés. C'est dans ce contexte que s'inscrit le présent travail, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité, appréciée par la réponse virologique soutenue (RVS), et la tolérance des antiviraux à action directe chez des patients atteints d'hépatite C chronique suivis au service des Maladies Infectieuses du CHU Dorban d'Annaba. Les objectifs secondaires visaient à décrire le profil sociodémographique et clinique de cette population, à identifier les schémas thérapeutiques utilisés et à vérifier leur conformité aux recommandations internationales et nationales, ainsi qu'à rechercher d'éventuels facteurs cliniques ou biologiques susceptibles d'influencer la réponse au traitement. Cette démarche s'inscrivait dans une perspective d'évaluation en vraie vie, à l'échelle nationale, de l'efficacité et de la tolérance des antiviraux directs génériques, domaine encore peu documenté par la littérature algérienne.

Notre étude, menée sur une cohorte de 36 patients naïfs de tout traitement antérieur et traités par l'association sofosbuvir-daclatasvir (SOF-DCV) pendant 12 ou 24 semaines selon le stade de fibrose, a permis de dresser un état des lieux détaillé du profil de cette population. Sur le plan sociodémographique, l'âge moyen des patients était de 54,75 ans, avec une prédominance masculine modérée (sex-ratio H/F de 1,12) et une prépondérance des sujets mariés et professionnellement actifs, un profil globalement comparable à celui rapporté dans les cohortes régionales et nordafricaines. Sur le plan étiologique, les soins dentaires et les interventions chirurgicales sont apparus comme les principaux facteurs de risque de contamination identifiés, devant la hidjama et la transfusion sanguine, ce qui conforte le rôle

prédominant des expositions parentérales non sécurisées dans la transmission du VHC en Algérie. Sur le plan clinique, plus de la moitié des patients étaient strictement asymptomatiques au moment du diagnostic, celui-ci ayant le plus souvent été porté à l'occasion d'un bilan d'exploration d'une asthénie ou d'un bilan préopératoire systématique, confirmant le caractère volontiers pauci- ou asymptomatique de la maladie et la nécessité d'un dépistage proactif plutôt que fondé sur la seule présence de signes d'appel.

L'évaluation initiale du degré de fibrose hépatique par élastographie a révélé qu'un tiers des patients présentait déjà une fibrose avancée ou une cirrhose (stades F3-F4) au moment du diagnostic, ce qui souligne l'enjeu d'une prise en charge précoce afin de limiter la progression vers ces stades évolués et leurs complications. Les scores non invasifs FIB-4 et APRI, globalement cohérents avec les données de l'élastographie, ont confirmé leur intérêt en tant qu'outils d'orientation simples et accessibles en pratique courante, en particulier dans les structures ne disposant pas d'un accès systématique à l'élastographie.

Sur le plan thérapeutique, les résultats obtenus sont particulièrement encourageants et confirment la première hypothèse de notre travail : l'association sofosbuvir-daclatasvir a permis d'obtenir une réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12) de 100 % (36/36), sans aucun échec virologique ni rechute, et ce quel que soit le sous-groupe considéré — âge, sexe, présence d'un diabète, d'une cirrhose, ou perturbation des paramètres biologiques initiaux. Ce taux de guérison se situe au niveau le plus élevé de ceux rapportés dans les grandes cohortes internationales de vie réelle, où les taux de RVS varient généralement entre 83 et 100 % selon le profil des patients traités, et dépasse largement le seuil de 90 % initialement postulé dans nos hypothèses de départ. En raison de l'absence totale d'échec thérapeutique, il n'a cependant pas été possible d'identifier de facteurs cliniques ou biologiques prédictifs de la réponse au traitement, ce qui invalide partiellement, faute de variabilité suffisante, la troisième hypothèse de notre travail sans pour autant la contredire sur le fond. La tolérance du traitement a été tout aussi remarquable : aucun effet indésirable, aucun arrêt prématuré et une observance de 100 % ont été enregistrés tout au long du suivi, confirmant ainsi la quatrième hypothèse de notre étude et le profil de sécurité déjà décrit pour cette association dans la littérature, y compris chez des patients porteurs de comorbidités telles que le diabète ou l'hypertension artérielle, qui représentaient près de 40 % de notre cohorte.

Sur le plan biochimique, une amélioration précoce et statistiquement significative des

transaminases et de la gamma-glutamyl transférase a été observée dès les premières semaines de traitement, traduisant une régression rapide de l'inflammation et de la cholestase hépatiques sous traitement antiviral. Enfin, aucun cas de carcinome hépatocellulaire, de décompensation hépatique ou de décès n'a été rapporté au cours du suivi, y compris chez les patients cirrhotiques, ce qui témoigne de la sécurité globale de la prise en charge assurée au sein de notre structure.

Ces résultats confirment, dans le contexte algérien, l'efficacité et l'excellente tolérance de l'association sofosbuvir-daclatasvir, une option thérapeutique particulièrement adaptée aux pays à ressources limitées en raison de son coût réduit et de sa disponibilité croissante, et globalement conforme aux recommandations internationales (EASL, AASLD/IDSA) et au guide thérapeutique national, confirmant ainsi la deuxième hypothèse de notre travail. Ils rejoignent par ailleurs les objectifs fixés par l'Organisation mondiale de la santé visant l'élimination du VHC comme problème de santé publique à l'horizon 2030, et plaident en faveur d'un renforcement des politiques de dépistage précoce, seul moyen de porter à la connaissance des patients asymptomatiques leur infection et de leur permettre d'accéder à un traitement curatif avant la survenue de complications hépatiques irréversibles.

Notre travail comporte néanmoins certaines limites qu'il convient de souligner avec honnêteté scientifique. Il s'agit d'une étude monocentrique portant sur un effectif relativement restreint de 36 patients, ce qui limite la puissance statistique des analyses de sous-groupes et explique en grande partie l'impossibilité de dégager des facteurs prédictifs de réponse thérapeutique dans un contexte de RVS à 100 %. Par ailleurs, l'absence de réévaluation des scores FIB-4 et APRI en fin de traitement n'a pas permis d'apprécier, dans notre cohorte, la régression de la fibrose hépatique après l'obtention de la RVS, alors que cette régression est pourtant largement rapportée par les études internationales. Enfin, le suivi à moyen et long terme des patients cirrhotiques, notamment concernant le risque résiduel de carcinome hépatocellulaire après guérison virologique, mériterait d'être prolongé au-delà de la période d'observation de notre étude.

Ces réserves méthodologiques ne remettent cependant pas en cause la portée générale de nos résultats. Elles rappellent au contraire l'intérêt des études de vraie vie menées dans les structures de soins de première ligne, seules capables de rendre compte des conditions réelles de prescription, d'observance et de disponibilité des traitements dans un pays à ressources

limitées, par opposition aux essais cliniques contrôlés menés dans des conditions plus standardisées. À ce titre, notre travail s'inscrit dans un mouvement plus large de production de données nationales et régionales sur l'efficacité des antiviraux directs génériques, indispensables pour orienter les politiques de santé publique et pour rassurer, par des preuves locales concrètes, les praticiens et les patients quant à la fiabilité de ces traitements.

Au terme de ce travail, plusieurs perspectives peuvent être formulées. Sur le plan clinique, il paraît souhaitable d'intégrer de façon systématique la réévaluation des scores non invasifs de fibrose en fin de traitement, afin de mieux documenter la régression histologique post-thérapeutique et d'adapter, le cas échéant, les modalités de surveillance ultérieure des patients ayant présenté une fibrose avancée ou une cirrhose. Sur le plan épidémiologique, un élargissement du dépistage du VHC, notamment chez les sujets ayant été exposés à des soins dentaires ou chirurgicaux non sécurisés, permettrait de diagnostiquer plus précocement les patients encore méconnus et d'éviter l'évolution silencieuse vers des stades avancés de la maladie. Sur le plan de la recherche, des études multicentriques, prospectives, portant sur des effectifs plus importants et incluant un suivi prolongé après l'obtention de la RVS, permettraient de consolider ces résultats préliminaires et d'affiner la connaissance du devenir à long terme des patients guéris par les antiviraux à action directe en Algérie.

En définitive, notre expérience au CHU d'Annaba confirme que l'association sofosbuvir-daclatasvir constitue, dans le contexte algérien, un traitement hautement efficace, sûr et bien toléré de l'hépatite C chronique, en cohérence avec les recommandations internationales et nationales actuelles. Ces résultats encourageants renforcent la pertinence des stratégies de dépistage et de traitement universel de l'hépatite C, et confortent l'espoir, partagé par la communauté médicale internationale, d'une élimination effective de cette infection virale d'ici la fin de la présente décennie.

# Liste des références


**(1)** Nobel Prize Organization. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020 Press release.2020.Disponible sur: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/press-release

**(2)** Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clonederived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science.1989;244(4902):359-362.

**(3)** Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Serologic and Virologic Tests and ClinicalDiagnosis of HCV-Related Liver Disease. Int J Med Sci. 2006;3(2):35-40. doi:10.7150/ijms.3.35.

Available from: https://www.medsci.org/v03p0035.htm

**(4)** Rzdęk M, Zarębska-Michaluk D, Invernizzi F, Cilla M, Dobrowolska K, Flisiak R. Decade ofoptimizing therapy with direct-acting antiviral drugs and the changing profile of patients withchronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 2023 ;29(6):949-966. Available from:

https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v29/i6/949.htm

**(5)** World Health Organization. Hepatitis C. Geneva: World Health Organization; 25 July 2025. Available from: https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/hepatitis-c

**(6)** World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. [Cité 4 déc 2025]. Disponible sur: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455

**(7)** Chevaliez S, Pawlotsky J-M. HCV Genome and Life Cycle. In: Tan SL, editor. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology. Norfolk (UK): Horizon Bioscience; 2006. Chapter 1. PMID: 18923627.

**(8)** Moradpour D, Penin F, Rice CM. Hepatitis C virus: replication and assembly. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(6):453-63. Disponible sur: https://www.nature.com/articles/nrmicro1645

**(9)**. Catanese R, Uprichard SL, Stoeck IK, Kalliampakou KI, Owsianka AM, Bombardi M, et al. Ultrastructural analysis of hepatitis C virus particles. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jun 4;110(23):9505-10. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.1307527110

**(10)** Stroffolini T, Stroffolini G. Prevalence and modes of transmission of hepatitis C virus infection: a historical worldwide review. Viruses. 2024;16(7):1115. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11281430/

**(11).** Organisation mondiale de la Santé (OMS). Hépatite C [Internet]. Genève : OMS ; 2025 [cité 2025 oct 30]. Disponible sur : https://www.who.int/fr/newsroom/fact-sheets/detail/hepatitis-c

**(12).** Moradpour D, Müllhaupt B. Hépatite C : épidémiologie, histoire naturelle et diagnostic. Rev Med Suisse. 2015;11(471):471-476.

**(13).** Insee et al. Définition clinique de l'hépatite C aiguë. Paris : INSERM ; 2010.

**(14).** Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite C [Internet]. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2024 [validé le 11 janvier 2024, cité 2025 oct 30]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr

**(15).** Frexinos J et al. Les formes anictériques de l'hépatite virale C. Ann Gastroenterol Hepatol. 1991;27:110-115.

**(16).** Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE). Recommandations sur la prise en charge de l'hépatite C [Internet]. Paris : SNFGE ; 2019 [cité 2025 oct 30]. Disponible sur : https://www.snfge.org/

**(17).** Deuffic S et al. Hépatite C chronique : histoire naturelle et facteurs pronostiques. Gastroenterol Clin Biol. 1999;23:108-114.

**(18).** Djandia I. L'hépatite C : mémoire de fin d'études. Mostaganem : EPH Mère et Enfants ; 2019.

**(19).** Esteban JI et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain.
Lancet. 1991;338:297-299.

**(20).** Blanc JF et al. Carcinome hépatocellulaire : recommandations TNCDAFEF 2025. Thésaurus National de Cancérologie Digestive ; 2025.

**(21).** Cacoub P, Sène D, Saadoun D, Piette J-C, Godeau P. Manifestations extra hépatiques liées à l'infection chronique par le virus de l'hépatite C et leurs traitements. Bull Acad Natl Med. 2006;190(1):19-33. https://www.academiemedecine.fr/manifestations-extra-hepatiques-liees-a-linfection-chronique-par-levirus-de-lhepatite-c-et-leurs-traitements/

**(22).** Grignoli R, Goossens N, Morard I, Negro F. Morbidité et mortalité extrahépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C. Rev Med Suisse. 2014;10(440):1595-1598. https://www.revmed.ch/revue-medicalesuisse/2014/revue-medicale-suisse-440/morbidite-et-mortalite-extra-hepatiquesassociees-a-l-infection-par-le-virus-de-l-hepatite-c

**(23).** Bron G. Association VHC et lymphome prouvée par les chiffres. Rev Med Suisse. 2007;3:119-1758_1.

**(24).** Seirafi M, Negro F. Hépatite C et résistance à l'insuline. Rev Med Suisse. 2008 Sep 3;4(169):1859-1862.

**(25).** Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, Roccatello D, Pozzato G, Nevola R, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus
Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. Viruses. 2021 Nov 9;13(11):2249. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8619859/#sec1viruses-13-02249

**(26).** Badawi A, Di Giuseppe G, Arora P. Cardiovascular disease risk in patients with hepatitis C infection: results from two general population health surveys in Canada and the United States (2007–2017). PLoS One. 2018 Dec 12;13(12):e0208839.

**(27).** Pol R. Virus de l'hépatite C : 25 ans, la fin de l'histoire ? Med Sci (Paris). 2013;29(11):998-1003.

**(28).** Rafa MA. Neuropathie périphérique et hépatite C. Rev Neurol (Paris).
2018 Apr;174(Suppl 1):S162.

**(29).** El Haik H. L'hépatite virale C à l'ère des antiviraux à action directe : expérience du Service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès (à propos de 20 cas). 2020.

**(30).** Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV

Infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

**(31).** American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Infectious Diseases Society of America (IDSA). AASLD-IDSA HCV Guidance:

Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. Alexandria : AASLD; 2024 [cité le 9 nov 2025]. Disponible sur :

https://www.hcvguidelines.org

**(32).** van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients withchronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA.2012;308:2584–293.

**(33).** Nizare L, Lamzouri M, et al. Traitement de l'hépatite C par l'association des antiviraux directs (sofosbuvir–daclatasvir) chez les hémodialysés chroniques : expérience du service de gastro-entérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès (à propos de 12 cas). 2021.

**(34).** Bruggmann P, et al. Combler les lacunes dans les tests de dépistage de l'hépatite. Bull Méd Suisses. 2018;99(30-31):973-5.

**(35).** Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite C [Internet]. Paris : HAS; 2024 [cité le 03 nov 2025]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/

**(36).** Ramers CB, Coffin PO, et al. Simplified HCV testing and treatment: implementation and outcomes. Open Forum Infect Dis. 2025;12(6):ofaf302. Disponible sur : https://academic.oup.com/ofid/article/12/6/ofaf302/8140560

**(37).**Haute Autorité de Santé (HAS). Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte [Internet]. Paris : HAS; 2023 [cité le 03 nov 2025]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911891/

**(38).** Babouri R, Kaddour N. Étude rétrospective d'une maladie épidémiologique : hépatite C dans la région de Guelma (2011-2013). 2013.

**(39).** AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. 2023–2024 [cité le 03 nov 2025]. Disponible sur : https://www.hcvguidelines.org

**(40).** Kallala O, Ben Rhouma S, et al. Role of HCV core antigen vs PCR in hepatitis C. Egypt Liver J. 2021;11:(3-8). Disponible sur :
https://eglj.springeropen.com/articles/10.1186/s43066-021-00146-z

**(41).** Le DH-H, Lin Y-H. Hepatitis C core antigen in diagnostic strategies.
Viruses. 2024;16(12):1863. Disponible sur : https://www.mdpi.com/19994915/16/12/1863

**(42).** Yan P, Yu X, Chen Z, et al. Consistency of FIB-4, APRI and GPR scores for liver fibrosis assessment. BMC Gastroenterol. 2025;25:(15). Disponible sur :
https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-02503770-w

**(43).** Kham-Kjing N, Sukhum R, et al. Molecular epidemiology of HCV genotypes in Northern Thailand. Infect Dis Rep. 2025;17(4):73. Disponible sur : https://www.mdpi.com/2036-7449/17/4/73

**(44).** Di Stefano M, Giammanco A, et al. Novel candidate HCV genotype 4 subtype. Front Microbiol. 2023;14:1285367. Disponible sur : https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2023.1285367/full

**(45).** Du Q, Li J, et al. Distribution and molecular methods for hepatitis C virus genotyping. J Infect Dis Clin Microbiol. 2024;(22). Disponible sur : https://jidc.org/index.php/journal/article/view/38635623

**(46).** Diakité M, Traoré A, et al. Non-invasive markers for hepatic fibrosis (APRI/FIB-4). Open J Gastroenterol. 2024;14:(35). Disponible sur : https://www.scirp.org/pdf/ojgas2024145_61900884.pdf

**(47).** Zoratti MJ, Siddiqua A, Morassut RE, Zeraatkar D, Chou R, van Holten J, et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a systematic literature review and meta-analysis. eClinicalMedicine. 2020;18:100237. doi:10.1016/j.eclinm.2019.12.007. **(48).** American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. HCVGuidelines.org; 2026 [cited 2026 Jul 4]. Available from: https://www.hcvguidelines.org

**(49).** European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. J Hepatol. 2018;69(2):461–511.

**(50) .**World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021.

**(51).** Asselah T, Marcellin P, Schinazi RF. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? Liver Int. 2018;38(Suppl 1):7-13. doi: 10.1111/liv.13673.

**(52).** Klibanov, O.M.; Vickery, S.B.; Olin, J.L.; Smith, L.S.; Williams, S.H. Boceprevir: A novel NS3/4 protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. Pharmacotherapy 2012, 32, 173–190.

**(53) .**Smith, L.S.; Nelson, M.; Naik, S.; Woten, J. Telaprevir: An NS3/4A protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. Ann. Pharmacother. 2011, 45, 639–648.

**(54).** Jacobson, I.M.; Pawlotsky, J.M.; Afdhal, N.H.; Dusheiko, G.M.; Forns, X.; Jensen, D.M.; Poordad, F.; Schulz, J. A practical guide for the use of boceprevir telaprevir for the treatment of hepatitis C. J. Viral Hepat. 2012, 19 (Suppl. S2), 1–26.

**(55) .**Sarrazin, C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. J. Hepatol. 2016, 64, 486–504.

**(56).** Di Marco L, Cannova S, Ferrigno E, Landro G, Nonni R, Mantia CL, et al. A comprehensive review of antiviral therapy for hepatitis C: the long journey from interferon to pan-genotypic direct-acting antivirals (DAAs). Viruses. 2025;17(2):163.

**(57).** Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of Hepatology. 2020;73(5):1170-1218.

**(58).** Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review as clinical potential. Therap Adv Gastroenterol. Mai 2014;7(3):131-40.

**(59).** Hatzakis A, éditeur. Hepatitis C: Care and Treatment: Volume 2. Disponible sur: https://link.springer.com

**(60).** Bourlière M, Benhamou Y. Perspectives thérapeutiques dans le traitement du VHC – Les agents antiviraux directs. 2011. 56 pages. (Document AFEF, disponible sur le site de l'AFEF).

**(61).** Gilead Sciences. EPCLUSA® (sofosbuvir and velpatasvir) — Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration; section 2.1–2.2 (formulation, dosage).

**(62).** AbbVie Inc. MAVYRET® (glecaprevir and pibrentasvir) — Prescribing Information. FDA Highlights of Prescribing Information; section Indications/Usage & Dosage.

**(63).** Gilead Sciences. HARVONI® (ledipasvir and sofosbuvir) — Prescribing Information. FDA; section 2.1 (dosage) et Description.

**(64).** European Medicines Agency. Vosevi: EPAR – Product Information. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025.

**(65) .**Merck Sharp & Dohme. ZEPATIER® (elbasvir and grazoprevir) — Prescribing Information. FDA; Indications & Usage + Description.

**(66).** AbbVie Inc. VIEKIRA PAK® — Prescribing Information. FDA; Dosage Forms & Strengths + Clinical Pharmacology.

**(67).** Murray, M. (2023). Mechanisms and clinical significance of pharmacokinetic drug interactions mediated by FDA- and EMA-approved hepatitis C direct-acting antiviral agents. Clinical Pharmacokinetics, 62(10), 1365–1392.

**(68).** European Medicines Agency. Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir): public assessment report [Internet]. London: EMA; 2016. Section 2.4.2,

Pharmacokinetics; p. 53-57.

**(69).** European Medicines Agency. Harvoni: EPAR - Product Information [Internet]. Amsterdam: EMA; 2014.

**(70).** European Medicines Agency. Zepatier (elbasvir/grazoprevir): summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: EMA.

**(71).** https://www.hep-druginteractions.org

**(72) .**European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol. 2017;66(1):153-194.

**(73).** Patel P, Malik K, Krishnamurthy K. Cutaneous Adverse Events in Chronic Hepatitis C Patients Treated with New Direct-Acting Antivirals: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cutan Med Surg. 2016;20(1):58-66.

**(74).** U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for Hepatitis C. Silver Spring (MD): FDA; 2016 Oct 4.

**(75).** U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that hepatitis C treatments containing protease inhibitors can cause serious liver problems in some patients with advanced liver disease. Silver Spring (MD): FDA; 2019 Aug 28.

**(76).** U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication:
FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir. Silver Spring (MD): FDA; 2015 Mar 24.

**(77).** Bhattacharya D, Aronsohn A, Price JC, Lo Re V, et al. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD–IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis. 2023. doi:10.1093/cid/ciad319.

**(78).** Renet S, Chaumais MC, Antonini T, et al. Extreme Bradycardia After First Doses of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients Receiving Amiodarone: 2 Cases Including a Rechallenge. Gastroenterology. 2015;149(6):1378-1380.

**(79).** Haute Autorité de Santé. Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024 janv.

**(80).** Ministère de la Santé (Algérie). Guide de prise en charge des hépatites virales chroniques « B » et « C ». Alger: Ministère de la Santé; 2022. p. 42-48.

**(81).** RECO-VHC-AFEF-2018.pdf. Disponible sur: https://afel.asso.fr/

**(82).** Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2019 update. Hepatology. 2020;71(2):686-721.

**(83).** Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. N Engl J Med. 20 août 2015;373(8):714-25.

**(84).** Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin (C-WORTHY). Lancet. 21 mars 2015;385(9973):1087-97.

**(85) .**Real-world use of elbasvir-grazoprevir in patients with chronic hepatitis: analyses from the TRIO network. PubMed. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/

**(86).** Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. Disponible sur: http://www.nejm.org/doi:10.1056/nejmoa1704051

**(87).** Carrier P, Essig M, Debette-Gratien M, Sautereau D, Rousseau A, Marquet P, et al. Anti-hepatitis C virus drugs and kidney. World J Hepatol. 18 nov 2016;8(32):1343-53.

**(88).** Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Younossi Y, Hunt S. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: from interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. Medicine (Baltimore).

**(89).**Wyles D, Mangia A, Cheng W, Shafran S, Schwabe C, Ouyang W, et al. Long-term persistence of HCV NS5A resistance-associated substitutions after treatment with the HCV NS5A inhibitor, ledipasvir, without sofosbuvir. Antivir Ther. 2018;23(3):229-38.

**(90).**Merat S; SD1000 Research Team. SD1000: high sustained viral response rate in 1361 patients with hepatitis C genotypes 1, 2, 3, and 4 using a low-cost, fixed-dose combination tablet of generic sofosbuvir and daclatasvir: a multicenter, Phase III clinical trial. Clin Infect Dis. 2020;70(10):2206-2212.

**(91).**Omar H, El Akel W, Elbaz T, El Kassas M, Elsaeed K, El Shazly H, et al. Generic daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in treatment of chronic hepatitis C: real-world results from 18 378 patients in Egypt. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(3):421-431.

**(92).**Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological

response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. Gut. 2016;65(11):1861-1870.

**(93).**Ji D, Chen GF, Wang C, Wang YD, Shao Q, Li B, et al. Twelve-week ribavirin-free direct-acting antivirals for treatment-experienced Chinese with HCV genotype 1b infection including cirrhotic patients. Hepatol Int. 2016;10(5):789-798.

**(94).**Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, Gervais A, Heurgué-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2016;65(1):40-47.

**(95).**Gohel K, Borasadia P. Sofosbuvir-Based HCV Treatment in Maintenance Hemodialysis Patients: A Single-Center Study. Transplant Proc. 2020;52(6):1684-1686.

**(96).**Shiha G, Soliman R, Mikhail NNH, Hassan A, Adel Elbasiony M, Elsaeed K, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin: large real-life results of patients with chronic hepatitis C genotype 4. Hepatol Int. 2018;12(4):348-355.

**(97).**Ridziauskas M, Zablockienė B, Jančorienė L, Samuilis A, Zablockis R, Jackevičiūtė A. Assessment of Liver Stiffness Regression and Hepatocellular Carcinoma Risk in Chronic Hepatitis C Patients after Treatment with Direct-Acting Antiviral Drugs. Medicina (Kaunas). 2021;57(3):210.

# ANNEXES

Traitement de l'hépatite virale chronique C par les Antiviraux à Action Directe (AAD)

Annexe 1 : Score de Child-Pugh

Score de Child-Pugh (Haute Autorité de Santé – HAS)

| Score de Child Pugh | 1 point | 2 points | 3 points |
|---|---|---|---|
| Encéphalopathie (grade) | Absente | Grade I et II | Grade III et IV / Modérée |
| Ascite | Absente | Minime | Modérée |
| Bilirubine totale (µmol/l) | < 35 | 35 à 50 | > 50 |
| Albumine (g/l) | > 35 | 28 à 35 | < 28 |
| Taux de prothrombine (%) | > 50 | 40 à 50 | < 40 |

© 2002 Flammarion Médecine-Sciences

Annexe 2 & 3 : Extraits des instructions algériennes relatives au traitement par les AAD

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

Instructions n° 5 et n° 9 relatives à la prise en charge et au traitement de l'hépatite virale chronique « C » par les antiviraux à action directe (AAD).

Indications et durée du traitement (exemples) :

- • Durée standard : 12 semaines en l'absence de cirrhose.

- • Durée de 24 semaines pour les cas suivants : Cirrhose, génotype 1a prétraité, échec Sofosbuvir-Ledipasvir, échec Sofosbuvir-Ribavirine, échec Sofosbuvir-Ribavirine-Interféron pégylé, échec Interféron pégylé-Ribavirine, échec Interféron pégylé-Ribavirine-Boceprevir ou Télaprévir.

- • Le traitement peut être raccourci à 12 semaines en rajoutant la Ribavirine en cas de cirrhose malade naïf.

Annexe 4 : Fiche thérapeutique et suivi d'efficacité et de tolérance

Régime thérapeutique :

 Sofosbuvir : 8 semaines | 12 semaines | 24 semaines

Tableau de suivi (J0 à S24) :

Suivi clinique et biologique régulier (ALAT/ASAT, FNS, Créatinine, Charge Virale CV, Scores Child-Pugh et MELD, recherche d'interactions médicamenteuses).

Suivi après traitement :

- • Fibroscan (à 1 an, 2 ans, 3 ans)
- • Échographie et alpha-fœtoprotéine (AFP) tous les 6 mois (si F3/F4)
- • Fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) selon l'aspect initial des lésions.

# RÉSUMÉ

Efficacité et tolérance de l'association sofosbuvir-daclatasvir dans le traitement de l'hépatite C chronique : expérience du service des Maladies Infectieuses du CHU Dorban d'Annaba.

**Introduction :** L'hépatite virale C constitue un problème majeur de santé publique en raison de sa prévalence élevée et du risque d'évolution vers la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. L'avènement des antiviraux à action directe (AAD) a profondément transformé le pronostic de cette infection, permettant des taux de réponse virologique soutenue supérieurs à 95 %, avec des schémas courts, oraux et bien tolérés. En Algérie, l'association générique sofosbuvir-daclatasvir (SOF-DCV) constitue l'un des schémas pangénotypiques les plus utilisés, mais les données de vraie vie concernant son efficacité et sa tolérance restent peu documentées.

**Objectif :** Évaluer l'efficacité (réponse virologique soutenue) et la tolérance de l'association sofosbuvir-daclatasvir chez des patients atteints d'hépatite C chronique, et décrire leur profil sociodémographique, clinique et biologique. **Patients et méthodes :** Étude descriptive rétrospective portant sur 36 patients atteints d'hépatite C chronique, naïfs de tout traitement antérieur, pris en charge par SOF-DCV pendant 12 ou 24 semaines au service des Maladies Infectieuses du CHU Dorban d'Annaba durant l'année 2025. Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies, ainsi que le degré de fibrose hépatique (élastographie, scores FIB-4 et APRI) et la réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12) après la fin du traitement.

**Résultats :** L'âge moyen des patients était de 54,75 ans (extrêmes : 25-82 ans), avec une prédominance masculine (sex-ratio H/F = 1,12). Les soins dentaires (50 %) et les interventions chirurgicales (22,2 %) constituaient les principaux facteurs de risque identifiés. Plus de la moitié des patients (58,6 %) étaient asymptomatiques au diagnostic. Une fibrose avancée ou une cirrhose (F3-F4) était présente chez 33,3 % des patients. La RVS12 était de 100 % (36/36), sans échec virologique ni rechute, indépendamment de l'âge, du sexe, du diabète, de la cirrhose ou des paramètres biologiques initiaux. Aucun effet indésirable, arrêt prématuré ou décès n'a été enregistré ; l'observance thérapeutique était de 100 %.

**Conclusion :** L'association sofosbuvir-daclatasvir constitue un traitement hautement efficace et bien toléré de l'hépatite C chronique dans le contexte algérien, confirmant les données de la littérature internationale et soutenant les objectifs d'élimination du VHC fixés par l'Organisation mondiale de la santé à l'horizon 2030.
**Mots-clés :** Hépatite C ; antiviraux à action directe ; sofosbuvir ; daclatasvir ; réponse virologique soutenue ; Algérie.

# ABSTRACT

Efficacy and safety of sofosbuvir-daclatasvir combination therapy in the treatment of chronic hepatitis C: experience of the Infectious Diseases department, Dorban University Hospital of Annaba.

**Background:** Chronic hepatitis C remains a major public health concern owing to its high prevalence and its potential progression toward liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The advent of direct-acting antivirals (DAAs) has profoundly transformed the prognosis of this infection, achieving sustained virologic response rates exceeding 95 %, with short, oral and welltolerated regimens. In Algeria, the generic sofosbuvir-daclatasvir (SOF-DCV) combination is one of the most widely used pangenotypic regimens, yet realworld data on its efficacy and safety remain scarce.

**Objective:** To assess the efficacy (sustained virologic response) and safety of the sofosbuvir-daclatasvir combination in patients with chronic hepatitis C, and to describe their sociodemographic, clinical and biological profile.

**Patients and Methods:** A descriptive study of 36 treatment-naïve patients with chronic hepatitis C, treated with SOF-DCV for 12 or 24 weeks in the Infectious Diseases department of Dorban University Hospital, Annaba. Sociodemographic, clinical and biological characteristics were collected, together with the degree of liver fibrosis (elastography, FIB-4 and APRI scores) and the sustained virologic response at 12 weeks (SVR12) after the end of treatment.

**Results:** The mean patient age was 54.75 years (range: 25-82 years), with a male predominance (male-to-female ratio = 1.12). Dental care (50 %) and surgical procedures (22.2 %) were the main identified risk factors for transmission. More than half of the patients (58.6 %) were asymptomatic at diagnosis. Advanced fibrosis or cirrhosis (F3-F4) was present in 33.3 % of patients. SVR12 was 100 % (36/36), with no virologic failure or relapse, irrespective of age, sex, diabetes, cirrhosis or baseline biological parameters. No adverse events, premature discontinuations or deaths were recorded; treatment adherence was 100 %.

**Conclusion:** The sofosbuvir-daclatasvir combination is a highly effective and well-tolerated treatment for chronic hepatitis C in the Algerian setting, consistent with international literature

and supportive of the World Health Organization's goal of eliminating HCV as a public health threat by 2030.
**Keywords:** Hepatitis C; direct-acting antivirals; sofosbuvir; daclatasvir; sustained virologic response; Algeria.