

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة الصحة
MINISTÈRE DE LA SANTÉ

المديرية العامة لمصالح الصحة و إصلاح المستشفيات

DIRECTION GÉNÉRALE DES SERVICES DE SANTÉ ET DE LA RÉFORME HOSPITALIÈRE



**GUIDE DE
PRISE EN
CHARGE DES
HÉPATITES
VIRALES
CHRONIQUES
« B » ET « C »**

**Guide de prise en charge
des hépatites virales chroniques
« B » et « C »**

EDITION 2022

Préface

Dans le monde, plus de 300 millions de personnes sont atteintes des virus des hépatites B et C, dont plus de 250 millions sont touchées par le virus de l'hépatite B et 70 millions par celui de l'hépatite C.

L'Algérie, à l'instar des autres pays, adhère aux recommandations internationales de l'OMS qui visent à l'élimination des virus des hépatites B et C d'ici 2030. Cette élimination est définie comme une réduction de 90% des nouvelles infections à virus des hépatites B et C et de 65% de la mortalité. Sur le plan épidémiologique, l'Algérie est considérée comme une zone géographique de moyenne endémicité des hépatites virales B et C où la prévalence du virus B est estimée à 2.15% et celle du virus C à 1%.

Il est également noté, selon des travaux nationaux publiés, que le virus B est plus présent dans les wilayates du Sud et des Hauts Plateaux, par contre le virus C touche les wilayates de l'Est du pays.

La complication de ces infections est la fibrose pouvant entraîner la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

L'histoire naturelle de ces affections peut être modifiée par la vaccination contre l'hépatite virale B et par les antiviraux contre le virus B et le virus C. Dans un passé proche et durant les premières années de l'indépendance, certains programmes nationaux de santé publique ont montré l'atteinte des objectifs assignés, à titre d'exemples le programme national de lutte contre la tuberculose, le programme national de lutte contre le rhumatisme articulaire aigu et le programme national d'éradication de la poliomyélite traduit récemment par la certification de l'éradication de la poliomyélite dans notre pays (novembre 2016).

Ainsi, le programme national de lutte contre les hépatites virales est considéré comme modèle au niveau continental.

Sur le plan préventif, deux mesures essentielles sont adoptées : la première est représentée par la vaccination contre l'hépatite virale B, qui a été introduite en 2001 dans le calendrier national de vaccination, à raison de trois doses dont une à la naissance (0 jour ; 1 mois et 5 mois), puis révisé en 2016 et qui a vu l'introduction d'une dose supplémentaire à l'âge de 12 mois (0j ; 2mois ; 4mois et 12 mois) La dose de la naissance représente une mesure incontournable dans la transmission verticale du virus de l'hépatite B, la seconde concerne la sécurité transfusionnelle obéissant aux règles de la rigoureuse politique nationale mise en place.

Sur les plans diagnostique et thérapeutique, l'implantation de 45 centres de prise en charge repartis à travers le territoire national, nous permet d'avoir une évaluation contrôlée aussi bien sur le volet épidémiologique que sur l'approche thérapeutique. Les médicaments antiviraux génériques contre l'hépatite virale C fabriqués localement, prés qualifiés par l'OMS, prescrits gratuitement, constituent une arme essentielle du programme national de lutte contre les hépatites virales. Ils sont l'équivalent d'une «vaccination» car les taux de réponse virologique dépassent les 95%.

Ce guide a été élaboré sous l'égide du Ministère de la Santé par un panel pluridisciplinaire d'experts nationaux (hépato-gastroentérologues, infectiologues, internistes, pédiatres, virologues, anatomo-pathologistes et pharmaciens), dans lequel l'approche diagnostique et thérapeutique pour chacune de ces deux affections a été abordée.

Si le dépistage présente des facteurs de risque communs, les conduites diagnostique et thérapeutique, quant à elles, sont différentes.

Le but de ce guide est d'uniformiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients présentant une infection virale chronique à virale B et à virus C. Cette prise en charge peut être assurée par le médecin généraliste qui constitue la pierre angulaire du programme national de lutte contre les hépatites virales. il doit s'atteler à pratiquer un dépistage actif et précoce dans les populations à risque afin de leur permettre une prise en charge optimale. Ainsi, l'Algérie contribue au plan mondial de l'élimination des hépatites virales B et C.

Professeur Abderrahmane BENBOUZID
Ministre de la Santé

Ministère de la Santé

P^r BENBOUZID Abderrahmane



Hommage à Feu le Professeur Saadi BERKANE

Il nous est impossible de passer sous silence l'édition de ce guide, sans rendre un hommage à celui qui a consacré sa vie professionnelle à la lutte contre les hépatites virales, Feu le Professeur Saadi BERKANE.

Il a été de toutes les batailles, pour faire connaître ces affections tant sur le plan préventif que curatif.

Il a participé activement à l'élaboration de ce guide, son expérience et ses orientations ont permis, de retenir les recommandations les plus pertinentes pour le dépistage et la prise en charge des hépatites virales B et C dans notre pays.

***Professeur Nabil DEBZI
coordinateur du comité***

Ont élaboré ce guide:

- Pr. Réda BELBOUAB - CHU Mustapha.
- Pr. Aicha BENSALÉM BOUTAA - Institut Pasteur d'Algérie.
- Pr. Saadi BERKANE - CHU Mustapha.
- Pr. Nabil DEBZI- CHU Mustapha.
- Pr. Mustapha LAHCEN - EPH Bologhine.
- Pr. Hassen MAHIOU - CHU Bab El Oued.
- Dr. Mohamed YOUSFI - EPH Boufarik.

Ont validé ce guide:

- Pr. Nassima ACHOUR - EHS El Kettar.
- Pr. Mekki AIDAOUÏ - CHU Annaba.
- Pr. Nawel AFREDJ - CHU Mustapha.
- Pr. Nassima AMANI - CHU Oran.
- Pr. Abdelmalek BALAMANE - CHU Beni Messous.
- Dr. Amel BELKHATIR - CHU Tlemcen.
- Dr. Meriem BELLOUL - CHU Béjaïa.
- Dr. Hacina BOUDENA - CHU Tizi Ouzou.
- Dr. Imène BOUTAMINE - EPH Jijel.
- Dr. Souad CHABI - EPH Tissemsilt.
- Dr. Salima CHERAITIA - EPH Bologhine
- Dr. Frida CHETTABE- CHU Annaba.
- Dr. Malika DRIDI - EPH Souk Ahras.
- Dr. Amar FARADJI - CHU Sidi Bel Abbès.
- Pr. Abdelkader GASMI - CHU Sétif.
- Pr. Samir GOURARI - CHU Mustapha.
- Pr. Nawal GUESSAB- CHU Mustapha.
- Dr. Lamia HALASSA - EPH Koléa.
- Dr. Keltouma L'HADJ- CHU Tizi Ouzou.
- Pr. Lynda MALLEM - CHU Oran.
- Pr. Chafika MAMOUNI - EHU Oran.
- Dr. Faiza MEGAACHE - EPH Barika.

- Dr. Amira HOUCENA MEGHCHOUCHEM - EPH Batna.
- Dr. Mohamed MERNIZ - EPH M'SILA.
- Pr. Nadjat MOUFFOUK - CHU Oran.
- Dr. Nassima Amel NAMAOUI - EPH Ain Temouchent.
- Dr. Farida NOURI - EPH Tebessa.
- Pr. Samir ROUABHIA - CHU Batna.
- Pr Khadidja SAIDANI , Hôpital Central de l'armée
- Dr. Hakim SI MOHAND - DGPPS.
- Pr. Benali TABETI - EHU Oran.
- Pr. Soraya TEBBAL - EPH Batna.

Ont coordonné l'élaboration de ce guide les cadres supérieurs de la Direction Générale des Services de Santé et de la Réforme Hospitalière:

- Pr. Lyes RAHAL.
- Dr. Leila BENBERNOU.
- Pr. Mohamed L'HADJ.
- Dr. Hayat MOUSSAOUI BOUYOUCEF.
- Dr. Tayeb Zoubir ADJEB.

Sommaire

A- Prise en charge de l'infection chronique à VHB..... 15

| | |
|---|----|
| A- 1.Epidémiologie..... | 15 |
| A- 2.Prise en charge diagnostique de l'infection chronique à VHB | 15 |
| A- 2.a.Qui dépister ?..... | 15 |
| A- 2.b.Diagnostic | 15 |
| A- 2.c.Bilan initial à faire devant une hépatite virale chronique virale B... | 16 |
| A- 2.d.Comment interpréter une sérologie virale B ?..... | 16 |
| A- 2.e.Histoire naturelle de l'infection chronique à VHB..... | 17 |
| A- 3.Prise en charge thérapeutique..... | 18 |
| A- 3.a.Qui traiter ?..... | 18 |
| A- 3.b.Qui ne pas traiter ?..... | 19 |
| A- 3.c.Comment suivre les patients non traités ?..... | 19 |
| A- 3.d.Traitements disponibles..... | 20 |
| A- 3.d.1.Traitement par les analogues..... | 20 |
| A- 3.d.2.Qui traiter par Interféron ?..... | 21 |
| A- 3.e.Cas particuliers..... | 22 |
| A- 4.Prophylaxie..... | 27 |
| Références bibliographiques..... | 32 |

B- Prise en charge de l'infection à VHC..... 37

| | |
|--|----|
| B- 1.Epidémiologie..... | 37 |
| B- 2.Objectif de la prise en charge..... | 38 |
| B- 3.Prise en charge diagnostique..... | 38 |
| B- 3-a.Quels sont les patients à dépister..... | 38 |

| | |
|---|-----------|
| B- 3.b.Comment faire le dépistage ?..... | 39 |
| B- 3.c.Comment confirmer l'infection virale C ?..... | 39 |
| B- 3.d.Evaluation pré-thérapeutique..... | 40 |
| B- 3.d.1.Histoire clinique et examen physique | 40 |
| B- 3.d.2.Examens biologiques..... | 41 |
| B- 3.d.3.Evaluation de la fibrose hépatique..... | 41 |
| B- 4.Prise en charge thérapeutique..... | 43 |
| B- 4.a.Qui traiter ? | 43 |
| B- 4.b.Protocole thérapeutique..... | 43 |
| B- 4.c.Indications et durée du traitement..... | 44 |
| B- 4.d.Les contre-indications du traitement sont les suivantes | 45 |
| B- 4.e.Cas particuliers..... | 45 |
| B- 5.Recommandations en cas d'échec thérapeutique | 47 |
| B- 6.Prophylaxie..... | 48 |
| Références bibliographiques..... | 50 |
| C- Mesures de prévention contre les hépatites virales B et C..... | 57 |
| C- 1.Dépistage..... | 57 |
| C- 2.Diagnostic et prise en charge thérapeutique | 58 |
| C- 3.Prévention..... | 59 |
| C- 3.a.Directives nationales..... | 60 |
| D- 3.b.Prévention de l'hépatite virale B..... | 61 |
| C- 3.b.1.Prévention de la transmission mère enfant..... | 61 |
| C- 3.b.2.Vaccination des professionnels de santé et populations à risque... | 61 |
| Références bibliographiques..... | 63 |

Liste des abréviations

| | |
|--------------------|--|
| Ac | Anticorps |
| AC anti HBc | Anticorps anti HBC |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| Ag | Antigène |
| AgHBs | Antigène virus de l'hépatite B |
| ALAT | Alanine aminotransférase |
| ARN | Acide ribonucléique |
| ARV | Antirétroviral |
| ASAT | Aspartate aminotransférase |
| CHC | Carcinome hépato-cellulaire |
| DFG | Débit de filtration glomérulaire |
| EASL | European Association for the Study of the Liver |
| HCA c | Hépatopathie chronique avancée compensée |
| Ig | Immunoglobuline |
| INNTI | Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse |
| KPa | Kilopascal |
| LSN | Limite supérieure de la normale |
| MICI | Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| PBF/ PBH | Ponction biopsie hépatique |
| PCR | Polymérase chain reaction |
| TARV | Traitement anti-rétroviral |
| UI | Unité internationale |
| VHB | Virus de l'hépatite B |
| VHC | Virus de l'hépatite C |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |
| VO | Varices œsophagiennes |

Prise en charge de l'infection chronique à VHB

A- Prise en charge de l'infection chronique à VHB

A- 1.Epidémiologie

Plus de 300 millions de personnes sont atteintes par les hépatites virales B et C, 257 millions pour le virus de l'hépatite B (VHB) et 71 millions pour le virus de l'hépatite C (VHC). La conséquence de ces infections est la fibrose qui peut aboutir à la cirrhose et ses complications (Insuffisance hépatocellulaire, hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, ascite et carcinome hépatocellulaire)^[1-3]. Cette évolution peut être prévenue grâce à un traitement efficace par les antiviraux. La suppression de la charge virale B donne un arrêt à une évolution vers la cirrhose et le CHC^[4,5].

L'Algérie appartient à la zone de moyenne prévalence. La prévalence nationale a été estimée à 2,15% (enquête de séroprévalence) en 1998^[6]. On retrouve des disparités géographiques avec identification de quatre (4) foyers de haute prévalence: Adrar-Bechar (sud-ouest), El Oued Tebessa (Est), M'Sila -Sétif (Nord Central), Oran -Ain Temouchent (Nord-Ouest) et une prédominance du VHB sauvage à Sétif^[7].

A- 2.Prise en charge diagnostique de l'infection chronique à VHB

A- 2.a.Qui dépister ?

- ALAT / AST élevées persistantes de cause indéterminée.
- Hommes ayant une relation sexuelle avec hommes (Men who have sex with men), antécédents de maladie sexuellement transmissible, partenaires sexuels multiples.
- Usagers de drogues par voie intra veineuse et nasale.
- Personnes infectées par le VHC, VIH, prisonniers, hémodialysés.
- Femme enceinte.
- Nouveaux nés de mère AgHBs+.
- Entourage familial du sujet AgHBs positif.
- Professions à risque (travailleurs du sexe, personnels de la santé).
- Transfusion sanguine et dérivés sanguins non contrôlés.
- Avant tout traitement immunosuppresseur ou de chimiothérapie.
- Dépistage pré nuptial.

A- 2.b.Diagnostic ^[4, 8,9]

Le diagnostic de l'infection virale B chronique repose sur la sérologie virale obtenue par des tests immunoenzymatiques type ELISA ou

chimioluminescence (AgHBs positif, Ac anti-HBc de type IgG positifs et Ac anti-HBs négatifs), la recherche de l'ADN du virus de l'hépatite virale B (VHB) par la technique de PCR en temps réel et l'évaluation de la fibrose hépatique lorsque celle-ci est indiquée. On complète par la recherche de l'Ag HBe, sa présence signe la réplication virale et le caractère sauvage du virus, son absence avec la présence des Ac anti-HBe doit faire évoquer une hépatite virale chronique à VHB inactif ou mutant pré C.

Tout patient porteur de l'Ag HBs au-delà de 6mois ou Ac anti HBc de type IgG doit bénéficier de la recherche de l'ADN du virus de l'hépatite virale B par la technique de PCR en temps réel et le dosage répété des ALAT.

A- 2.c.Bilan initial à faire devant une hépatite virale chronique virale B

Ag HBe/Ac anti HBe, DNA VHB, ALAT/ASAT, Bilan biologique, alphafoeto-protéine (AFP), Ac anti VHC, Ac anti VIH, Ac Anti-VHD totaux, écho doppler hépatique.

A- 2.d.Comment interpréter une sérologie virale B ?

| AgHBs | Ac anti HBc Totaux | Ac anti HBcIgM | Ac anti HBs | Interprétation |
|----------------|--------------------|-----------------|-----------------|---|
| Négatif | Négatifs | -- | Négatifs | Sujet indemne d'infection, à vacciner |
| Négatif | Positifs | -- | Positifs | Immunité acquise post infection VHB |
| Négatif | Négatifs | -- | Positifs | Immunité post vaccinale |
| Positif | Positifs | Négatifs | Négatifs | Infection VHB chronique |
| Positif | Positifs | Positifs | Négatifs | Infection VHB aiguë ou réactivation d'une hépatite virale B chronique |
| Négatif | Positifs | -- | Négatifs | 4 possibilités |

1. Infection résolue (cas le plus fréquent)
2. Faux positif, à risque d'infection
3. Infection chronique « à faible réplication »
4. Infection aiguë en voie de guérison, avant l'apparition des Ac

Les hépatites B occultes

Définies par la présence d'un faible taux d'ADN du VHB dans le sérum ou dans le foie en l'absence d'antigène HBs détectable, en présence ou non d'Ac anti-HBc et ou d'Ac anti-HBs, après avoir exclue une fenêtre sérologique.

A- 2.e.Histoire naturelle de l'infection chronique à VHB: 4 phases ^[8]

L'hépatite virale B chronique est une affection dynamique, nécessitant un suivi à long terme, afin de situer le patient dans ces 4 phases et poser l'indication thérapeutique au moment opportun.

| | AgHBe positif | | AgHBe négatif | |
|-----------------------|------------------------|--|-------------------------|---------------------------|
| | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 | Phase 4 |
| | Infection Chronique | Hépatite Chronique | Infection Chronique | Hépatite Chronique |
| AgHBs | Elevé | Elevé/ Intermédiaire | Bas | Intermédiaire |
| AgHBe | Positif | Positif | Négatif | Négatif |
| DNA VHB | >10 ⁷ IU/mL | 10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL | <2.000 IU/mL | >2.000 IU/mL |
| ALAT | Normales | Élevées | Normales | Élevées |
| Hépatopathie | Non/minime | Modérée à sévère | Non | Modérée à sévère |
| Ancienne Terminologie | Immunotolérant Ag HBe+ | Hépatite chronique Ag HBe+ | Porteur Inactif Ag HBe- | Hépatite chronique AgHbe- |

Il existe deux types d'hépatite virale chronique: AgHBe positif ou sauvage et AgHBe négatif ou mutant.

-Il faut quatre (4) dosages des ALAT et au moins 3 dosages de l'ADN VHB sérique la première année du diagnostic.

-Une infection chronique Ag HBe négatif (porteur inactif) est définie par des ALAT constamment normales, un ADN du VHB < 2000 UI/ml dans l'année du diagnostic.

A- 3.Prise en charge thérapeutique

A- 3.a.Qui traiter ^[4, 8,9] ? (voir algorithme 1 et 2, page 28-29)

- Tout patient avec une hépatite virale chronique AgHBe positif ou négatif, si:

1-Cytolyse avec ALAT $>2N^*$, confirmée en l'absence d'une autre cause, ADN VHB $> 20.000\text{UI/ml}$ (AgHBe+) et ADN VHB $> 2000\text{ UI/mL}$ (AgHBe-) indépendamment du stade de fibrose.

*Le taux normal des ALAT correspond au taux inférieur à la limite supérieure du test utilisé par le laboratoire.

2-Cirrhose: traiter dès que l'ADN du VHB est détectable, quel que soit le taux des ALAT.

3- ALAT $>$ à la limite supérieure de la normale, ADN du VHB $>20.000\text{UI/ml}$ (AgHBe+) et ADN VHB $> 2000\text{ UI/mL}$ (AgHBe -) et lésions histologiques du foie modérées à sévères (activité $\geq A2$ et/ou fibrose $\geq F2$).

4- $2000\text{ UI/mL} < \text{ADN VHB} < 20.000\text{UI/mL}$, avec ALAT répétées normales.

Il peut s'agir d'une infection chronique (porteur inactif) ou d'une hépatite virale chronique AgHBe négatif.

Dans ce cas, il faut évaluer l'élasticité du foie par le fibroscan[®]:

- $< 7\text{ KPa}$: La fibrose n'est pas significative; le traitement n'est pas indiqué.
- $> 12\text{ KPa}$: fibrose F3/F4, un traitement est nécessaire.
- $7-12\text{ KPa}$: confirmée par un second fibroscan, faire une ponction. biopsie du foie (PBF) si un projet thérapeutique est indiqué.

-La mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan[®] doit tenir compte des taux des Transaminases (à ne pas indiquer si ALAT $> 5\text{ N}$).

-Autres facteurs à prendre en considération : l'âge, les manifestations extra-hépatiques, des antécédents familiaux de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire.

-Patient immunotolérant, âgé de plus de 30 ans avec ALAT normales et DNA VHB $>100\ 0000\text{ UI/ml}$, et lésions histologiques du foie modérées à sévères (activité $\geq A2$ et/ou fibrose $\geq F2$).

Tout patient avec hépatite virale chronique AgHBe positif ou négatif doit être traité si :

1-ALAT >2N, confirmée en l'absence d'une autre cause, ADN VHB > 20.000UI / ml (AgHbe+) et >2.000UI/mL (AgHbe-) indépendamment du stade de fibrose.

2-Cirrhose: traiter dès que l'ADN du VHB est détectable, quel que soit le taux des ALAT.

3-ALAT > à la limite supérieure de la normale, ADN du VHB >20.000UI/ml (AgHBe+) et >2000 UI/ml (AgHBe-) et lésions histologiques du foie modérées à sévères (l'activité ≥ 2 et/ou fibrose $\geq F2$).

A- 3.b.Qui ne pas traiter ^[4,8,9] ?

-Infection chronique AgHBe(+) (immunotolérants ou infection chronique AgHBe(+) définie par un âge jeune (< 30 ans), des ALAT normales sur plusieurs dosages, un DNA-VHB élevé (> 20.000UI/ml), pas de fibrose significative (Fibroscan®).

-Infection chronique AgHBe(-) (porteurs inactifs) définie par: AgHBs(+), Ac anti-HBe (+), ALAT normales tous les 3 mois la première année, DNA-VHB < 2.000 UI/ml (au moins 2 fois durant la première année).

-La quantification de l'AgHBs< 1000 UI/ml (si disponible) au moins 2 fois la première année sur le même prélèvement que le DNA du VHB.
Un Fibroscan pour éliminer une fibrose sévère (F3/F4).

On ne traite pas les infections chroniques Ag HBe + (immunotolérants) et les infections chroniques AgHBe - (porteurs inactifs).

A- 3.c.Comment suivre les patients non traités ?

- Infection chronique Ag HBe+ (immunotolérants) ALAT/6mois, si le taux persiste >LSN, faire ALAT et DNA VHB plus fréquemment Statut AgHBe /6-12mois Fibroscan® si ALAt>LSN, sujet >30ans, infection ancienne

-Infection chronique AgHBe- (porteurs inactifs) ALAT et DNA VHB 3-4mois la 1^{ère} année puis tous les 6mois, AgHBs 1fois par an.

A- 3.d.Traitements disponibles [4, 8,9]

- Les inhibiteurs de la réplication virale:

- Les analogues nucléotidiques:

Ténofovir (TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE- TDF® cp 300) 1cp/ jour.

Le ténofovir alafénamide (TAF) pro-drogue du ténofovir développée pour diminuer les concentrations plasmatiques de ténofovir d'améliorer la toxicité rénale et osseuse. Chaque comprimé pelliculé content du fumarate de ténofovir alafénamide équivalent à ténofovir alafénamide, la posologie est de 1cp /j. En cours de fabrication locale

- Les analogues nucléosidiques:

Entécavir (BARACLUDE® cp à 0.5 mg) 1cp/j

- Par immuno- modulation:

- Interféron pégylé alpha -2a (PEGASYS® 180 microgrammes) 1 injection sous cutanée par semaine.

A- 3.d.1.Traitement par les analogues

Sauf contre-indication, tous les nouveaux patients seront traités par le ténofovir (TDF), les patients déjà sous entécavir (BARACLUDE) seront switchés vers le ténofovir (TDF).

a- Suivi des patients sous ténofovir: se fera par le dosage de la créatinine sérique, la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) ainsi que la mesure de la phosphatémie, de la glucosurie et de la protéinurie avant le début du traitement, puis au moins une fois par an. Le suivi sera plus rapproché si le patient présente un risque d'insuffisance rénale.

- Si le DFG est < 60 ml/min et la phosphatémie < 2 mg/dl, il est préconisé une surveillance rapprochée.

b- Les effets secondaires du ténofovir: sont notés par ordre de fréquence décroissante

- Très fréquents: diarrhées, nausées, vomissements, vertiges, asthénie, éruption cutanée.

- Fréquents: céphalées, douleurs abdominales, ballonnement abdominal, élévation des transaminases.

- Peu fréquents: faiblesse musculaire, pancréatite.

- Rares: douleurs osseuses, acidose lactique ++ (association avec un médicament contenant de la didanosine), insuffisance rénale justifiant la surveillance régulière de la créatinine.

Une prise de poids ainsi qu'une perturbation du bilan lipidique et de la glycémie peuvent être observées au cours d'un traitement antirétroviral (patient HIV+).

En cas d'ostéoporose, le ténofovir (TDF®) doit être remplacé par l'entécavir (BARACLUDE®).

c- Quand arrêter les analogues?

- Jamais en cas de cirrhose.

- AgHBe+: traiter jusqu'à séroconversion AgHBe et DNA-VHB indétectable (perte de l'AgHBe avec ou sans apparition des Ac antiHBe), puis traitement de consolidation de 12 mois.

- AgHBe- : durée du traitement indéfinie.

Il peut être arrêté si perte de l'Ag HBs, confirmée avec ou sans séroconversion HBs et après une efficacité maintenue plus de 3 ans chez les patients viro-négatifs, sans fibrose sévère (F3/F4), sous réserve d'une surveillance rapprochée et de critères de retraitement bien définis.

A- 3.d.2. Qui traiter par Interféron ?

Patient AgHBe+ avec ALAT élevées (2 à 5x LSN), un DNA-VHB peu élevé (< 2 millions UI/ml), des lésions histologiques actives (A2) sans cirrhose ou cirrhose compensée. La durée du traitement est de 48 semaines.

peginterféron alfa -2 a (PEGASYS® 180 microgrammes)/semaine en sous cutanée. L'évaluation du traitement se fait par: FNS une fois par mois, une TSHus tous les 3mois et une surveillance clinique (infections, troubles psychiatriques, troubles cardio-vasculaires).

Principaux effets secondaires: syndrome pseudo grippal, asthénie, troubles de l'humeur, cytopénie, troubles auto-immuns.

On n'arrête jamais le traitement par analogues en cas de fibrose sévère F3/F4.

Le traitement par ténofovir nécessite une surveillance de la fonction rénale.

A- 3.e.Cas particuliers

• Co-infection VHB-VHC

Le traitement anti-VHC est indiqué si la PCR VHC est positive. Sous antiviraux directs anti-VHC, il y a un risque de réactivation VHB si le sujet est AgHBs+.

Le traitement anti-VHB, lorsqu'il est indiqué, est identique au mono infecté. En l'absence d'indication au traitement du VHB, une prophylaxie concomitante par le ténofovir, poursuivie jusqu'à douze (12) semaines après arrêt du traitement antiviral C sera instaurée, ou bien une surveillance par le DNA VHB toutes les quatre (04) à huit (08) semaines durant le traitement anti-VHC et 3mois après l'arrêt de ce dernier sera proposée.

Si l'AgHBs est négatif et l'anti-HBc positif, le risque de réactivation est faible. Dans ce cas, il faut surveiller les ALAT sous traitement et après arrêt du traitement antiviral C.

Si les ALAT s'élèvent après le point du traitement antiviral C, la recherche d'une positivité de l'AgHBs et la mesure du DNA VHB sont indiquées.

• Co-infection VHB-VHD

Un traitement par interféron pégylé (PEG - IFN) est indiqué pendant une durée de 48 à 96 semaines si l'hépatopathie est compensée. En cas de réplication du VHB, un traitement par le ténofovir sera administré.

• Co-infection VHB-VIH ^[11, 12, 13, 14]

- Des taux de 5 à 6% des séropositifs VIH sont co-infectés par le VHB. La réplication virale B est plus importante et la progression vers la cirrhose est plus rapide que chez le mono-infecté par le VHB; les décès par complications hépatiques sont assez fréquents chez les co-infectés.

- Le dépistage du VHB doit être fait systématiquement chez les séropositifs VIH. La charge virale B doit être demandée en cas où les Ac anti HBc+ et AgHBs-, surtout si les transaminases sont élevées, à la recherche d'une infection VHB occulte.

- Le traitement antirétroviral doit être instauré chez tout co-infecté quelque soit le taux de CD4 et le stade de la fibrose hépatique. On préconise d'utiliser des ARV actifs sur le VIH et le VHB: ténofovir (TDF), Lamivudine (3TC) et emtricitabine (FTC). L'association préférentielle chez l'adulte et l'enfant de plus de trois (3) ans est: TDF + (FTC ou 3TC) + 1 INNTI; chez l'enfant de moins de trois (3) ans le TDF sera remplacé par le 3TC. En cas d'intolérance au TDF, il sera remplacé par l'entécavir chez les personnes naïves de 3TC. Le traitement sera maintenu à vie.

• Femme enceinte co-infectée VIH-VHB

Mère:

- VIH + avant la grossesse avec TARV contenant du TDF : maintenir TDF +/- 3TC/FTC
- Co-infection au cours de la grossesse: prescrire TDF +/- 3TC/FT

Nouveau-né: traitement VIH+/Sérovaccination à la naissance :

- Les Immunoglobulines anti-VHB IV ou IM: 30 UI/kg doivent être administrées à J0 soit dans les 12 à 24 heures après la naissance, doses à doubler en cas de présence d'Ag HBe.
- Vaccination selon le calendrier national de vaccination.

La vaccination anti VHB est systématiquement proposée chez les patients VIH positifs avec Ac anti-VHB négatifs et ce quelque soit le taux de CD4. En cas de charge virale VIH détectable et CD4 < 200, le TARV doit précéder la vaccination anti-VHB.

• **Professionnels de la santé** présentant un ADN VHB supérieur à 1000UI/ml seront traités par le ténofovir.

• Insuffisance rénale chronique, hémodialyse, transplantation rénale.

- Hémodialysé : si indication thérapeutique, faire une biopsie transjugulaire ou une biopsie per-cutanée après contrôle du temps de saignement. Autrement, le fibroscan peut être utilisé mais il n'est pas validé. Dans ces cas l'entécavir est le plus indiqué, les doses seront adaptées à la clairance de la créatinine.

Si clairance à la créatinine < 50 ml, ou hémodialyse, Entécavir 1cp de 0,5 mg par semaine.

- Transplanté rénal:

AgHBs+: traitement ou prophylaxie selon les recommandations.

Ac anti-HBc+: Dosage des ALAT et l'ADN VHB tous les six (06) mois, traiter si l'ADN VHB devient détectable.

• Transplantation hépatique

- Receveur AgHBs+: traitement systématique quel que soit le taux de l'ADN VHB et des ALAT, il sera maintenu après la transplantation hépatique à vie.

- Receveur AgHBs- et donneur Ac AntiHBc+ : traitement prophylactique par analogues à vie.

• Patients devant bénéficier d'une chimiothérapie

il s'agit de traitement immunosuppresseur, immunomodulateur (corticoïdes, anti TNF, Rituximab+++), avant d'entamer ces thérapeutiques, il est recommandé de réaliser systématiquement une recherche de l'AgHBs et des Ac anti-HBc totaux (IgG).

▪ Patients AgHBs+, anti-HBc+

- Hépatite virale chronique: traiter comme l'immunocompétent.

- Infection chronique: prophylaxie anti-VHB par le ténofovir, débuté sept (07) jours avant le traitement au plus tard, ou simultanément au traitement immunosuppresseur (IS). Il sera poursuivi douze (12) mois après l'arrêt de l'IS et dix huit (18) mois s'il s'agit des Ac anti-CD20 (rituximab).

Il est également recommandé de surveiller les ALAT et l'ADN VHB tous les six (06) mois jusqu'à douze (12) mois après arrêt des analogues.

▪ Patients AgHBs -, anti-HBc+

Risque élevé: Ac anti-CD20 (rituximab) ou greffe de cellules souches, la prophylaxie VHB est recommandée, poursuivie 18 mois après arrêt des immunosuppresseurs.

Risque modéré (Anti-TNF α , Anti-cytokines/ intégrines, Inhibiteurs Tyrosine kinase, CT>4 semaines), à faible (AZAT, 6MP, MTX, CT intra-articulaire, CT<1 semaine): surveillance ALAT/ AgHBs/ ADN VHB / 3 mois pendant le traitement par IS jusqu'à 12 mois après l'arrêt des IS, et traiter si DNAVHB ou Ag HBs+.

• Femmes enceintes

Dépistage de l'AgHBs et des Ac anti-HBc lors du 1^{er} trimestre de la grossesse. Si AgHBs positif, évaluation en milieu spécialisé de l'indication du traitement.

Si la fibrose est avancée ou en cas de cirrhose, un traitement par ténofovir est recommandé.

Si la patiente est déjà sous traitement par analogues, poursuivre le ténofovir. Si le traitement pris était l'entécavir switcher vers le ténofovir.

Chez la patiente non traitée, faire à 6 mois de grossesse un taux de l'ADN VHB. Si le taux est ≥ 200.000 UI/ml, une prophylaxie antivirale B par le ténofovir sera débutée à la semaine 24 de grossesse, poursuivie 12 semaines en post-partum. Un suivi sera assuré par une surveillance des ALAT jusqu' à 3 à 6 mois après l'accouchement.

Nouveau-né de mère AgHBs+

- Dépistage de l'AgHBs lors du 1er trimestre de la grossesse.

Si AgHBs positif, évaluation en milieu spécialisé de l'indication du traitement.

- Chez la patiente AgHBs positif non traitée, évaluer à 6 mois de grossesse l'ADN VHB. Si le taux est ≥ 200.000 UI/mL, une prophylaxie antivirale B par le ténofovir sera débutée à la semaine 24-28 de grossesse, poursuivie 12 semaines en post-partum.

- La sérovaccination est obligatoire. Le vaccin anti-VHB (10 μ g/0.5 ml) ainsi que 30 UI/kg d'immunoglobulines anti-HBs (un flacon de 100 UI) seront administrés dans les 6 à 12 heures après la naissance et, au mieux, en salle de travail, dans deux sites différents. Cette sérovaccination sera poursuivie selon le calendrier national de vaccination.

- La réponse vaccinale sera systématiquement évaluée par le pédiatre un à quatre mois après la dernière dose vaccinale (AgHBs et anticorps anti-HBs). Un taux d'Ac anti-HBs à 10 mUI/l où 100 UI/l est considéré comme protecteur alors qu'un taux >100 mUI/l où 1000 UI/l assure une protection de longue durée. L'allaitement maternel n'est pas contre indiqué chez les enfants correctement sérovaccinés.

Si le statut sérologique de la mère est inconnu et que le résultat du test n'est

pas obtenu dans les 12 heures après la naissance, la vaccination devrait être initiée. Au cas où la mère se révèle être AgHBs positive après avoir débuté sa vaccination, les Immunoglobulines anti-Hbs doivent être administrées dans les plus brefs délais, à savoir, dans les 7 premiers jours de vie.

- **Hépatite virale aiguë sévère**

Définie par une insuffisance hépatique avec ou sans signes d'encéphalopathie hépatique. Le traitement par le ténofovir est indiqué en coordination avec un centre de transplantation hépatique.

- **Les patients avec manifestations extra-hépatiques sévères** du VHB seront traités par le ténofovir.

- **Dépistage du carcinome hépatocellulaire**

Tous les patients AgHBs+ classés F3/F4 de Metavir doivent bénéficier d'une échographie-doppler avec un dosage de l'alpha-fœtoprotéine tous les 6 mois.

- **Le traitement n'est envisagé que dans un service spécialisé pour les indications suivantes:**

Cirrhose décompensée, patients transplantés hépatiques, patients transplantés rénaux, co-infection VHB-VIH.

- **Infection VHB chronique chez l'enfant (2 à 18 ans)**

Le traitement du VHB chez l'enfant est indiqué, sans précipitation, pour des groupes sélectionnés de patients.

Sont concernés par le traitement les enfants présentant:

- 1- Une cytolysse avec une élévation persistante des ALAT en l'absence d'autres causes dans le cas d'une hépatite virale chronique Ag HBe+ ou Ag HBe - avec des lésions histologiques modérées à sévères.
- 2- Une cirrhose.

Les médicaments utilisés sont:

entécavir: Enfant > 2 ans (> 30kg) = 0,5mg/j, posologies selon le poids uniquement pour les enfants > 2 ans (10-11kg = 0.15 mg, >11-14 kg = 0.2mg , > 14-17 kg = 0.25 mg , > 17-20kg = 0.30 mg, >20-23 kg = 0.35 mg , > 23-26 kg = 0.4 mg , >26-30 kg = 0.45 mg
ténofovir: enfant > 12 ans, 300 mg/j.

A- 4. Prophylaxie

La prophylaxie consiste à respecter les règles universelles d'hygiène, en évitant le partage d'objets personnels pouvant avoir un contact avec le sang, le contrôle du sang et ses dérivés, l'usage de préservatifs en cas de relation sexuelle, utiliser les dispositifs diagnostiques et thérapeutiques à usage unique, éviter la transmission mère-enfant. Le meilleur traitement reste la vaccination, efficace pour prévenir l'hépatite virale B.

Un titre d'Ac anti-HBs supérieur à 10 UI/ml, évalué 4 à 8 semaines après la dernière injection est considéré comme protecteur.

La protection reste efficace jusqu'à 30 ans après la vaccination.

Un contrôle de l'immunité après vaccination est recommandé pour les sujets à risque.

En cas d'échec de la vaccination, il est recommandé d'administrer 1 à 3 doses additionnelles de vaccin jusqu'à obtenir ce titre protecteur, sans dépasser un total de 6 doses.

Pour les sujets Ac Anti-HBc seuls, il est recommandé de faire une injection de rappel (1 injection de 20µg).

Vaccination des groupes particuliers ^[15]

Le dépistage sérologique avant la vaccination n'est pas recommandé.

Un titrage des anticorps anti-HBs doit être effectué 1 à 2 mois après l'administration de la dernière dose de la série vaccinale, par une méthode permettant une détermination quantitative du titre d'anticorps anti-HBs, (voir tableaux ci-après).

Vaccination des groupes particuliers

| | |
|--|--|
| Personnels de santé et autres personnes soumises à une exposition professionnelle au sang ou aux liquides biologiques infectés, ou à des environnements contaminés par le sang: agents d'entretien, de ménage, personnels intervenant dans les situations d'urgence. | Schéma de 3 doses. Un titrage des anticorps anti-HBs après la vaccination doit être envisagé. |
| Patients diabétiques | Schéma de 3 doses. Un titrage des anticorps anti-HBs après la vaccination doit être envisagé. |
| Nourrissons pesant moins de 2000 grammes à la naissance ou prématurés de mères positives pour l'AghBs. | Une première dose de vaccin contre l'hépatite virale B dès que possible après la naissance, de préférence dans un délai de 24 heures. Les autres doses selon le calendrier national de vaccination. Un titrage des anticorps anti-HBs après la vaccination doit être envisagé. |
| Patients atteints d'une insuffisance rénale chronique (hémodialysés) Patients atteints de MICI. | Schéma de 3 doses. Un titrage des anticorps anti-HBs après la vaccination doit être envisagé |
| Personnes séropositives pour le VIH et autres sujets immunodéprimés. | La vaccination doit se faire le plus précocement possible. Evaluation du titre en anticorps anti-HBs se fera 1 fois/an. Les personnes dont les titres sont < 10 mU/ml, après la série de primo vaccination doivent être revaccinées avec 3 doses supplémentaires, suivies d'une recherche des anticorps anti-HBs 1 à 2 mois après la troisième dose. |
| Voyageurs | Quand ils ne sont pas immunisés et ne disposent pas suffisamment de temps pour achever la série de vaccination selon le calendrier standard, un schéma de 3 doses 0, 7, 21 jours et une dernière dose 12 mois après la première. |
| Les patients transplantés d'organes. | Schéma de 3 doses. Un titrage des anticorps anti-HBs après la vaccination doit être envisagé |
| Les personnes atteintes d'une maladie hépatique chronique dont l'hépatite virale C. | Pas de contre indication à la vaccination. |
| Les femmes enceintes et les femmes allaitantes. | |
| Les détenus | |
| Les consommateurs de drogue par injection ou paille (voie nasale). | Schéma de 3 doses. Un titrage des anticorps anti-HBs après la vaccination doit être envisagé. |
| Les contacts familiaux et sexuels de personnes présentant une infection à VHB chronique. | |
| Les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes et les personnes ayant des partenaires sexuels multiples. | |

Prophylaxie post exposition et immunisation passive

Les nouveau-nés dont les mères sont positives pour l'Ag Hbs, particulièrement si elles sont également positives pour l'AgHBe.

Les personnes exposées par voie percutanée ou muqueuse à du sang ou à des liquides biologiques positifs pour l'AgHBs.

Les personnes non vaccinées exposées sexuellement à une personne positive pour l'AgHBs.

Les patients transplantés d'organes.

Les immunoglobulines anti hépatite virale B doivent être utilisées en complément du vaccin anti hépatite virale B

Algorithme 1

Hépatite virale chronique B AgHBe positif (non cirrhotique)

ALAT \leq LSN LSN > ALAT < 2LSN ALAT > 2xLSN

ADN VHB > 20 000 UI/ml

- Suivi ALAT, ADN VHB/3- 6mois
- Suivi AgHBe /6-12mois

ADN VHB \geq 20 000 UI/ml

- Traiter

ADN VHB > 20 000 UI/ml

- Exclure autre étiologie de l'élévation des ALAT
- Traiter si élévation des ALAT persiste si âge > 30 ans
- Evaluer Activité et fibrose hépatique (PBH ou Fibroscan)
- Traiter si \geq A2 et ou F2

2000 < ADN VHB > 20 000 UI/ml

- Exclure autre étiologie de l'élévation des ALAT
- Traiter si élévation des ALAT persiste et si âge > 30ans
- Evaluer Activité et fibrose hépatique (PBH ou Fibroscan)
- Traiter si \geq A2 et ou F2

Algorithme 2

Prise en charge de l'hépatite virale chronique Ag HBe négatif

ALAT ≤ LSN LSN > ALAT < 2LSN ALAT > 2xLSN

ADN VHB < 2000 UI/ml

- Suivi ALAT, ADN VHB/3-4mois/1an Puis tous les 6mois

2000 UI/ml < ADN VHB ≥ 20 000 UI/ml

- Suivi ALAT, ADN VHB/3-4mois/1an Puis tous les 6-12mois
- Suivi AgHBs 1 fois/an
- Evaluer la Fibrose : PBH ou fibroscan
- Traiter si ≥ A2 et ou F2

ADN VHB > 20 000 UI/ml

- Evaluer la Fibrose : PBH ou fibroscan
- Traiter si ≥ A2 et ou F2

ADN VHB détectable

- Exclure autre étiologie de l'élévation des ALAT
- Evaluer Activité et fibrose hépatique
- Traiter si ≥ A2 et ou F2

ADN VHB ≥ 2000 UI/ml

- Traiter

ADN VHB < 2000 UI/ml

- Exclure autre étiologie de l'élévation des ALAT
- Evaluer activité et fibrose hépatique
- Traiter si ≥ A2 et ou F2

Références bibliographiques

1-World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. Accessed June 3, 2019.

2-Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48:335-352.

3-Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology.*1997;26(3):215-285.

4-Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67 (4):1560-1599.

5-AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Chung RT, Davis GL, Jensen DM, Masur H, Saag MS, Thomas DL, Aronsohn AI, Charlton MR, Feld JJ, Fontana RJ, Ghany MG, Godofsky EW, Graham CS, Kim AY, Kiser JJ, Kottlilil S, Marks KM, Martin P, Mitruka K, Morgan TR, Naggie S, Raymond D, Reau NS, Schooley RT, Sherman KE, Sulkowski MS, Vargas HE, Ward JW, Wyles DL. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.*2015;62(3):932-54.

6-Enquête Ministère de la Santé de la Population 1998.

7-Bensalem A, Selmani K, Narjes H, Bencherifa N, Soltani M, Mostefaoui F, Kerioui C, Pineau P, Berkane S, Debzi N. Widespread geographical disparities in chronic hepatitis B virus infection in Algeria. *Arch Virol.* 2017 Jun; 162(6):1641-1648. doi: 10.1007/s00705-017-3284-6. E pub 2017 Feb 24.

8-Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017; 67 (2):370-398.

9-Sarin SK, Kumar M, Lau GK et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016; 10 (1): 1-98.

10-Idilman R. Management of special patient groups with hepatitis B virus

infection : The EASL 2017 Clinical Practice guidelines Turkish J Gastroenterol. 2017; 28 (6): 518-21.

11-E.PILLY Maladies infectieuses édition 2018.

12-European Aids Clinical Society (EACS) Recommandations version 9.0 octobre 2017.

13-Guide national de prise en charge thérapeutique de l'infection à VIH novembre 2017.

14-Memento thérapeutique du VIH/sida en Afrique 2017.

15-Vaccins anti-hépatite B: note de synthèse de l'OMS—relevé épidémiologique hebdomadaire, no 27, 7 juillet 2017.

Prise en charge de l'infection chronique à VHC

B- Prise en charge de l'infection à VHC

B- 1.Epidémiologie

Sur le plan épidémiologique, l'Algérie est considérée comme une zone géographique de moyenne endémicité de l'hépatite virale C. Chez les donneurs de sang, la prévalence des anticorps anti-VHC positifs est de 0,14% [1].

La population des hémodialysés étant la plus exposée, la prévalence de l'infection est de 23,8% [2].

Trois grandes régions géographiques avec une forte prévalence sont à distinguer, réparties comme suit: la région Est, comprenant les wilayas de Batna, Khenchela, Oum el Bouaghi et Tebessa; la région Centre représentée par la wilaya d'Alger et la région Ouest englobant les wilayas de Ain Témouchent et Sidi Bel Abbès [3]. Dans le tableau ci-dessous sont rapportées quelques notions épidémiologiques concernant des groupes particuliers issus de l'est du pays [4].

Chez l'enfant la séroprévalence mondiale de l'hépatite virale C a été estimée récemment entre 11 et 13 millions d'enfants dont environ 6 millions virémiques [5].

En l'absence d'études épidémiologiques de population, une prévalence globale d'au moins 1% est suggérée en Algérie.

| Population étudiée | Nombre de cas (n) | Séroprévalence (%) |
|---|-------------------|--------------------|
| • Population à risque | | |
| Les hémodialysés | 68 | 36.8 |
| Les patients avec hémoglobinopathie | 686 | 8.16 |
| Les détenus (les personnes privées de liberté) | 998 | 1.7 |
| Les sujets infectés par le VIH | 48 | 2.1 |
| Les populations du centre de dépistage volontaire | 4715 | 3.11 |
| • Population générale | | |
| Bilan pré-nuptial | 12 849 | 0.74 |
| Les donneurs de sang | 43 189 | 0.23 |

Tableau 1: Séroprévalence de l'hépatite virale C dans l'extrême Est Algérien [4]

Le génotype 1 est le plus fréquent, retrouvé dans 80% des cas, surtout au Centre et à l'Est du pays, avec une prédominance du sous-type 1b.

Le génotype 2 est rencontré dans 50% des cas à l'Ouest ^[3].

L'Algérie est un pays de moyenne endémicité
La population des hémodialysés est la plus exposée
Le génotype 1 est prédominant

B- 2.Objectif de la prise en charge

L'hépatite virale chronique C est à la fois une maladie virale et hépatique. L'objectif principal du traitement est la Réponse Virologique Soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement ^[6-11].

La RVS est définie par l'absence de détection de l'ARN du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement.

B. 3.Prise en charge diagnostique

B- 3.a.Quels sont les patients à dépister

Le dépistage du virus de l'hépatite virale C doit être systématique, indépendamment des antécédents chez les sujets ayant reçu du sang ou ses dérivés avant 1998, date de l'introduction obligatoire du dépistage du VHC dans notre pays^[12]. Il doit être également systématique chez les hémodialysés, qui constituent le réservoir principal du virus dans notre pays^[2,4].

Pour les autres patients, le dépistage anti-VHC devrait être basé sur les facteurs de risque^[7]

- Usagers de drogues ou antécédents de toxicomanie.
- Greffés (tissus, cellules ou organes).
- Enfants nés de mères séropositives pour le VHC.
- Séropositivité VIH, VHB.
- Asthénie inexpliquée.
- Exposition professionnelle.
- Augmentation persistante des transaminases.

- Entourage familial d'un patient atteint d'hépatite virale C.
- Pratique sexuelle à risque (partenaires multiples, hommes ayant une relation sexuelle avec hommes).
- Prisonniers ou antécédents d'incarcération.
- Hijama, tatouage, piercing, mésothérapie, acupuncture.
- Manifestations extra-hépatiques: cryoglobulinémie mixte, glomérulonéphrite membrano-proliférative.

Le dépistage doit être actif afin d'instaurer un traitement précoce, dont les objectifs sont d'éviter les complications de l'hépatopathie et d'éliminer le virus.

B- 3.b.Comment faire le dépistage ?

Le dépistage de l'infection à virus C est basé sur la recherche des anticorps anti-VHC (Ac anti-VHC) par un test ELISA de 3^{ème} génération par technique immuno-enzymatique ou par réaction de chimioluminescence^[13,14]. Ce test possède une bonne sensibilité et une bonne spécificité: un seul test suffit.

B- 3.c.Comment confirmer l'infection virale C ?

L'infection est confirmée ou infirmée grâce à la technique de PCR (polymérase chain réaction ou amplification génomique) en temps réel. Celle-ci est à la fois quantitative et qualitative, elle détermine la présence d'ARN viral et la charge virale ^[7-10, 13,15].

La PCR est un test de biologie moléculaire en temps réel, très sensible, qui permet la recherche de l'ARN du virus C, avec une limite inférieure de détection variant selon les techniques utilisées ^[7, 13,15].

Quatre-vingts pour cent (80%) des patients porteurs des Ac anti-VHC ont une PCR positive et sont des candidats potentiels à un traitement antiviral. Les vingts pour cent (20%) restants ont une PCR négative et sont considérés, de ce fait, comme guéris d'une infection aiguë. Toutefois, la positivité des Ac anti-VHC ne constitue pas d'emblée une preuve d'infection, le test de PCR reste indispensable. De même, lorsque le test de dépistage est indéterminé, une PCR est requise ^[7-9, 13,15].

En cas d'hépatite virale aiguë, la séroconversion (apparition des Ac anti-VHC) survient 4 à 5 semaines après l'épisode aigu, d'où l'intérêt de la PCR dans le diagnostic précoce d'un accident d'exposition au sang. Celle-ci se positive à partir du 14^{ème} jour, une 2^{ème} PCR devra être effectuée le 21^{ème} jour, quel que soit le résultat de la première [7-9, 13,15].

Chez les hémodialysés, et ce quel que soit le résultat du premier test de dépistage, la PCR est obligatoire. Par la suite, le dépistage en unité de dialyse doit être réalisé par un test Ac anti-VHC tous les 6 à 12 mois [2, 3, 7,9]. Selon les dernières recommandations du KDIGO 2018, le dépistage dans les centres de dialyse à forte prévalence d'infection VHC repose sur une PCR semestrielle [7].

Les greffés et les patients sous immunosuppresseurs peuvent avoir un test sérologique négatif, d'où l'intérêt de la recherche de l'ARN du VHC par la méthode de PCR [7-9].

La détermination du génotype n'est plus indiquée avec les régimes pan-génotypiques; elle sera réalisée en cas d'échec du traitement, couplée au test de résistance indisponible dans notre pays.

Le test ELISA de III^{ème} génération est l'examen de choix pour le dépistage. La PCR en temps réel est indispensable pour confirmer l'infection virale.

B- 3.d.Evaluation pré-thérapeutique [7-10]

B- 3.d.1.Histoire clinique et examen physique

Rechercher des facteurs de risque: syndrome métabolique (surpoids ou obésité, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie), symptômes coronariens (angine de poitrine, dyspnée d'effort).

Les troubles du rythme cardiaque ainsi que les antécédents coronariens nécessitent une évaluation cardiaque.

Evaluer la consommation d'alcool. Pour rappel, la dose toxique est supérieure à 30 gr/jour (10 gr = un verre de vin).

Les soins dispensés aux toxicomanes doivent être effectués par des spécialistes ayant une expérience avec cette population.

Etablir une liste de tous les médicaments pris par le patient pour évaluer les interactions possibles avec les agents antiviraux directs sur le site web de l'Université de Liverpool (www.hep-druginteractions.org), application téléchargeable sur un téléphone mobile.

B- 3.d.2.Examens biologiques [7, 9, 14,15]

- NFS: rechercher un hypersplénisme témoin d'hypertension portale.
- Taux de transaminases (ALAT).
- Taux de prothrombine pour éliminer une insuffisance hépatique liée à une cirrhose.
- Créatinine avec calcul de la clairance. Un seuil > 30 ml /min permet les posologies habituelles.
- Protéinurie, utile pour rechercher une cryoglobulinémie.
- Glycémie.
- Cholestérol, Triglycérides, HDL, LDL.
- Sérologies VIH, VHB.
- Test de grossesse.

B- 3.d.3.Evaluation de la fibrose hépatique

L'évaluation de la fibrose hépatique par la ponction biopsie hépatique (PBF) ou par des tests non invasifs doit impérativement être effectuée avant de traiter. Bien que la méthode de référence soit la PBF, elle est rarement utilisée.

Par contre, l'élastographie impulsionnelle hépatique (Fibroscan®) est la méthode la plus employée. En cas d'indisponibilité, les scores APRI et FIB4 peuvent être utilisés, ils sont disponibles gratuitement sur le web [7, 8,9].

L'objectif de ces examens est d'établir le diagnostic d'une hépatopathie chronique avancée compensée (HCAc), qui est la maladie qui précède la cirrhose clinique et/ou biologique et qui nécessite un dépistage du CHC comme la cirrhose [16].

La mise en évidence d'une HCAc se fait au moyen du Fibroscan®.

Le tableau ci-dessous illustre les différents seuils d'élasticité ainsi que le diagnostic correspondant. Dix mesures valides sont requises, l'intervalle interquartile doit être < 30% et le taux de réussite d'au moins 60%.

| Seuils (Kpa) | <10 | 10-15 | >15 |
|----------------|-------------|----------------|----------------|
| Interprétation | Pas de HCAc | HCAc suspectée | HCAc confirmée |

Tableau 2. Seuils retenus pour le diagnostic d'une HCAc^[16]

Quand le seuil d'élasticité est > 10 kpa, le patient doit être adressé au spécialiste. La PBH doit être envisagée chez les patients ayant des résultats discordants avec les méthodes non invasives, en cas d'échec du Fibroscan® et en présence de comorbidités (co-infection VHB-VIH-Alcoolisme-Insulinorésistance)^[7-9]. Les techniques non invasives de l'évaluation de la fibrose ne sont pas encore validées chez l'enfant. La ponction biopsie du foie reste l'examen de référence, son indication dans l'hépatite virale C de l'enfant n'est pas systématique et reste discutée au cas par cas notamment si suspicion d'une atteinte hépatique avancée^[17].

La classification histologique recommandée est le score de METAVIR (F0 absence de fibrose, F1 fibrose portale, F2 fibrose portale avec quelques septas, F3 fibrose septale, F4 cirrhose). La lecture doit être faite par un anatomopathologiste expérimenté^[7-9].

Les tests non invasifs et la biopsie du foie ne sont pas nécessaires en présence de signes cliniques évidents de cirrhose^[16].

L'échographie-doppler abdominale permet d'éliminer ou de retenir le diagnostic de cirrhose évidente, de rechercher une stéatose, des signes d'hypertension portale et une greffe néoplasique.

Une fibroscopie digestive haute à la recherche de varices œsophagiennes est indiquée en cas de cirrhose établie. Une élasticité < 25 KPa et un taux de plaquettes > 110 000 éléments/mm³ permettent de prédire l'absence de grosses varices œsophagiennes (critères de BAVENO VI expanded)^[16].

Il faut évaluer les comorbidités (syndrome métabolique, co-infection VHB ou VIH, addictions). Rechercher les interactions médicamenteuses possibles avec les agents antiviraux directs sur le site web de l'Université de Liverpool (www.hep-druginteractions.org).

Le Fibroscan® est l'examen clé pour évaluer la fibrose hépatique avant traitement. Le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée compensée (HCAc) est suspecté quand le seuil d'élasticité hépatique est > 10 kpa. Le patient doit alors être adressé au spécialiste.

La PBH garde sa place : chez l'enfant, en présence d'une comorbidité et en cas d'échec du Fibroscan®.

B- 4.Prise en charge thérapeutique

B- 4.a.Qui traiter ?

Tous les patients atteints d'une infection chronique par le VHC doivent être considérés comme candidats au traitement, que ces patients soient naïfs ou en échec d'un précédent traitement, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux ayant une comorbidité extra-hépatique sévère limitant leur espérance de vie à court terme [7-10].

B- 4.b.Protocole thérapeutique

Deux molécules génériques fabriquées localement sont retenues [11], le sofosbuvir (sofos cp 400 mg) antipolymérase NS5 B et le daclatasvir cp (Dacla) 60 mg inhibiteur de la protéine non structurale 5A (NS5A). Leur efficacité est démontrée dans les études d'enregistrement [11, 18-26] et récemment dans les études de la vraie vie, avec des taux de guérison virologique dépassant les 95% [18-26].

Deux molécules génériques combinées dans un seul comprimé sont en cours de fabrication , après décision de leur enregistrement, le sofosbuvir 400 mg antipolymérase NS5 B et le velpatasvir 100 mg anti- NS5A .

Pour l'EASL, les malades de génotype 1,2,3,4,5 seront traités par l'association sofosbuvir-velpatasvir 12 semaines avec un ajout de ribavirine dans le seul cas du génotype 3 associé à une cirrhose et en échec de traitement antérieur [8,9].

Les régimes thérapeutiques actuels sont les suivants ^[7-11,18-25]

- 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 60mg; posologie: 1 comprimé par jour.
- Sovelbek®: combinaison sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg ; posologie 1 comprimé par jour.

B- 4.c.Indications et durée du traitement (voir Algorithme de prise en charge, Algorithme 3)

• **Traitement par le sofosbuvir et daclatasvir**

- 1- Durée du traitement: 12 semaines en l'absence de cirrhose
- 2- Durée du traitement: 24 semaines dans les cas suivants:
 - Cirrhose.
 - G1a prétraité.
 - Echecs des régimes thérapeutiques suivants: sofosbuvir-ledipasvir, sofosbuvir-ribavirine; sofosbuvir-ribavirine-Interféron pégylé et Interféron Pégylé-ribavirine.

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**

- 1- durée du traitement: 12 semaines en absence ou en présence de cirrhose
- 2- avec un ajout de ribavirine dans le seul cas du génotype 3 associé à une cirrhose et en échec de traitement antérieur.

Le traitement n'est envisagé que dans un service spécialisé pour les indications suivantes

- Cirrhose décompensée: traitement de 24 semaines.
- Patients transplantés hépatiques: traitement de 24 semaines.
- Patients transplantés rénaux: traitement de 24 semaines.

- Patients hémodialysés: 12 à 24 semaines selon le degré de fibrose.
- co infection VIH-VHC: 12 semaines.
- Hépatite virale aiguë: 12 semaines.

Les services spécialisés sont:

- Hépato-gastroentérologie, médecine interne: pour les cirrhoses décompensées.
- Hépato-gastroentérologie: pour les transplantés hépatiques.
- Hépato-gastroentérologie, médecine interne: pour les transplantés rénaux.
- Maladies infectieuses: pour la co-infection VIH-VHC.

B- 4.d. Les contre-indications du traitement sont les suivantes ^[7-10]

- 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.

B- 4.e. Cas particuliers

Ne seront suivis que dans un service spécialisé

1- Pédiatrie

Les modalités thérapeutiques dépendent de l'âge de l'enfant ^[27,28]

La détermination du génotype reste indiquée chez l'enfant.

a- Les enfants âgés entre 12 et 17 ans

- Génotype 1: sofosbuvir cp 400 mg et ledipasvir cp 90 mg (Poids > 35 kg) 1cp/j pendant une durée de 12 semaines à prolonger à 24 semaines si cirrhose compensée.

- Génotype 2: sofosbuvir cp 400 mg et ribavirine (15 mg/kg) pendant 12 semaines.
- Génotype 3: sofosbuvir cp 400 mg et ribavirine (15 mg/kg) pendant 24 semaines.

b- Les enfants âgés entre 6 et 11 ans

sofosbuvir cp 200 mg et ledipasvir cp 45 mg (Poids 17-35 kg) formulation séparée si possible si non un demi comprimé du Sofosled® (sofosbuvir 400 mg et ledipasvir 90 mg).

c- Les enfants âgés entre 3 et 6 ans

La décision thérapeutique relève d'un centre pédiatrique expérimenté et dépendra du génotype, de la sévérité de la maladie, de la comorbidité ainsi que des risques d'effets secondaires.

d- Traitement pangénotypique de l'enfant par sofosbuvir daclatasvir ^[29]

Pour les enfants avec un poids \geq à 45kg la posologie est identique au patient adulte.

Pour les poids entre 17 et 45 kg la posologie du sofosbuvir est de 200 mg/j et pour le daclatasvir de 30 mg/j.

Pour les enfants dont le poids est \leq à 17kg, pas de données publiées à ce jour.

e- Traitement pangénotypique de l'enfant par sofosbuvir-velpatasvir ^[30]

Le traitement est indiqué chez les enfants à partir de 6 ans et dont le poids est supérieur à 17 kg .

2- Insuffisance rénale chronique < 30 ml/min et hémodialyse ^[7, 10,30]

- Sofosled® (sofosbuvir 400 mg et ledipasvir 90 mg): 1 comprimé trois fois par semaine (après chaque dialyse si patient hémodialysé).
- Sofosbuvir cp 200 mg, 1 comprimé par jour et daclatasvir cp 60 mg, 1 comprimé par jour.
- sofosbuvir cp 400 mg, 1 comprimé trois fois par semaine (après chaque dialyse si patient hémodialysé) et daclatasvir 60 mg, 1 comprimé par jour.
- Sofosdac®: 1 comprimé trois fois par semaine (après chaque dialyse si patient hémodialysé).
- sofosbuvir-velpatasvir , 1 comprimé par jour pendant 12 semaines.

3- Co-infection VIH-VHC ^[33-36]

-Cette co-infection est plus fréquente que celle du VHB-VIH. Le risque de transmission materno-fœtale, nosocomiale et sexuelle du VHC est plus élevé en raison d'une virémie VHC plus importante que chez le mono-infecté VHC. La progression de la fibrose est plus accélérée entraînant un pronostic plus lourd que chez le mono-infecté.

-Le dépistage du VHC doit être systématique chez tout patient diagnostiqué VIH+. Il doit être refait chaque année. La charge virale (PCR) VHC doit être faite chez toute personne ayant des pratiques à risque avec sérologie VHC négative et transaminases élevées de manière inexplicée.

-Les recommandations et les combinaisons thérapeutiques sont les mêmes que chez le mono-infecté du fait d'un taux de guérison et d'une tolérance identique. Cependant il faut vérifier systématiquement, avant la mise sous traitement, les interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux (ARV) et les antiviraux à action directe (AAD) particulièrement entre les inhibiteurs de protéase du VIH et du VHC, et ce en utilisant le site <http://www.hep-druginteractions.org>.

Traiter d'abord l'infection VIH avec des associations incluant un inhibiteur d'intégrase pour diminuer le risque d'interactions médicamenteuses. Traiter par la suite l'infection VHC.

Chez la femme enceinte co-infectée, le traitement ARV permet de réduire la transmission mère-enfant du VHC ; le traitement de l'HVC se fera après l'accouchement.

B- 5.Recommandations en cas d'échec thérapeutique ^[7-10]

L'échec est défini par la détection de l'ARN du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Dans ce cas, il faut déterminer le génotype.

La combinaison triple (sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir) est alors indiquée, (la fabrication locale est en cours). Dans ce cas, trois situations sont possibles:

- 1- Absence de cirrhose génotype non 3:
sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir pendant 12 semaines.
- 2- Patients cirrhotiques ou infectés par un VHC de génotype 3:

sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines.

3- Cirrhose décompensée en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération:

sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine pendant 24 semaines.

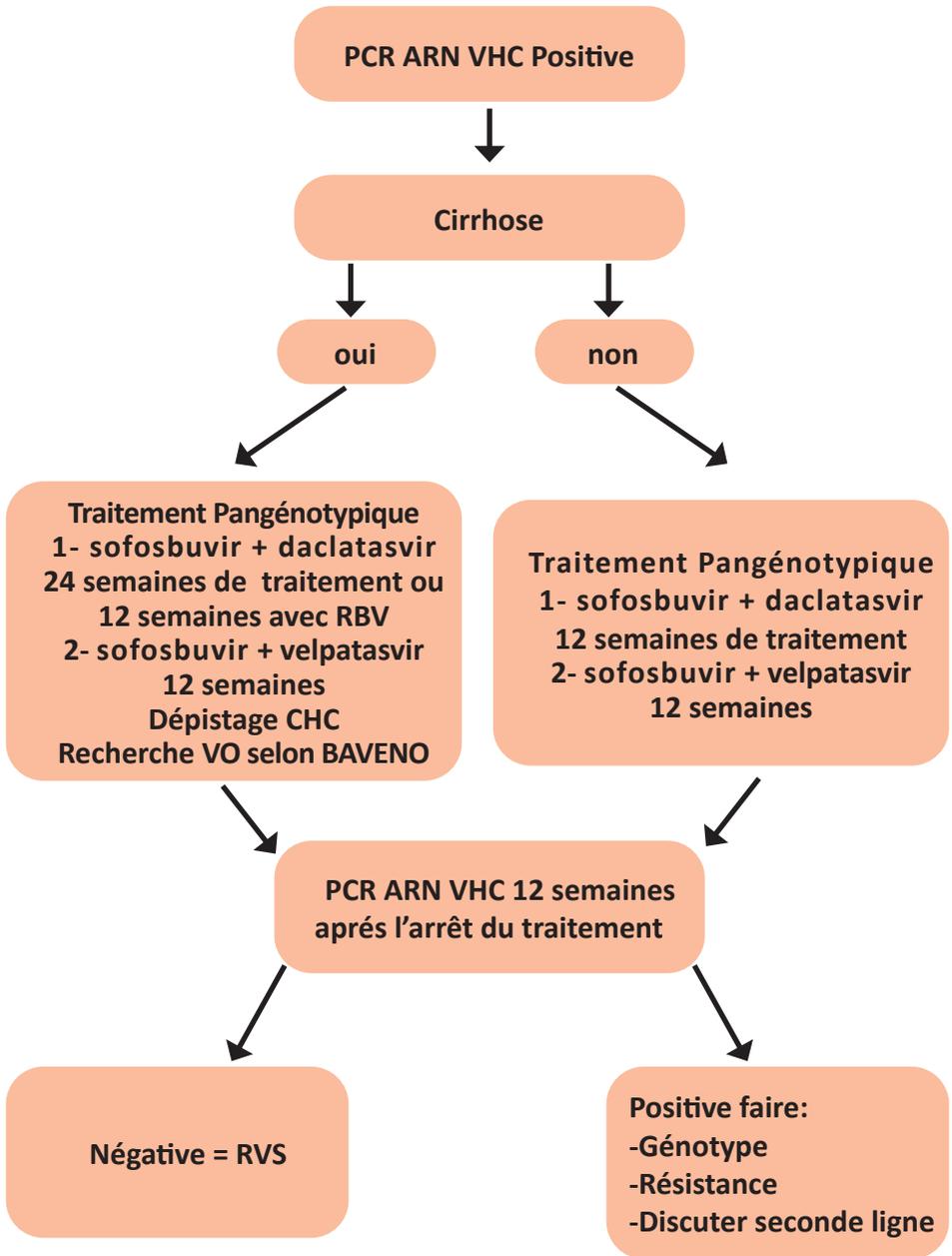
B- 6.Prophylaxie

Le contrôle de la transfusion sanguine constitue le premier rempart contre la transmission de cette infection. Le second rempart est représenté par la lutte contre les infections nosocomiales en appliquant les règles universelles d'hygiène. L'hémodialyse constitue un réservoir important du virus dans notre pays.

La survenue de nouvelles infections est retrouvée également dans le milieu de la toxicomanie.

Ainsi la stratégie d'élimination de l'hépatite virale C, pour une première étape passe par un dépistage actif des AC anti VHC, dans les groupes à risque et dans les régions endémiques du pays. Dans une seconde étape établir une stratégie du dépistage universel pour atteindre l'objectif 2030 assigné par l'OMS ^[2,7-10].

Algorithme 3



Prise en charge d'un patient atteint d'infection virale C chronique

Références bibliographiques

1-Agence Nationale du sang 2014.www.ans.dz

2-Enquête nationale VHB et VHC chez les hémodialysés 2008, MSPRH-IPA.

3-A.Bensalem, K.Selmani, N.Hihi, N.Bencherifa, F.Mostefaoui, C Kerioui, P. Pineau, N. Debzi and Saadi Berkane. Eastern region represents a worrying cluster of active hepatitis C in Algeria in 2012. Journal of Medical Virology 2016;88: 1394-1403.

4-M.Laouar, Mammeri Séroprévalence de l'hépatite virale C dans l'extrême Est Algérien, Médecine et maladies infectieuses 46 (2016) 50-57

5-El-Sayed M, Razavi H. Global estimate of HCV infection in the pediatric and adolescent population. J Hepatol 2015; 62:831–2.

6-Seeff LB. Natural history of hepatitis C. Hepatology.1997; 26(3):21S-28S.

7-AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Chung RT, Davis GL, Jensen DM, Masur H, Saag MS, Thomas DL, Aronsohn AI, Charlton MR, Feld JJ, Fontana RJ, Ghany MG, Godofsky EW, Graham CS, Kim AY, Kiser JJ, Kottlilil S, Marks KM, Martin P, Mitruka K, Morgan TR, Naggie S, Raymond D, Reau NS, Schooley RT, Sherman KE, Sulkowski MS, Vargas HE, John W Ward, David L Wyles. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015; 62(3):932-54.

8-EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol.2017; 66(1):153-194:10.1016/j.jhep.2016.09.001. 2016 Sep 22.(Update 2018).

9-Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France 2018 .

10-World Health Organization. Global hepatitis report. 2017.

11-Hill A, Tahat L, Mohammed MK, Nath S, Ttayem RF, Freeman JA, Benbitour I, Helmy S. Bioequivalent pharmacokinetics for generic and originator Hepatitis C Direct Acting Antivirals. P 1078 AASLD 2017.

12-Arrêté du 24 Mai 1998 fixant les règles de Bonnes Pratiques des Qualifications Biologiques du Don de Sang MSPRH.

13-Lebovics E, Torres R, Porter LK. Primary Care Perspectives on Hepatitis C Virus Screening, Diagnosis and Linking Patients to Appropriate Care. *Am J Med.*2017;**130**(2):S1-S2. Doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.001. Epub 2017 Jan 11.

14-Rapport d'activité 2015 <https://www.pasteur.dz>

15-Strass I R, Rutter K, Stättermayer AF, Beinhardt S, Kammer M, Hofer H, Ferenci P, Popow-Kraupp T. Real-Time PCR Assays for the Quantification of HCV RNA: Concordance, Discrepancies and Implications for Response Guided Therapy. *PLoS One.*2015 ;**10**(8):e0135963.

16-Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, Blasco H, Procopet B, Tsochatzis E, West brook RH, Bosch J, Berzigotti A, Abraldes JG, Genescà J. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology.* 2017; **66**(6):1980-1988.

17-Giuseppe Indolfi, y Loreto Hierro, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2018; **66**: 505–515.

18-Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Eng J Med* 2013;**368**:34-44.

19-Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Eng J Med* 2014; **370**:211-221.

20-Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2013;**368**: 1878-1887.

21-Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Eng J Med* 2014;**370**:1993-2001.

22-Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12 week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-1135.

23-Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, Bronowicki JP, Ledinghen VD, Zoulim F, Tran A, Metivier S, Zarski JP, Samuel D, Guyader D, Marcellin P, Minello A, Alric L, Thabut D, Chazouilleres O, Riachi G, Bourcier V, Mathurin P, Loustaud-Ratti V, D'Alterochel, Fouchard-Hubert I, Habersetzer F, Causse X, Geist C, Rosa I, Gournay J, Saillard E, Billaud E, Petrov-Sanchez V, Diallo A, Fontaine H, Carrat F; ANRS/AFEF HEPATHER study group. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol.* 2016 Sep 10. pii: S0168-8278(16)30486-X.

24-Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, Berg T, Spengler U, Weiland O, van der Valk M, Rockstroh J, Peck-Radosavljevic M, Zhao Y, Jimenez-Exposito MJ, Zeuzem S. 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 Nov;65(11):1861-1870.

25-Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, Mc Lauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, Gelson WTH, Mac Donald DC, Agarwal K, on behalf of HCV Research, UK. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2016;64:1224-1231 .

26-Freeman J, Debzi N, Khwairakpam G, Dragunova J, Golovin S, Wang J, Hill A, Houghton-Price V, Smith R, Korologou-Linden R, Freeman J, Jefferys G. High SVR rates using parallel imported generic DAAs in 1160 patients with Hepatitis C. World hepatitis summit Brazil 2017, <https://fixhepc.com>.

27-Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, Massetto B, Zhu Y, Kanwar B, German P, Svarovskaia E, Brainard DM, Wen J, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, and Schwarz K. The Safety and Effectiveness of Ledipasvir and Sofosbuvir in Adolescents 12-17 Years Old with Hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66(2).

28-Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, Honegger JR, Hardikar W, Hague R, Mittal N, Massetto B, Brainard DM, Hsueh CH, Shao J, Parhy B, Narkewicz MR, Rao GS, Whitworth S, Bansal S, Balistreri WF. Ledipasvir[®] Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2019 Jun 20. doi: 10.1002/hep.30830.

29-Abdel Ghaffar TY, El Naghi S, Abdel Gawad M, Helmy S, Abdel Ghaffar A, Yousef M, Moafy M. Safety and efficacy of combined sofosbuvir/daclatasvir treatment of children and adolescents with chronic hepatitis C Genotype 4. *J Viral Hepat*. 2019 Feb; 26(2):263-270. doi: 10.1111/jvh.13032. Epub 2018 Dec 7.

30- Fariyah Malik , Heather Bailey , Polin Chan , Intira Jeannie Collins , Antons Mozalevskis , Claire Thorne , Philippa Easterbrook .Where are the children in national hepatitis C policies? A global review of national strategic plans and guidelines doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100227. eCollection 2021 Apr.

31-Kumar M, Nayak SL, Gupta E, Kataria A, Sarin SK. Generic sofosbuvir-based direct-acting antivirals in hepatitis C virus-infected patients with chronic kidney disease. *Liver Int*. 2018; 38(12):2137-2148.

32-Sunil Taneja, Ajay Duseja, Manu Mehta, Arka De, Nipun Verma, Madhumita Premkumar, Radha K Dhiman, Virendra Singh, Mini P Singh, Radha K Ratho, Raja Ramachandran, Vivek Kumar , Harbir S Kohli .Sofosbuvir and Velpatasvir combination is safe and effective in treating chronic hepatitis C in end-stage renal disease on maintenance haemodialysis . *Liver Int*. 2021 Apr;41(4):705-709.doi: 10.1111/liv.14685.

33-Pilly. *Maladies infectieuses édition 2018*.

34-European Aids Clinical Society (EACS) *Recommandations version 9.0 octobre 2017*.

35-Guide national de prise en charge thérapeutique de l'infection à VIH novembre 2017.

36-Guide national Memento thérapeutique du VIH/sida en Afrique 2017.

Mesures de prévention contre les hépatites virales B et C

C- Mesures de prévention contre les hépatites virales B et C

Les hépatites virales B et C constituent un problème majeur de santé publique dans la mesure où elles apparaissent comme une épidémie silencieuse, la plupart des personnes contaminées par le VHB ou le VHC ignorent pendant longtemps leur infection. Elles se trouvent, ainsi, exposées à un risque élevé de développer une hépatopathie chronique (cirrhose, CHC) et peuvent transmettre sans le savoir l'infection à autrui.

Des mesures abordables, comme la vaccination, la sécurité des transfusions, la sécurité des injections, l'application des mesures universelles de bonnes pratiques d'hygiène se sont avérées efficaces pour réduire la transmission des hépatites virales, de plus l'efficacité des thérapies actuelles rendent compte de la nécessité de promouvoir davantage le dépistage.

Ce guide vient rappeler et fixer les directives générales en matière de prévention et de dépistage.

Le programme national de lutte contre les hépatites virales est composé de 3 axes essentiels :

1. Dépistage
2. Diagnostic et prise en charge
3. Prévention

C- 1.Axe.1.Dépistage

Il est anonyme et gratuit dans les structures de santé publiques et CDR (centres de dépistage régionaux).

Il est systématique pour le certificat prénuptial et ciblé pour les populations à risque.

Celles-ci sont représentées par les :

- Personnes vivant sous le même toit d'une personne présentant une infection à VHB ou à VHC ;
- Partenaires sexuels d'une personne présentant une infection à VHB ou à VHC ;

- Patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, thalassémiques, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe) ;
- Usagers de drogues par voie intraveineuse ou intra-nasale;
- Personnes qui séjournent ou qui ont séjourné en milieu carcéral;
- Personnes séropositives pour le VIH ou présentant une IST en cours ou récente;
- Personnes, quel que soit leur âge, ayant des relations sexuelles non protégées avec des partenaires différents;
- Personnes ayant pratiquées des tatouages avec effraction cutanée ou du piercing ou ayant subi une "hidjama" (saignées traditionnelles).

A cet effet, il y a lieu de veiller à ce que

- Toute personne ainsi dépistée connaisse son résultat et reçoive systématiquement des conseils de prévention,
- Toute personne présentant un signe de l'infection fasse l'objet de l'application des mesures suivantes:
 - Informer le patient des possibilités de soins et de traitement et de le conseiller;
 - Orienter le patient vers le service hospitalier chargé d'assurer la prise en charge et le suivi.

C- 2.Axe.2.Approche diagnostique et thérapeutique

Elle constitue une étape fondamentale basée sur, i) les examens de biologie moléculaire et l'évaluation de la fibrose, ii) la gratuité des molécules antivirales. Il est à rappeler que l'organisation de prise en charge comprend 45 centres de diagnostic et de traitement répartis à travers le territoire national.

C- 3.Axe.3.Prévention

l'Algérie à l'instar des autres pays adhère intimement aux recommandations de l'OMS dont l'objectif est de réduire de 90 % les nouvelles infections et 65 % la mortalité d'ici l'an 2030 (voir tableau ci-dessous)^[1].

| Target are as | | Baseline 2015 | 2020 target | 2030 target | | |
|-------------------------------|---|--|---|-----------------------|-----|------|
| Service coverage | Prevention | ① Three-dose hepatitis B vaccine for infants (coverage %) | 82% | 90% | 90% | |
| | | ② Prevention of mother-to-child transmission of HBV: hepatitis B birth-dose vaccination or other approaches (coverage %) | 38% | 50% | 90% | |
| | | ③ Blood and injection safety (coverage %) | Blood safety: donations screened with quality assurance | 89% | 95% | 100% |
| | | | Injection safety: use of engineered devices | 5% | 50% | 90% |
| | | ④ Harm reduction (sterile syringe/needle set distributed per person per year for people who inject drugs [PWID]) | 20 | 200 | 300 | |
| ⑤ Treatment | 5a. Diagnosis of HBV and HCV (coverage %) | <5% | 30 % | 90 % | | |
| | 5b. Treatment of HBV and HCV (coverage %) | <1% | 5 million (HBV) 3 million (HCV) | 80 % eligible treated | | |
| Impact leading to elimination | Incidence of chronic HBV and HCV infections | 6-10 million | 30% reduction | 90 % reduction | | |
| | Mortality from chronic HBV and HCV infections | 1.46 million | 30% reduction | 65 % reduction | | |

Tableau : Objectifs de l'OMS ,2015-2030 [1]

Ces recommandations sont largement applicables dans notre pays, étant donné que les soins et la prise en charge sont gratuits. De plus, les traitements génériques sont fabriqués localement.

C- 3.a.Directives nationales

- En matière d'hygiène de l'environnement : ont été émises par le ministère de la santé, elles concernent les établissements de santé publics et privés.
- En matière de précautions « standards »^[2] : il est impératif à ce que les mauvaises pratiques d'hygiène hospitalière soient bannies, tels que :
 - Le partage du matériel entre les patients ;
 - le non lavage des mains entre deux patients et le non-respect du protocole de lavage des mains ;
 - le non-respect des indications du port des gants ;
 - le mélange des matériels propres et sales durant les soins ;
 - le non-respect des protocoles de soins.
- En matière d'hygiène des mains : il est impératif de veiller au respect par le personnel de soins du protocole du lavage des mains qui doit être affiché au niveau de chaque poste de lavage et dans chaque unité et service de soins.
- En matière de désinfection et de stérilisation : compte tenu de la nécessité de sécuriser tous les actes invasifs dont les manquements engagent la responsabilité des intervenants à tous les niveaux jusqu'au prestataire de l'acte, il y a lieu, chacun en ce qui le concerne, de veiller strictement à :
 - L'application stricte des protocoles de nettoyage, de désinfection et de stérilisation des dispositifs médicaux dans le respect des bonnes pratiques universelles;
 - Avoir recours au procédé de stérilisation par la chaleur humide type autoclave.
- En matière d'élimination des déchets d'activités de soins : veiller au respect des différentes étapes d'élimination des déchets d'activités de soins notamment le tri à la source et le conditionnement (conteneurs, sachets plastiques de couleur jaune , vert , noir et rouge) conformes^[3].

C- 3.b.Prévention de l'hépatite virale B

C- 3.b.1.Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite virale B ^[4]

Il est impératif à ce que tout nouveau-né de mère porteuse du virus de l'hépatite virale B bénéficie d'une sérovaccination dès la naissance ou dans les 12 heures suivant la naissance selon les modalités suivantes: Immunoglobulines humaines anti-hépatite virale B à la posologie de 30UI/kg par voie intramusculaire (IM) associée obligatoirement au vaccin contre l'hépatite virale B qui doit être administré en même temps mais dans un site différent.

A ce titre, il faut promouvoir le dépistage de la femme enceinte.

C- 3.b.2.Vaccination contre l'hépatite virale B chez les professionnels de la santé et les personnes exposées au risque ^[5]

Il est indéniable d'améliorer la couverture vaccinale contre l'hépatite virale B chez cette catégorie de sujets à risque.

La vaccination demeure la principale mesure de prévention de l'hépatite virale B, elle permet de réduire le nombre de porteurs chroniques du virus de l'hépatite virale B (VHB) et les décès liés aux complications de cette infection: cirrhose et cancer du foie.

Les personnes concernées par cette vaccination obligatoire sont celles exerçant dans tout établissement ou organisme public ou privé de santé et qui sont en contact avec les patients, le sang et les autres produits biologiques, soit directement soit indirectement et ce, lors de la manipulation et du transport des dispositifs médicaux, des prélèvements biologiques, et des déchets d'activités liées aux soins.

A cet effet, il y a lieu

- De veiller à assurer la vaccination complète et dans les meilleurs délais contre l'hépatite virale B^[5] de tous :

- Les personnels nouvellement recrutés à des postes les exposant au risque de contamination, sauf preuve d'une vaccination antérieure complète (carte, livret, registre...) ;

- Les personnels en poste exposés au risque de contamination et qui ne sont pas encore correctement immunisés.

▪ De veiller à ce que les étudiants assujettis à l'obligation de cette vaccination soient correctement vaccinés^[6].

Au terme de la rédaction de ce guide, il est important de rappeler que nos praticiens généralistes, constituent la pierre angulaire et le moteur du programme national de lutte contre les hépatites virales B et C.

Nos collègues para-médicaux sont également des acteurs importants de la prévention.

Notre pays demeure une zone de moyenne d'endémicité, des moyens importants ont été déployés pour la réussite des programmes nationaux de santé publique. La gratuité de la prise en charge a permis un accès aisé au dépistage et à la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Références bibliographiques

- 1- World Health Organization. Global hepatitis report. 2017.
- 2- Instruction ministérielle n°02 du 21 mars 2006 relative à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale B et C en milieu de soins.
- 3- Instruction ministérielle n°04 du 12 mai 2013 relative à la gestion de la filière d'élimination des déchets d'activités de soins.
- 4- Note n°22 du 24 juillet 2013 relative à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite B de la mère à l'enfant.
- 5- Instruction n°14 du 10 septembre 2002 relative à l'obligation de la vaccination contre l'hépatite virale B.
- 6- Instruction interministérielle n°09 du 23 novembre 2013 relative à la vaccination contre l'hépatite virale B en milieu universitaire.

Vaccin

efficace dans la
prévention de
l'hépatite virale **B**

Dépistage

meilleur moyen de
prévention de
l'hépatite virale **B & C**

Traitement

guérison de l'hépatite **C**
par les antiviraux

