

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2012

Thèse N° 016/12

ESTIMATION DE L'IMPACT SANITAIRE DE L'HEPATITE C AU MAROC (MODELISATION PREVISIONNELLE)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/03/2012

PAR

Mlle. TOUZANI SOUMAYA

Née le 29 Avril 1986 à Fès

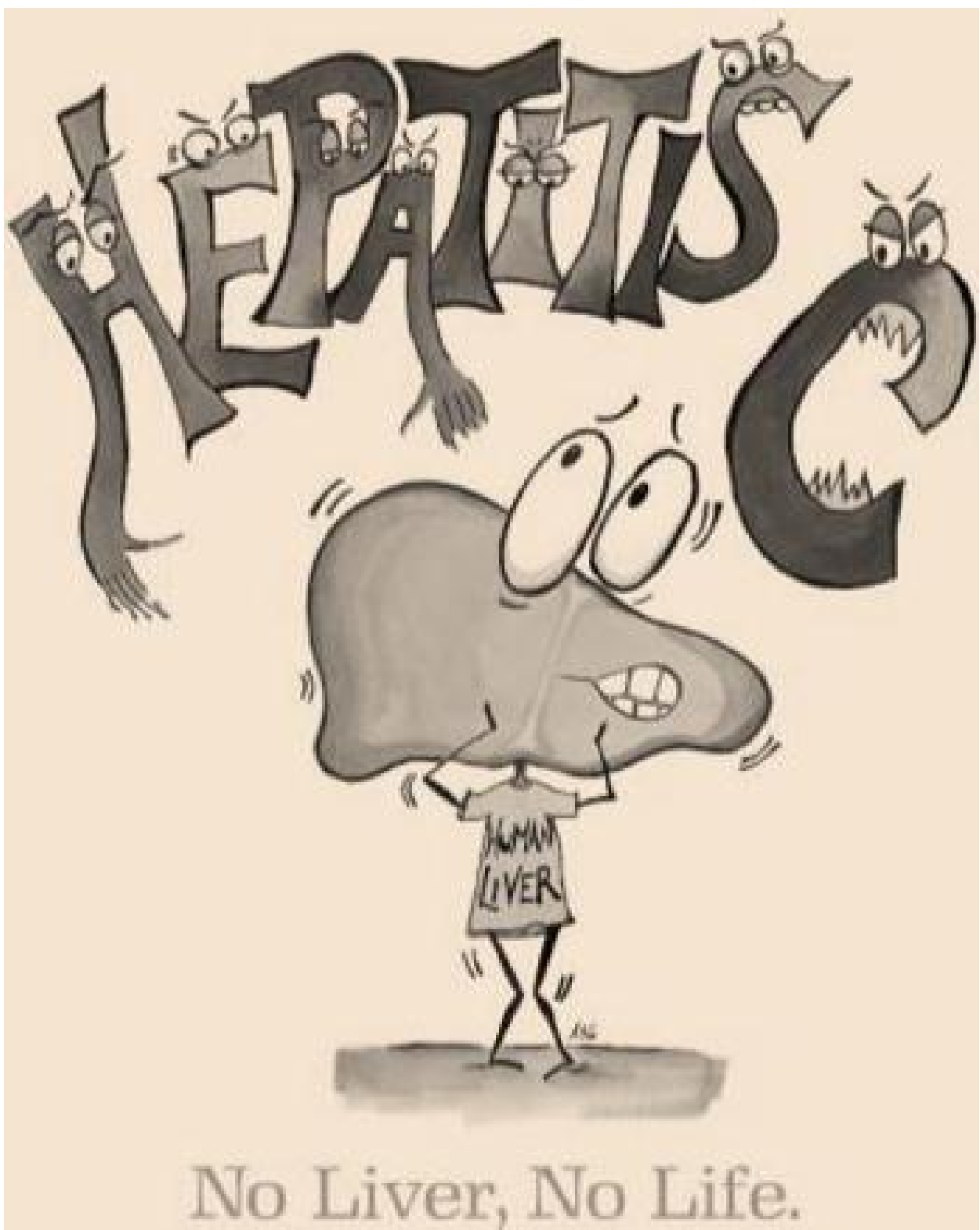
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hépatite virale C - Modélisation - Morbidité - Mortalité

JURY

M. IBRAHIMI SIDI ADIL.....	PRESIDENT
Professeur de Gastro-entérologie	
M. NEJJARI CHAKIB.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Epidémiologie clinique	
Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	} JUGES
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. AQODAD NOURDIN.....	
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
M. TACHFOUTI NABIL.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Epidémiologie clinique	



*L'hépatite C :
Plus vite on C,
Mieux C....*

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE – Mise au point sur l’hépatite C.....	15
I. Virologie	16
1. Structure.....	16
a. Particules virales et génome viral	16
b. Variabilité génétique : génotypes et quasi-espèces	17
2. Répartition géographique du génotype.....	18
3. Implication clinique de la variabilité génétique.....	20
4. Le diagnostic virologique de l’infection par le VHC	20
II. Diagnostic et prise en charge thérapeutique	22
A. Diagnostic et bilan pré-thérapeutique	22
1. Diagnostic biologique	22
2. Enquête clinique	22
3. Bilan décisionnel	23
B. Prise en charge thérapeutique	25
1. Traitement médicamenteux : la bithérapie antivirale	25
2. La transplantation hépatique.....	26
3. Mesures d’accompagnement.....	26
4. Suivi des malades non traités	26

C. Nouveautés thérapeutiques	27
1. La trithérapie : Quelle place ?.....	27
2. Hépatite C : Une nouvelle piste vaccinale.....	28
III. Transmission et populations exposées	29
A. Les facteurs de risque de transmission de l'infection par le VHC	29
1. La transfusion de produits sanguins.....	29
2. L'usage de drogue intraveineuse	29
3. La contamination nosocomiale	30
4. Transmission par des soins médicaux et paramédicaux extrahospitaliers.....	30
5. L'exposition professionnelle	31
6. La transmission familiale	31
a. La transmission entre partenaires sexuels	31
b. La transmission entre sujets vivant sous le même toit.....	32
c. La transmission mère-enfant	32
7. Actes corporels sans caractère médical avec effraction cutanée	32
8. Mode de transmission non encore identifié	32
9. Les co-infections VIH-VHC	33
B. Relation entre la source présumée d'infection et le génotype du VHC	33
§ Génotype : traceur épidémiologique ?.....	34
C. Les facteurs de risque dans une population marocaine	34
D. Les groupes à risque : cibles de dépistage	35
IV. L'hépatite virale C : Problème de santé publique	38
A. Au niveau mondial	38
1. Fréquence	38
a. Prévalence de l'infection virale C.....	38

b. Classification des pays selon l'importance de la prévalence et sa distribution par âge	42
c. Incidence de l'infection virale C	43
2. Fardeau	44
a. Mortalité	44
b. Hépatite C et transplantation hépatique.....	46
c. Morbidité.....	46
d. Coût économique.....	48
B. Au niveau régional	51
1. Moyen Orient.....	51
2. Afrique du Nord.....	51
C. La situation au Maroc.....	54
1. Population générale	54
2. Populations à risque	56
3. Complications en cirrhose et CHC	58
V. Faits et chiffres clés	59
DEUXIEME PARTIE – Bases du travail	60
I. Histoire naturelle de l'infection par le VHC.....	61
1. Hépatite aiguë	63
2. Hépatite à transaminases normales	65
3. Hépatite chronique minime	67
4. Hépatite modérée ou sévère.....	68
5. Fibrose et cirrhose	68
a. Progression de la fibrose.....	68
b. Cirrhose	69
c. Facteurs associés à la progression de la fibrose.....	70

6. Décompensation de la cirrhose	71
7. Carcinome hépatocellulaire	72
8. Mortalité.....	73
II. La modélisation mathématique	75
TROISIEME PARTIE – Notre étude	78
I. Exposé du problème.....	79
II. Objectifs	79
1. Objectif principal	79
2. Objectifs spécifiques	79
III. Matériel et méthodes	80
1. Le type d'étude	80
2. Population d'étude et critères d'inclusion	80
3. Le modèle de l'histoire naturelle de l'hépatite virale C	80
4. Recueil des données.....	82
a. La population marocaine.....	82
b. Les taux annuels de transition	83
c. Nos suppositions dans le modèle	85
d. Les stades histologiques de départ	85
5. Le modèle analytique	86
IV. Résultats	87
1. Définition de la cohorte d'étude	87
2. Projections des complications de l'HVC dans le temps.....	87
a. Devenir de notre cohorte à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 ans.....	87

b. La dynamique d'évolution de notre cohorte entre les états de santé sur 30 ans.....	93
Ø Hépatite chronique.....	93
Ø Cirrhose.....	94
Ø Décompensation de la cirrhose.....	95
Ø CHC.....	96
Ø Mortalité.....	97
V. Commentaires et Discussion.....	98
1. La modélisation de l'épidémiologie de l'hépatite C et de ses complications : Contexte et intérêt	98
2. Nos résultats.....	99
3. Les limites de notre étude	99
4. Nos résultats sont-ils comparables à d'autres ?	102
5. Les modèles de l'HVC dans le monde	104
6. Les avantages de notre étude.....	107
CONCLUSION : Recommandations et perspectives	109
RESUMES	112
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	118

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
ALAT	: ALanine Amino Transferase
ADN	: Acide Désoxyribo-Nucléique
ARN	: Acide Ribo-Nucléique
CHC	: Carcinome Hépatocellulaire
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
DALY	: Disability-Adjusted Life-Year
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GBD	: Global Burden of Disease
HCP	: Haut Commissariat au Plan
HVC	: Hépatite Virale C
IFN	: Interféron
IMC	: Indice de Masse Corporelle
MST	: Maladie Sexuellement Transmissible
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PBH	: Ponction Biopsie Hépatique
PCR	: Polymerase Chain Reaction
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHC	: Virus de l'Hépatite C
VIH	: Virus d'Immunodéficience Humaine
VO	: Varice Œsophagienne

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Représentation schématique du VHC.	16
Figure 2	: Organisation génomique du VHC.....	17
Figure 3	: Arbre phylogénique représentant les différents génotypes et sous- types du VHC (d'après Simmonds).	18
Figure 4	: Arbre décisionnel de l'infection par le VHC : du diagnostic au bilan pré-thérapeutique.....	24
Figure 5	: Distribution de la séroprévalence anti-VHC selon les pays. D'après l'OMS et Madhava V et al.	40
Figure 6	: Type de pays selon l'évolution de la séroprévalence (en %) selon l'âge. D'après Wasley AM et al.....	42
Figure 7	: Coûts directs de l'hépatite C aux Etats-Unis.	50
Figure 8	: Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. D'après De Ledinghen V.....	62
Figure 9	: Algorithme de simulation de l'épidémie d'infection à VHC.....	81
Figure 10	: Le modèle de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC.....	86
Figure 11	: Evolution de notre cohorte entre les états de santé sur une période de 30 ans.....	93
Figure 12	: Evolution des cas de cirrhose dans notre cohorte sur une période de 30 ans.....	94
Figure 13	: Evolution des cas de cirrhose décompensée dans notre cohorte sur une période de 25 ans.....	95
Figure 14	: Evolution des cas de CHC dans notre cohorte sur une période de 25 ans.....	96

Figure 15	: Evolution des cas de décès liés à l'HVC dans notre cohorte sur une période de 25 ans.	97
Figure 16	: Evolution des estimations des cas prévalents d'hépatite C chronique et de cirrhose aux Etats-Unis selon Davis et al.	103
Figure 17	: Nombre de cas de cirrhoses décompensées et de CHC projetés par année aux Etats-Unis selon Davis et al.	103

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	: Répartition géographique des géotypes et sous-types du VHC dans le monde.	19
Tableau 2	: Indication des tests virologiques dans le diagnostic et la prise en charge de l'infection par le VHC.....	21
Tableau 3	: Score de METAVIR.....	23
Tableau 4	: Estimation de la prévalence de l'infection par le VHC dans le monde par région OMS, 1999.....	39
Tableau 5	: DALY dans le monde, 1990: place de la maladie hépatique et du VHC.	47
Tableau 6	: DALY selon les estimations de l'OMS en 2004 par cause et par région.	48
Tableau 7	: Le fardeau économique de la maladie du foie et de l'HVC aux Etats-Unis (Estimations de 1998).	49
Tableau 8	: Prévalence de l'hépatite C chez les donneurs de sang marocains...	54
Tableau 9	: Prévalence des Ac anti -VHC chez la population générale marocaine.	55
Tableau 10	: Profil étiologique du CHC au Maroc.....	58
Tableau 11	: Lésions histologiques au cours des hépatites chroniques C à transaminases normales.	67
Tableau 12	: Facteurs associés ou non à la progression de la fibrose au cours de l'HVC.	71
Tableau 13	: Probabilité de survenue d'un carcinome hépatocellulaire (%) sur HVC chronique comparée entre différentes séries.....	73

Tableau 14	: Probabilité de survie des malades atteints d'hépatite chronique C (%) comparée entre différentes séries d'études rétrospectives.	74
Tableau 15	: Répartition de la population marocaine totale par groupes d'âge de 10 ans et par sexe au Maroc.	82
Tableau 16	: Prévalence de l'HVC dans la population marocaine (OMS).	83
Tableau 17	: Probabilités de transition annuelles entre les états de santé.	84
Tableau 18	: Caractérisation de notre cohorte d'étude.	87
Tableau 19	: Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2015.	88
Tableau 20	: Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2020.	89
Tableau 21	: Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2025.	90
Tableau 22	: Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2030.	91
Tableau 23	: Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2035.	92
Tableau 24	: Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2040.	92

INTRODUCTION

L'identification du virus de l'hépatite C (VHC) est assez récente puisqu'elle date de 1989 [1]. Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un virus a été identifié par son génome avant la mise en place d'un test sérologique mettant en évidence les anticorps anti-VHC spécifiques [2]. Le VHC est reconnu comme l'agent responsable de la majorité des hépatites post-transfusionnelles [1,2]. Le dépistage systématique des anticorps anti-VHC sur tous les dons de sang est devenu obligatoire au Maroc à partir de 1995 (décret n° 2-9420 du 16 novembre 1995/santé publique).

L'hépatite virale C (HVC) est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) [3], le VHC, avec 170 millions de porteurs chroniques soit 3% de la population générale, est présent dans toutes les régions du monde mais avec des variations géographiques entre Afrique (5.3%), Amérique (1.7%), Méditerranée Orientale (4.6%), Europe (1%), Asie du Sud-est (2.2%) et Pacifique Occidentale (3,9%). L'OMS a même défini des niveaux de prévalence regroupés comme suit : <1% ; 1-2.49 % ; 2,5-4.99 %; 5-9.99 % et ≥ 10 %.

Cependant, des hétérogénéités importantes peuvent être observées à l'intérieur d'une même zone, voire à l'intérieur du même pays. En Europe et en Amérique, il existe un gradient croissant Nord-Sud. Sur le continent africain, l'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale paraissent être des zones de haute endémicité ; alors qu'au nord du continent, la séroprévalence est modérée dans le Maghreb, plus élevée en Lybie et très forte en Egypte [3].

Au Maroc, faute d'études épidémiologiques récentes concernant la population générale marocaine, on ne dispose que des estimations de l'OMS selon lesquelles la séroprévalence du VHC varierait de 1% à 2.49% [3]. Une étude pionnière menée en

1996 par Benjelloun et al a rapporté des prévalences qui varient selon des groupes sélectionnés : 1.1% chez les donneurs de sang, 35.1% chez les hémodialysés, 42.4% chez les hémophiles et 3% chez les patients consultant pour MST [4].

L'ampleur du problème de l'hépatite virale C ne découle pas seulement de sa fréquence, mais également de son potentiel évolutif et donc de ses complications. Elle est le plus souvent asymptomatique et se caractérise par le passage à la chronicité pouvant conduire à une cirrhose puis à un carcinome hépatocellulaire. Son traitement est bien codifié et repose actuellement sur la bithérapie associant l'interféron et la ribavirine qui reste un traitement onéreux dans les pays sans couverture sanitaire généralisée comme le Maroc.

Ce problème de santé publique a conduit à plusieurs travaux de modélisation. Une quantification précise de la morbidité et la mortalité, présentes et futures, liées à l'épidémie de l'hépatite C, est utile pour appréhender les besoins en santé publique; elle nécessite la connaissance de l'historique et de l'histoire naturelle de cette épidémie. La modélisation mathématique semble être une approche utile lorsque les données observables sont insuffisantes. Elle permet de rassembler l'ensemble des connaissances disponibles et des hypothèses raisonnables pour, par exemple, reconstruire la dynamique de l'épidémie et pour en prédire les conséquences futures. De telles techniques de modélisation ont déjà joué un rôle important pour la compréhension de l'infection à VIH. Depuis 1999, quelques modèles prévisionnels concernant l'HVC ont été publiés dans différents pays comme la France, les Etats-Unis, le Canada, la Suisse ou encore l'Égypte. Aucune étude de ce genre n'existe au Maroc.

L'objectif de ce travail, qui se veut une étude de modélisation de l'infection à VHC, est d'estimer l'impact sanitaire à long terme de l'HVC au Maroc en se basant sur le modèle de Markov. Il s'agit de prédire la fréquence des principales

complications en estimant le fardeau en termes de morbidité et de mortalité et ce, en partant de deux scénarios extrêmes de prévalence de l'infection virale C basés sur les estimations de l'OMS.

Nous allons ainsi dans une première partie, procéder à un état des lieux sur les connaissances disponibles concernant l'hépatite C avec un intérêt particulier pour les données épidémiologiques. Le but est de caractériser l'ampleur du problème en terme de santé publique, et ceci a été la motivation première de notre étude. La deuxième partie de la présente thèse se veut descriptive des deux principaux piliers de notre étude : l'histoire naturelle de l'infection par le VHC d'une part, et la modélisation mathématique de Markov d'autre part. La troisième partie est consacrée à notre étude où un modèle de l'histoire naturelle de l'hépatite C a été développé et adapté au contexte marocain. La dernière partie est la conclusion de ce travail et une ouverture sur d'autres recherches possibles.

PREMIERE PARTIE:

Mise au point sur l'hépatite C

I. VIROLOGIE

1. Structure :

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été identifié en 1989 par Choo et al par des méthodes de biologie moléculaire [1,2]. Connue comme étant le principal agent étiologique des hépatites « non A, non B », ce virus a été classé au sein de la famille des Flaviviridae et est le seul représentant du genre Hepacivirus.

a. Particules virales et génome viral :

Les particules virales ont un diamètre de 55 à 65 nm. Elles sont constituées, de l'extérieur vers l'intérieur, de trois structures : une enveloppe lipidique au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virales E1 et E2 ; une capside protéique ; et le génome viral constitué d'une molécule d'ARN simple brin (figure 1).

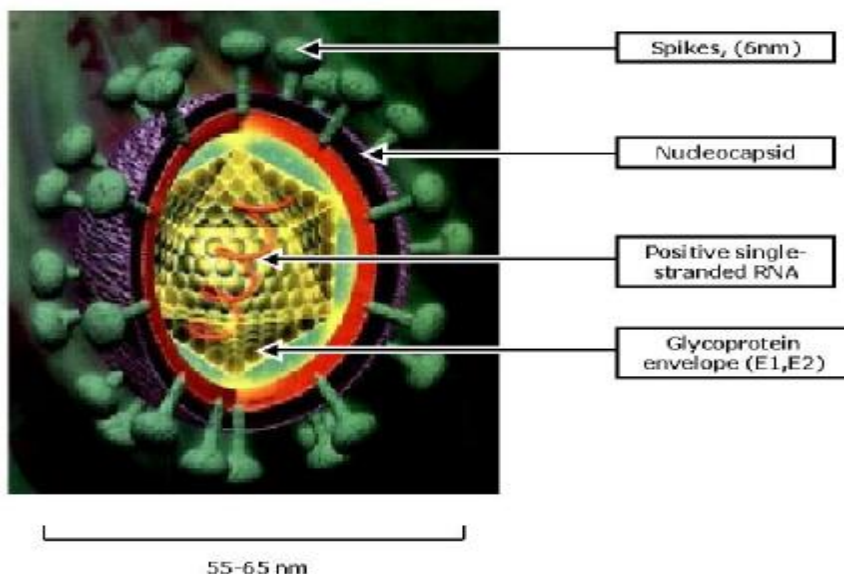


Figure 1 : Représentation schématique du VHC

Le génome du VHC est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive d'environ 9,6 kb. Il comprend trois régions distinctes de 5' à 3' : la région 5' non codante, le cadre de lecture ouvert et la région 3' non codante (figure 2).

Le génome code pour une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés qui sera secondairement scindée en différentes protéines de maturation virale. Parmi ces protéines, E1 et E2 qui sont présentes dans l'enveloppe virale et C dans la capside, sont appelées protéines structurales, les autres sont nommées protéines non structurales. Chaque protéine a un rôle bien défini soit dans le cycle de réplication virale, soit dans la constitution du virus [5].

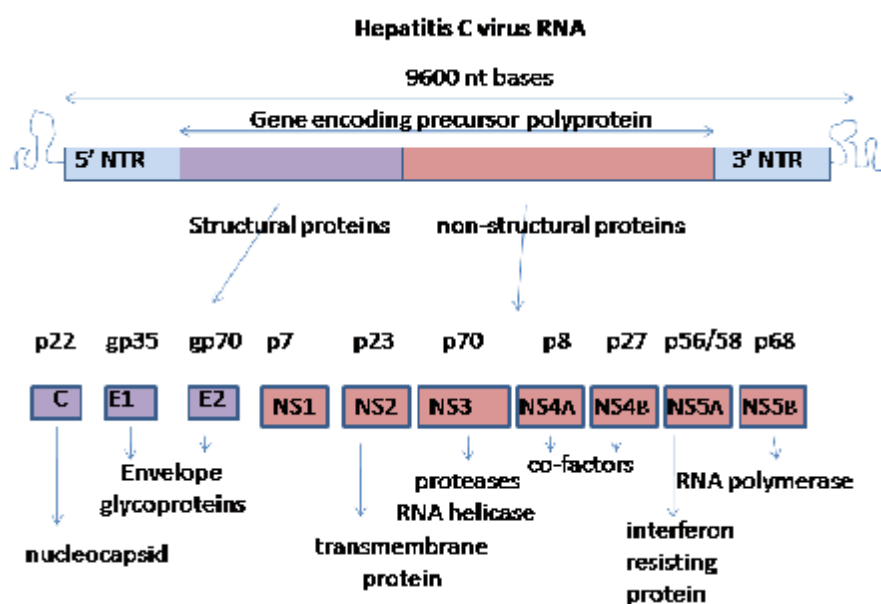


Figure 2 : Organisation génomique du VHC

b. Variabilité génétique [6,7]

Le VHC est caractérisé par une réplication virale rapide et une forte variabilité génétique. La production quotidienne de virions est estimée à 10^{12} particules virales au cours de la phase chronique de la maladie. Ce niveau élevé de réplication, associé à une absence de correction des erreurs de transcription aboutit à l'émergence de nombreux variants viraux. Ainsi, il existe 6 génotypes majeurs et une centaine de sous-types (figure 3).

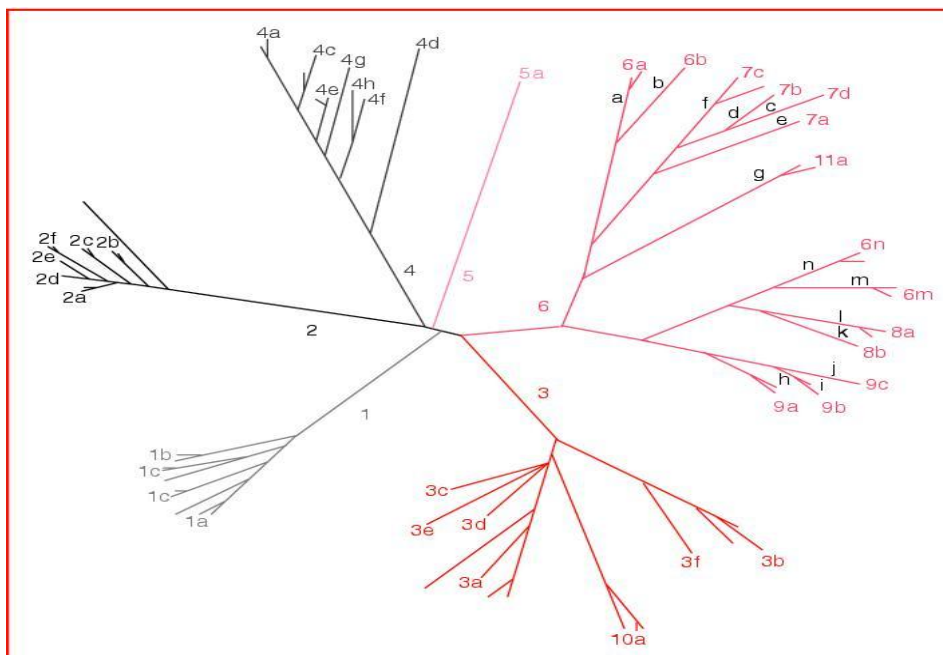


Figure 3 : Arbre phylogénique représentant les différents génotypes et sous-types du VHC (d'après Simmonds) [8]

De plus, chaque malade infecté peut héberger plusieurs clones viraux apparus au cours de la réplication virale initiale ou secondairement acquis, appelés *quasi-espèces*.

2. Répartition géographique des génotypes [9]

Le VHC est ubiquitaire. La distribution géographique de ce virus et de ses génotypes provient des brassages de population et du développement de la toxicomanie et de la transfusion sanguine. Les génotypes 1, 2 et 3 sont responsables de la majorité des hépatites C en Europe de l'Ouest, aux Etats-Unis et au Japon. Cependant, il existe des génotypes qui sont exclusifs ou très prévalents dans certains continents. Le génotype 4 est, par exemple, très fréquent en Afrique Centrale, en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. Le génotype 5 prédomine en Afrique du Sud alors que le génotype 6 est très présent dans le Sud-est asiatique. Le génotype 3, avec de nombreux sous-types de 3a à 3x, est particulièrement fréquent

en Inde et aurait probablement été ramené en Europe par des toxicomanes. On a récemment découvert plusieurs sous-types 1 et 2 en Afrique de l'Ouest, ce qui indique une situation probablement endémique dans cette région. Dans une même région, la répartition des génotypes dépend, en fait, surtout des groupes à risque. Au Maroc, le sous-type 1b paraît prévalent au sein des groupes des sujets âgés et des hémodialysés [15].

Tableau 1 : Répartition géographique des génotypes et sous-types du VHC dans le monde

Région	Génotype/sous-type		Références
	Fréquent	Moins fréquent	
Amérique du Nord	1a	1b, 2b, 3a	[10,11]
Europe			
Europe Nord	1a	1b, 2, 3a	[10,11]
Europe Est et Sud	1b	1a, 2, 3, 2c	[12,13]
Japan	1b	2a, 2b, 3b	[14]
Afrique du Nord			
Maroc	1b	2a, 2c, 1a	[15,16]
Tunisie	1b	1a,2a,2b,3a,4	[17]
Egypt	4	1a,1b,2a	[18]
Afrique Centrale			
Gabon	4	1a, 1b, 2a, 2b	[19]
Nigeria	1,4	2	[20]
Cameroune	4	1,2	[21]
Afrique du Sud	5	1,2,3,4	[22]
Moyen-Orient			[23]
Jordanie	1a	1b,4	
Arabie Saoudite	4	1a,1b,3a	
Liban	4	1a,1b	
Turquie	1b	1a	

3. Implication clinique de la variabilité génétique [6]

De nombreuses observations indiquent que la variabilité génétique du VHC est associée à l'évolution de la maladie hépatique et à la réponse au traitement. Les mécanismes impliqués ne sont pas complètement élucidés.

De façon évidente, la variabilité génétique, en particulier au niveau des protéines d'enveloppe, complique singulièrement la réalisation d'un vaccin contre l'hépatite C et la prévention des réinfections au cours de la transplantation hépatique par les immunoglobulines.

4. Le diagnostic virologique de l'infection par le VHC [24]

Le diagnostic de l'infection par le VHC repose sur deux types de tests virologiques disponibles aujourd'hui.

Le *diagnostic indirect* repose sur les techniques immuno-enzymatiques (ELISA). Les tests ELISA de 3ème génération peuvent détecter les anticorps dirigés contre les protéines structurales et non structurales 4 à 10 semaines après le début de l'infection. Un test ELISA pour la détection de l'antigène de capsid du VHC a été développé, réduisant ainsi la fenêtre sérologique de l'infection aiguë.

Le *diagnostic direct* repose sur les techniques de biologie moléculaire permettant la détection (ARN qualitatif), la quantification (charge virale) et la caractérisation (génotypage) du génome viral par une technique d'amplification génomique type PCR.

Le tableau 2 résume les indications des tests virologiques dans la prise en charge des infections par le VHC.

Tableau 2 : Indication des tests virologiques dans le diagnostic et la prise en charge de l'infection par le VHC [24]

Indications	Tests recommandés
Diagnostic de l'infection	Détection des anticorps anti-VHC
	Détection qualitative de l'ARN viral
Etablissement du pronostic	Aucun test virologique
Décision de traiter	Détection qualitative de l'ARN viral
Durée du traitement	Détermination du génotype
	Mesure de la charge virale
Evaluation de la réponse au traitement	Détection qualitative de l'ARN viral

II. Diagnostic et prise en charge thérapeutique

A. Diagnostic et bilan pré-thérapeutique [25]

La recherche d'une infection par le VHC s'effectue dans différentes conditions : dépistage ciblé (antécédents de toxicomanie, de transfusion), découverte d'une hypertransaminasémie, symptômes extra-hépatiques (asthénie...).

1. Diagnostic biologique

L'ARN du VHC est le premier marqueur détectable. Il apparaît 7 à 21 jours après la contamination. Dans un deuxième temps, on constate une augmentation des transaminases supérieure à 10 fois la normale au delà du 15^{ème} jour et après 4 semaines. Les anticorps se positivent 4 à 10 semaines après la contamination (test très sensible et très spécifique) et persistent après la guérison (spontanée ou après traitement). Le passage vers la chronicité s'effectue dans 75 à 80%. Après un dosage de confirmation des anticorps anti-VHC, l'hépatite C chronique est diagnostiquée par la détection qualitative de l'ARN du VHC dans le sérum, marqueur de la réplication virale.

2. Enquête clinique

Seules 10% des phases aiguës sont symptomatiques avec un ictère 2 à 12 semaines après la contamination, disparaissant rapidement. Cette phase n'est jamais fulminante en l'absence de cofacteurs.

L'*enquête clinique* cherche des signes extra-hépatiques éventuellement liés à l'infection virale C (asthénie, arthralgies, myalgies, signes cutanés), des signes physiques de cirrhose (hépatomégalie, manifestations d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale) ou des éléments en faveur d'une comorbidité ou de facteurs de risque (âge, sexe, date et modes présumés de contamination, statut VIH et VHB, index de masse corporelle élevé, signes d'imprégnation alcoolique).

Les manifestations cliniques de l'hépatite chronique C et la qualité de vie ne sont pas corrélées à la sévérité de la maladie.

3. Bilan décisionnel

Il précise les arguments en faveur et en défaveur de l'instauration d'un traitement antiviral.

- a. Le bilan biologique comprend des tests hépatiques.
- b. La détermination du génotype viral est indispensable. En cas de virus de génotype 2 ou 3, les traitements actuels sont plus efficaces et leur durée plus brève.
- c. La charge virale est prédictive de la réponse au traitement.
- d. La recherche d'une comorbidité doit inclure : les sérologies VIH et VHB, un bilan d'auto-immunité, une fonction rénale, une glycémie et un bilan lipidique (syndrome dysmétabolique) et un bilan martial.
- e. Une échographie abdominale est effectuée pour étudier le parenchyme hépatique et chercher des signes d'hypertension portale.
- f. La Ponction Biopsie Hépatique (PBH) permet d'établir le bilan lésionnel. L'activité nécrotico-inflammatoire, cotée de A0 à A3, et le degré de fibrose, coté de F0 à F4, constituent les deux paramètres du score METAVIR.

Tableau 3 : Score de METAVIR [26]

Score de fibrose	Score d'activité nécrotico-inflammatoire
F0 : pas de fibrose	A0 : pas de signes histologiques d'activité
F1 : fibrose portale sans septa	A1 : activité minimale
F2 : quelques septa	A2 : activité modérée
F3 : nombreux septa sans cirrhose	A3 : activité sévère
F4 : cirrhose	

g. Les marqueurs biologiques de fibrose peuvent constituer une alternative à la PBH quand ils sont validés par les études en cours. Depuis 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'utilisation du Fibrotest pour confirmer le diagnostic de cirrhose non compliquée au cours de l'hépatite chronique C non traitée chez l'adulte [27].

h. L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) est validée chez des patients atteints d'hépatite chronique C non traitée et chez des patients co-infectés VIH-VHC, en respectant les précautions d'utilisation et d'interprétation des résultats [27].

i. La recherche de contre-indications définitives ou temporaires aux traitements pourrait inclure: un test de grossesse, un électrocardiogramme, un examen ophtalmologique ou un avis psychiatrique.

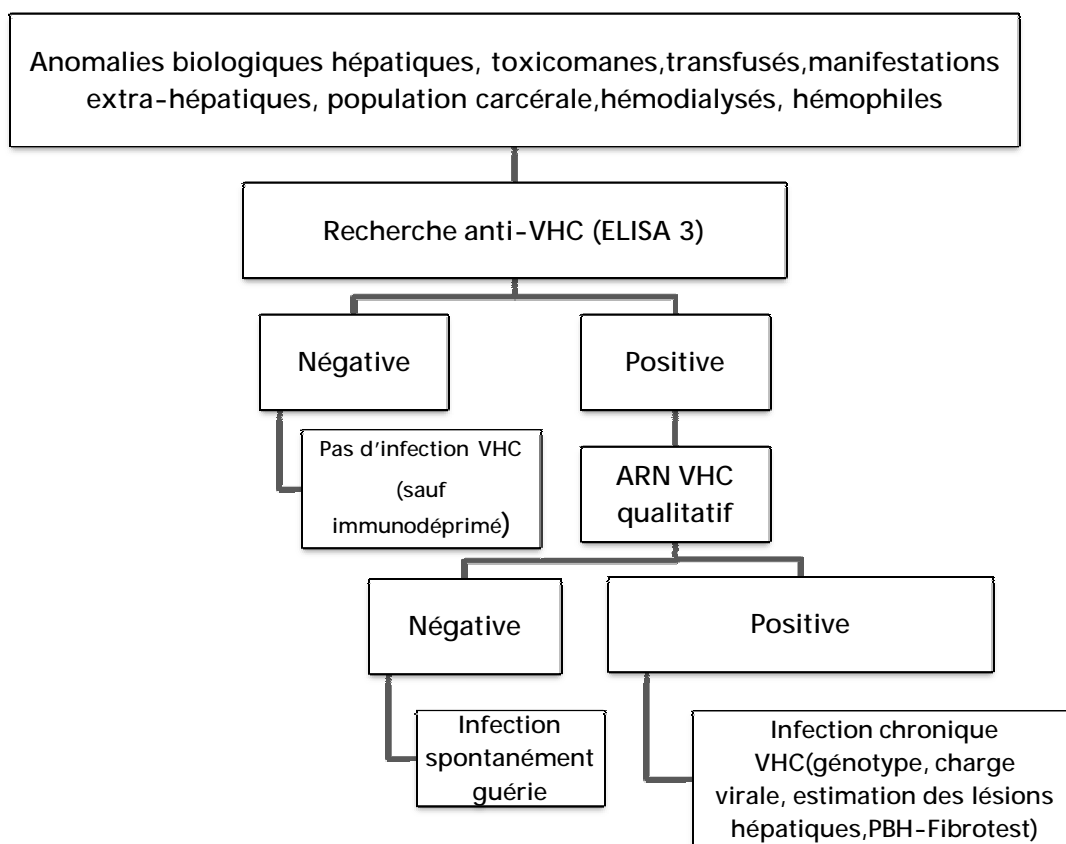


Figure 4 : Arbre décisionnel de l'infection par le VHC : du diagnostic au bilan pré-thérapeutique [28]

B. Prise en charge thérapeutique [25]

1. Traitement médicamenteux : la bithérapie antivirale

Les buts du traitement sont :

- § L'éradication du virus permettant la guérison de l'infection ;
- § La prévention de la cirrhose et de ses complications ;
- § La réduction des symptômes extra-hépatiques ;
- § La prévention de la contamination.

Des facteurs prédictifs de bonne réponse sont actuellement identifiés : les génotypes 2 et 3, la charge virale, l'âge < 40 ans, l'atteinte hépatique minime, l'absence de stéatose, le sexe féminin.

Les indications et les contre-indications font l'objet de plusieurs conférences de consensus, et découlent du bilan décisionnel pré- thérapeutique.

Le traitement de référence est la bithérapie associant l'interféron (IFN) pégylé et la ribavirine. L'interféron est une cytokine aux nombreuses propriétés antivirales, immuno-modulatrices et antiprolifératives. La pégylation de l'IFN diminue la clairance rénale du médicament, prolonge sa demi-vie et augmente sa concentration plasmatique; de ce fait une injection par semaine suffit. La ribavirine est un analogue nucléosidique à large spectre actif sur les virus à ARN et ADN. La durée du traitement varie en fonction du génotype. De plus, le dosage de la charge virale à 3 mois est un facteur pronostique important dont dépend la poursuite du traitement.

Les critères de réponse au traitement sont biochimiques, virologiques et histo-pathologiques.

2. La transplantation hépatique

La transplantation hépatique est indiquée soit en cas de cirrhose « décompensée », soit en cas de carcinome hépatocellulaire (lésion unique < 5 cm ou 3 nodules < 3 cm). Une réinfection du greffon survient dans la quasi-totalité des cas. Les modalités du traitement antiviral pour juguler cette réinfection sont actuellement discutées.

3. Mesures d'accompagnement

Il s'agit de limiter les facteurs aggravants de fibrose :

- § Sevrage complet d'alcool ;
- § Perte de poids en cas d'obésité ;
- § Equilibre du diabète ;
- § Réduction voire arrêt du tabac, bien qu'il n'ait pas encore été prouvé que le tabagisme est un facteur aggravant ;
- § Vaccination contre l'hépatite B.

4. Suivi des malades non traités

Il dépend du stade de l'hépatite au moment du diagnostic, de l'âge, des comorbidités et de l'évolution des transaminases :

- § L'absence de lésion ou des lésions minimales à la PBH nécessite une surveillance clinico-biologique semestrielle. Une nouvelle PBH sera effectuée après 5 ans ou plus précocement en cas de facteurs de comorbidités ou d'augmentation de transaminases.
- § La biopsie n'est pas indiquée en cas de transaminases normales contrôlées à plusieurs reprises, par contre un contrôle semestriel de l'examen clinique et des transaminases est indiqué.

§ Cirrhose prouvée ou non histologiquement : surveillance quadrimestrielle clinico-biologico-échographique, dépistage des varices œsophagiennes par fibroscopie pour discussion d'une prophylaxie primaire du risque hémorragique.

C. Nouveautés thérapeutiques

1. La trithérapie : Quelle place ? [29,30]

La bithérapie par IFN pégylé et ribavirine, traitement de référence de l'hépatite chronique C depuis des années, permet de guérir globalement 55% des patients, tous génotypes confondus et 45% de ceux infectés par le génotype 1, le plus fréquent. La guérison, définie par une négativation de la virémie 24 semaines après l'arrêt du traitement, est associée à une amélioration pronostique des patients par le biais d'une diminution de la mortalité et de la morbidité.

Le développement de nouvelles molécules antivirales C efficaces contre les souches de génotype 1, deux inhibiteurs de protéase, le bocéprévir ou le télaprévir, permet, en association avec l'IFN pégylé et la ribavirine, de guérir 70 à 75% des patients, avec une réduction à 24 semaines de la durée de traitement pour la moitié des patients. Ceci représente un véritable tournant dans la prise en charge, en modifiant les indications, les schémas thérapeutiques, la surveillance virologique, les facteurs prédictifs de réponse au traitement et la gestion de sa tolérance. Le risque « nouveau » de ces trithérapies est le développement de mutation génotypique et l'apparition de nouveaux effets secondaires.

Ces progrès thérapeutiques permettront une diminution de la mortalité liée à cette maladie.

Cette avancée thérapeutique pourrait selon certaines estimations tripler le nombre de patients à traiter en 2012 [31].

La trithérapie incluant des inhibiteurs de protéase semble être ainsi plus efficace que la bithérapie.

2. Hépatite C : une nouvelle piste vaccinale [32]

Pour la première fois, les chercheurs sont parvenus à produire chez l'animal des anticorps à large spectre contre le virus de l'hépatite C. Publiés en août 2011, ces résultats ouvrent la voie à la mise au point d'un vaccin contre l'hépatite C et plus largement, vers une nouvelle technologie pour le développement de vaccins contre d'autres infections (VIH, dengue...).

III. Transmission et populations exposées

A. Les facteurs de risque de transmission de l'infection par le VHC

La transmission du VHC est essentiellement parentérale et résulte de la mise en contact direct du sang d'un sujet indemne avec celui d'un sujet infecté. Dans ce cas, les deux principaux modes de transmission sont la transfusion sanguine et la toxicomanie intraveineuse.

Cependant dans environ 20 % des cas, le mécanisme de transmission demeure inconnu, ouvrant la porte à différentes hypothèses [33].

1. La transfusion de produits sanguins

Elle a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection jusqu'en 1990 [34,35]. Ces dernières années ont été marquées par une diminution progressive du risque d'hépatite post-transfusionnelle en rapport avec l'introduction d'étapes d'inactivation virale dans la préparation des produits dérivés du sang et l'éviction des donneurs du sang à risque [36].

La mise en place, depuis 2001, du dépistage génomique viral systématique pour tout don du sang, devrait encore réduire le risque résiduel de transmission par transfusion du VHC en éliminant la possibilité d'un don de sang par un sujet récemment infecté dont les anticorps ne seraient pas encore apparus.

2. L'usage de drogue intraveineuse

Ce mode de contamination s'est développé à la fin des années 60 dans une population jeune à prédominance masculine. La pratique de partage des seringues était très fréquente avant l'épidémie VIH, expliquant la forte séroprévalence du VHC chez les anciens usagers de drogue, estimée entre 50 et 80 % en France [37]. Malgré la prise de conscience du risque viral lié à l'épidémie VIH et l'autorisation de vente libre des seringues en pharmacie, le risque de contamination par le VHC du fait de la toxicomanie n'a pas diminué aussi vite que le risque d'infection par le VIH [38,39].

La diffusion du VHC semble également possible chez les usagers de drogue n'utilisant pas la voie intraveineuse, mais la voie intra-nasale. Le partage de la paille utilisée pour "sniffer", associé à des lésions de la muqueuse nasale, pourrait expliquer ce mode de contamination [39,40].

3. La contamination nosocomiale

Le rôle joué par la contamination nosocomiale est difficile à évaluer. La transfusion de sang ou autres produits sanguins a souvent été méconnue des malades. En dehors des transfusions, la contamination nosocomiale relève essentiellement de l'utilisation de matériel mal désinfecté.

Cela a été bien démontré dans les centres d'hémodialyse [41], lors des endoscopies digestives avec biopsies [42] ou à l'occasion de l'utilisation inadéquate d'auto piqueurs pour dosage de la glycémie. Le mode de contamination nosocomial a pu être très fréquent jusqu'en 1970, époque où les actes se faisaient avec du matériel non jetable et mal stérilisé. Aujourd'hui, un meilleur respect des règles d'hygiène et des recommandations de désinfection du matériel médical non jetable ainsi que le développement du matériel à usage unique devraient permettre à terme une quasi-disparition de ce type de risque nosocomial.

D'exceptionnels cas de transmission de médecin à malade ont également été rapportés, à l'occasion d'interventions chirurgicales sanglantes [43].

4. Transmission par des soins médicaux ou paramédicaux extrahospitaliers

Les soins dentaires, l'acupuncture, la mésothérapie, ainsi que des actes infirmiers, de pédicurie, peuvent être à l'origine de la transmission de l'infection par le VHC.

Les modes de contamination incriminés sont encore l'utilisation de matériel non à usage unique, de matériel mal désinfecté et le non respect des règles élémentaires d'hygiène.

5. L'exposition professionnelle

Liée à une blessure accidentelle avec du matériel souillé, elle apparaît comme un mode de transmission mineur du VHC. Estimé entre 3% et 5%, le risque de contamination après accident avec exposition au sang (AES) pourrait atteindre 10 % quand le sujet source est très virémique. La diminution des hépatites C d'origine professionnelle se fait par l'éviction des gestes à risque et le respect des recommandations lors d'un AES [44].

6. La transmission familiale

La transmission familiale du VHC correspond à trois différents modes mineurs de contamination.

a. La transmission entre partenaires sexuels

Elle a été initialement évoquée devant la constatation d'une séroprévalence plus élevée chez les partenaires de sujets séropositifs que dans la population de donneurs de sang. Ces études de séroprévalence transversales permettent difficilement d'affirmer que la transmission du VHC est réellement sexuelle [45].

En effet, si l'ARN du VHC a été mis en évidence dans le sang menstruel des femmes infectées, il n'a pas été trouvé dans les sécrétions vaginales et sa présence dans le sperme est inconstante, à des concentrations 10 à 100 fois plus faibles que dans le plasma. La séropositivité des partenaires pourrait être le fait d'un facteur de risque commun au couple ou du partage d'objets de toilette contaminés [46].

b. La transmission entre sujets vivant sous le même toit

Elle pourrait être également liée au partage d'objets de toilette responsables de petites plaies et favorisée par une promiscuité forte et des conditions d'hygiène défectueuses [47].

c. La transmission mère-enfant

Elle a été bien démontrée. Sur l'ensemble des séries publiées, le risque de transmission est faible, estimé à environ 5 % en l'absence de co-infection par le VIH, mais il pourrait atteindre 10 % en ne prenant en compte que les mères virémiques [48]. Le risque est beaucoup plus élevé (20 à 30 %) quand les mères sont co-infectées par le VIH [49]. La contamination du nouveau-né semble liée à l'importance de la charge virale chez la mère et favorisée par l'utilisation de forceps au cours des accouchements difficiles. Les études sont encore insuffisantes pour recommander la pratique systématique d'une césarienne pour diminuer le risque de transmission mère enfant au cours des accouchements [50].

L'allaitement n'apparaît pas comme un risque supplémentaire de transmission du VHC et n'est donc pas contre-indiqué.

7. Actes corporels sans caractère médical avec effraction cutanée

Certaines pratiques sont concernées par le risque de transmission du VHC : tatouages, piercing, perçage du lobe de l'oreille par les bijoutiers, des pratiques de scarifications rituelles des pays d'Afrique.....

Il est difficile d'évaluer le risque lié à ces pratiques.

8. Mode de transmission non encore identifié [33]

Dans environ 20 % des cas, le mécanisme de transmission du VHC demeure inconnu. Plusieurs hypothèses peuvent être émises :

- § un facteur de risque dissimulé par le malade (toxicomanie) ;
- § un facteur de risque méconnu ou oublié (transfusion) ;

- § une transmission percutanée méconnue, qu'il s'agisse de soins médicaux ou dentaires anciens, ou de pratiques telles que les vaccinations de masse ou les scarifications rituelles dans les pays à forte prévalence du VHC ;
- § un mode de transmission non encore identifié, que la multiplicité des études épidémiologiques rend de plus en plus improbable.

9. Les co-infections VIH-VHC

En raison de leur voie de transmission commune, la co-infection par le VHC et le VIH est fréquente. Une infection par le VHC touche ainsi 10 à 30 % des sujets infectés par le VIH aux Etats-Unis [51]. Si l'infection virale C ne semble pas avoir d'influence sur la progression de l'infection VIH, à l'inverse, l'infection VIH a un effet néfaste sur l'infection VHC [52]. Chez les patients co-infectés, une augmentation de la charge virale C est habituelle, pouvant rendre compte d'une plus fréquente transmission mère-enfant ou sexuelle du VHC [49].

B. Relation entre la source présumée d'infection et le génotype du VHC

Il est bien établi que les six principaux génotypes du VHC ont une répartition géographique qui leur est propre. Ainsi, en Europe de l'Ouest et notamment en France, le génotype le plus prévalent est le génotype 1 (1b et 1a), suivi du génotype 3 et du génotype 2.

Cependant, il a également été montré une forte relation entre le mode présumé de contamination et les génotypes [53] : le génotype 3 et dans une moindre mesure le génotype 1a sont plus fréquents chez les sujets contaminés par toxicomanie, tandis que le génotype 1b et, dans une moindre mesure, le 1a et le 2 sont rencontrés chez les malades transfusés.

Au Maroc [15], parmi les malades virémiques pour le VHC, deux génotypes apparaissent majoritaires, le 1b et le 2a/2c. Ces données sont comparables aux

distributions des génotypes aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest [10,11]. Le génotype 4, non retrouvé au Maroc, est prévalent dans d'autres pays d'Afrique notamment en Egypte [18]. Ceci suggère que les modes de contamination et de diffusion de l'infection par le VHC peuvent être variables sur un même continent.

§ Génotype : traceur épidémiologique ? [9]

Les études de génotype peuvent constituer un indicateur intéressant dans l'étude des migrations de populations et du commerce des produits sanguins entre les différentes régions du globe. Cependant, elles restent trop grossières pour analyser les modes de transmission entre individus et, en particulier, pour affirmer une contamination par une même source. Seule une analyse phylogénétique à partir de séquences permet d'établir la réalité d'une transmission nosocomiale, sexuelle ou mère-enfant. Ces études, comme celles utilisées en criminologie, sont fondées sur des techniques d'avenir pour les investigations médico-légales.

C. Facteurs de risque de l'infection dans une population marocaine [4]

Selon l'étude menée par Benjelloun et al, des séroprévalences élevées ont été retrouvées chez les hémodialysés et les hémophiles soulignant l'importance de la transmission par voie sanguine de ce virus. La transmission verticale est liée à l'exposition des femmes enceintes aux facteurs de risque habituels (MST, toxicomanie par voie veineuse). La prévalence élevée chez un groupe de patients infectés par le VIH renforce le rôle du VIH comme cofacteur dans la transmission sexuelle du VHC.

Au Maroc, outre la transfusion de produits sanguins et de ses dérivés relativement maîtrisés depuis le dépistage systématique des donneurs du sang en 1994, il ne faut pas négliger les autres facteurs de risque tels que les soins dentaires chez les dentistes ne disposant pas d'autoclave ou chez les arracheurs de

dents, les soins avec du matériel non jetable, la circoncision, le tatouage, le piercing et les accouchements à domicile...

D. Groupes à risque : cibles de dépistage

En janvier 2001, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) a défini des recommandations actualisées de dépistage de l'hépatite C [54].

La notion de facteur de risque a été élargie par rapport aux précédentes recommandations des Conférences de Consensus.

Ces recommandations ne reviennent pas sur le choix de la méthode de dépistage qui reste la pratique d'une sérologie ELISA.

La politique d'un dépistage ciblé est maintenue, les groupes à risque étant clairement identifiés.

1. Les sujets exposés à des actes médicaux ou ayant des comportements à risque de contamination quantifié et élevé (prévalence > 2 %)

Il s'agit des :

§ sujets ayant reçu des produits sanguins stables avant 1988 ou des produits sanguins labiles avant 1992 ou une greffe de tissu, de cellules ou d'organe avant 1992. La transfusion n'étant pas toujours connue, il convient de dépister le VHC chez les sujets ayant pu être transfusés du fait de la gravité des traitements médicaux ou chirurgicaux effectués : intervention chirurgicale lourde, séjour en réanimation, accouchement difficile, hémorragie digestive, etc. Une attention particulière doit être portée à repérer les sujets qui ont pu être transfusés du fait de soins en néonatalogie ou en pédiatrie : anciens grands prématurés, enfants nés avec une pathologie grave, antécédents d'exsanguino-transfusion, etc. ;

- § sujets ayant utilisé au moins une fois dans leur vie des drogues par voie intraveineuse, quelle que soit la date d'utilisation. De plus, les toxicomanes qui restent actifs doivent être dépistés régulièrement ;
- § enfants nés de mère séropositive pour le VHC ;
- § patients hémodialysés ;
- § sujets découverts séropositifs pour le VIH.

2. Les sujets ayant un facteur d'exposition avec un risque non quantifié ou faible (prévalence < 2 %)

Il s'agit :

- § des partenaires sexuels de sujets contaminés par le VHC ;
- § de l'entourage familial des patients contaminés, vu le risque d'exposition au VHC par le partage d'objets souillés de sang (objets de toilette notamment) ;
- § des sujets incarcérés ou ayant été incarcérés, du fait des antécédents possibles de toxicomanie et des risques possibles liés à la promiscuité ;
- § des sujets ayant eu un tatouage ou un piercing avec du matériel non à usage unique ;
- § des sujets ayant eu de la mésothérapie sans matériel à usage unique ou de l'acupuncture sans utilisation d'aiguilles personnelles ou à usage unique ;
- § des sujets avec un taux élevé d'ALAT sans cause connue;
- § des sujets originaires ou ayant reçu des soins dans des pays réputés ou présumés à forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Afrique, Amérique du Sud).

En dehors d'un accident d'exposition au sang, le dépistage systématique n'est pas actuellement recommandé chez les professionnels de santé.

Les sujets ayant eu des actes invasifs (endoscopie, intervention chirurgicale sans transfusion.), avant que soient rendues obligatoires les mesures de désinfection universelles en 1996, ont pu être contaminés. Mais ce risque n'est pas quantifiable et n'est pas forcément différent de celui de la population générale. Recommander le dépistage systématique chez ces sujets ne paraît pas plus justifié que de recommander le dépistage dans la population générale. Ce dernier n'est pas recommandé.

IV. L'hépatite virale C : Problème de santé publique

L'infection par le VHC sévit dans le monde entier. Elle constitue un véritable problème de santé publique vu sa fréquence d'une part, et son potentiel évolutif, chez certains malades, vers la cirrhose et ses complications d'autre part.

A. Au niveau mondial

1. Fréquence

La plupart des données épidémiologiques disponibles jusqu'à présent décrivent la prévalence de l'infection par le VHC car il est difficile de préciser l'incidence vu la fréquence des formes asymptomatiques de l'hépatite C aigue.

a. Prévalence de l'infection virale C

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a compilé des données sur l'épidémiologie de l'hépatite C dans le monde entier pour émettre un premier rapport en 1997 mis à jour de façon périodique. Malgré les faiblesses et les imprécisions des études, il apparaît que l'infection par le VHC est un problème bien plus préoccupant dans les pays les moins avancés que dans les pays occidentaux [3].

À partir des données disponibles, l'OMS a estimé qu'en 1999, 170 millions de personnes, soit 2,9% de la population mondiale, vivaient avec une infection à VHC.

Le tableau 4 indique la prévalence de l'hépatite C dans les six régions définies par l'OMS : L'Afrique, l'Amérique, la Méditerranée Orientale, l'Europe, l'Asie du Sud-est et les régions Occidentales du Pacifique [3]. Puisqu'aucune donnée n'était disponible dans 57 pays, le véritable nombre de sujets infectés par le VHC pourrait être considérablement plus élevé. L'Europe et l'Amérique du Nord compteraient environ 22 millions de sujets séropositifs pour le VHC contre 147 millions pour le reste du monde, dont 31,9 millions en Afrique. Ainsi, et comme pour d'autres

infections chroniques graves telles que l'infection par le VIH, l'hépatite B ou la tuberculose, on constate que l'hépatite C pèse d'un poids démesurément plus élevé sur la santé des populations des pays les moins avancés et les plus démunis.

Tableau 4 : Estimation de la prévalence de l'infection par le VHC dans le monde par région OMS, 1999 [3]

Région OMS	Population totale (Millions)	Prévalence de l'hépatite C (%)	Population infectée (Millions)	Nombre de pays sans données épidémiologiques
Afrique	602	5.3	31.9	12
Amérique	785	1.7	13.1	7
Méditerranée Orientale	466	4.6	21.3	5
Europe	858	1.0	8.9	19
Asie du Sud-est	1500	2.2	32.3	3
Pacifique Occidentale	1600	3.9	62.2	11
Total	5811	2.9	169.7	57

Ces prévalences globales, qui n'ont d'intérêt que dans l'estimation du poids en santé publique par grande région administrative de l'OMS cachent, cependant, des disparités (figure 5).

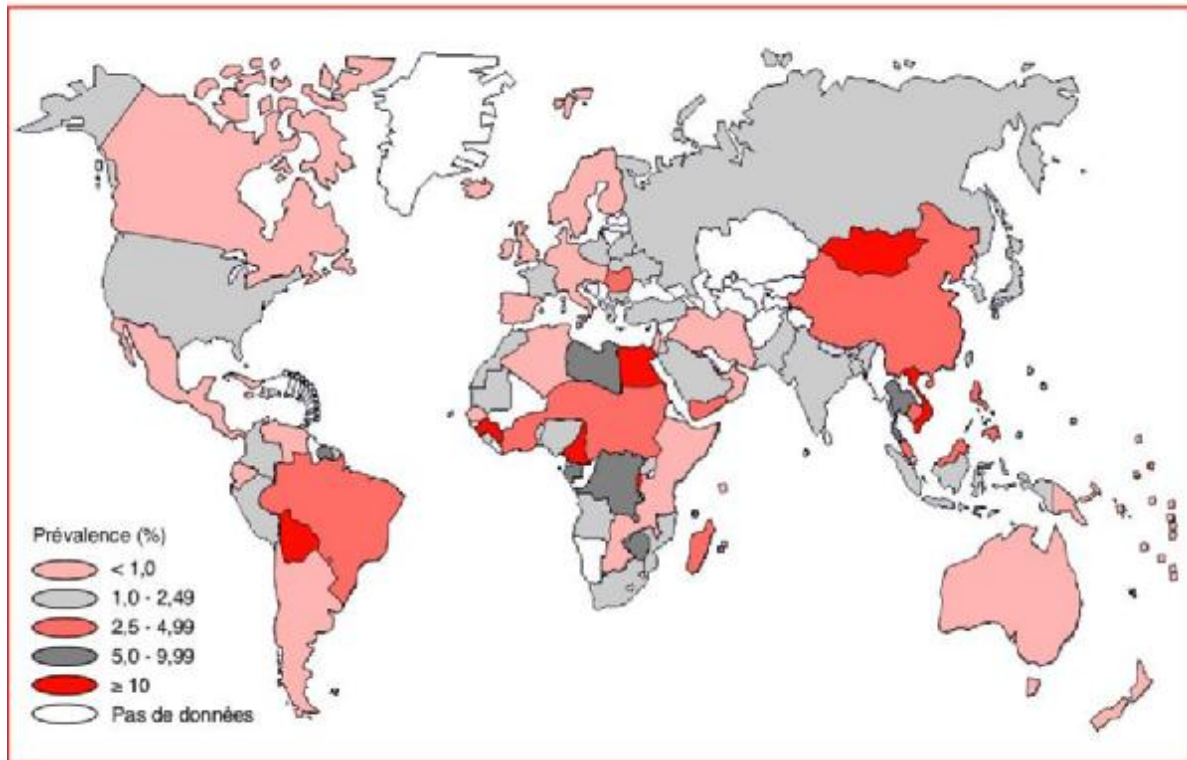


Figure 5 : Distribution de la séroprévalence anti-VHC selon les pays. D'après l'OMS [3] et Madhava V et al, [55].

Ainsi, dans une même région caractérisée par une prévalence élevée comme l'Asie, on peut constater une variabilité importante (0,6 % au Népal, 5,6 % en Thaïlande, 6,1 % au Vietnam, 3,6 % aux Philippines, 2,1 % en Indonésie, 0,6 % en Papouasie...).

En Amérique latine, zone de prévalence modérée, on observe des extrêmes allant de 0,1 % au Honduras à 11,2 % au Pérou [3], le Brésil et le Mexique ayant une prévalence de 2,7 et 0,7 % respectivement.

Au sein de la zone de faible prévalence incluant les pays industrialisés d'Amérique du Nord, d'Europe du Nord et Occidentale et l'Australie, il existe toutefois une variabilité. Des taux de séroprévalence relativement plus bas ont été rapportés dans des pays comme l'Allemagne (0.6%) [56], le Canada (0.8%) [57], la France (1.1%) [58] et l'Australie (1.1%) [59] par rapport à d'autres comme les Etats-Unis (1.8%) [60], le Japon (1.5-2.3%) [61-63] et l'Italie (2.2%) [64].

Des variations importantes peuvent aussi être observées à l'intérieur de certains pays, comme en Égypte où la prévalence est de 5,6 % à Alexandrie et de 29,2 % dans la région de Basse Égypte très proche [65]. Au Japon [66] et en Italie [67], des prévalences beaucoup plus élevées que la moyenne nationale (2,3 % et 0,5 %, respectivement [3]) ont été mises en évidence dans certaines régions ou communautés. L'analyse de ces différences par pays selon l'âge, les pratiques médicales allopathiques ou traditionnelles, l'usage de drogue par voie veineuse ou les gestes rituels, permet de comprendre les modes de transmission qui ont entraîné ces prévalences élevées.

En Europe de l'Ouest, il existe un gradient positif de prévalence du nord (0.5%) vers le sud (2%) qui semble lié à la variation de la transmission par la transfusion et de l'usage de drogue qui demeure plus important dans les pays du sud de l'Europe [68].

En Afrique sub-saharienne, Madhava et al. [55] estiment la prévalence de l'infection chronique par le VHC à 3 % pour l'ensemble de la population générale alors que l'estimation de l'OMS est de 5,3 %, ce qui souligne la fragilité et le manque de précision des données actuellement disponibles. Dans la population générale, les taux de prévalence par pays varient beaucoup, allant de 0,1 % en Afrique du Sud à 13,8 % au Cameroun. Une tendance assez nette est mise en évidence selon les grandes zones géographiques malgré des disparités à l'intérieur de chaque zone. Avec une prévalence moyenne de 6 % (1,7-13,8 %) et la majorité (8/11) des pays à prévalence supérieure à 3 %, l'Afrique centrale est la plus touchée. L'Afrique de l'Ouest vient ensuite avec une prévalence moyenne de 2,4 %, (1,1-5,5 %) et un quart des pays (3/12) qui ont une prévalence supérieure à 3 %. L'Afrique australe et de l'Est paraît la moins touchée avec une prévalence moyenne de 1,6 %, (0,1-3,2 % et 8 %) et un seul pays (1/13) avec une prévalence supérieure à 3 %.

b. Classification des pays selon l'importance de la prévalence et sa distribution par âge

Sur la base d'une analyse des études publiées, il a été proposé une classification des pays en trois types [69] : le type 1 (États-Unis, Australie), caractérisé par une prévalence modérée et majoritaire chez des sujets âgés de 30 à 49 ans ; le type 2 (Japon, Italie...), avec une prévalence faible chez les enfants, adolescents et adultes jeunes mais sensiblement plus élevée chez les sujets plus âgés qui constituent la majorité des sujets infectés, et le type 3 (Égypte et grand nombre de pays d'Afrique sub-saharienne) pour lesquels la prévalence de l'infection est élevée dans chaque tranche d'âge et augmente avec l'âge (figure 6).

Le type 1 correspond aux pays pour lesquels la toxicomanie intraveineuse est depuis le début des années 1990 le mode principal de transmission; le type 2 à une transmission par la transfusion prédominant avant les mesures de sécurisation ; et le type 3 aux pays avec une transmission iatrogène (injections non stériles) prédominante qui s'accumule avec l'exposition aux soins médicaux, donc avec l'âge, et qui reste actuellement mal maîtrisée.

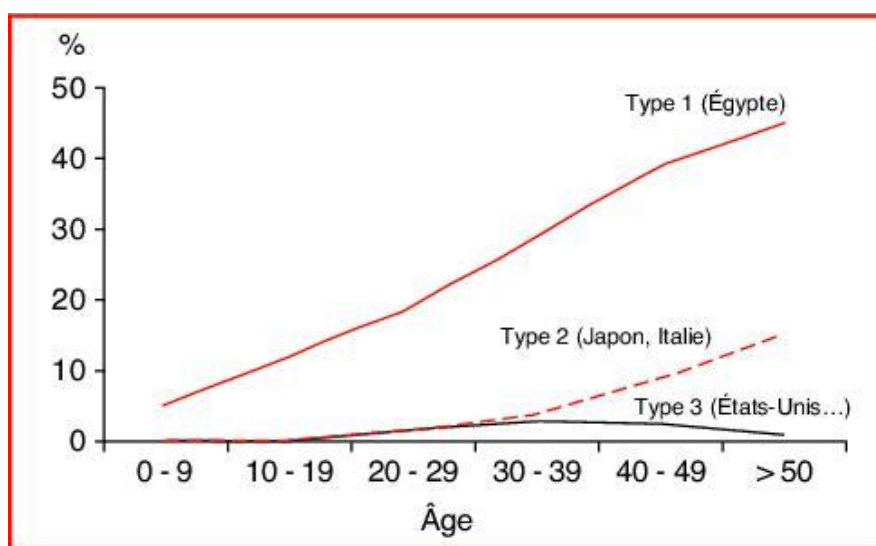


Figure 6 : Type de pays selon l'évolution de la séroprévalence (en %) selon l'âge. D'après Wasley AM et al [69].

c. Incidence de l'infection virale C

La dynamique de la prévalence de l'infection est la résultante de deux flux opposés [58]: d'un côté, le nombre de nouveaux cas d'infection ; de l'autre, une « disparition » de malades infectés, soit par décès, soit par guérison de l'infection.

Aux États-Unis l'incidence annuelle de l'hépatite C a été estimée à partir du nombre d'hépatites aiguës déclarées aux CDC (Centers for disease control) d'Atlanta ; elle fluctuait autour de 15/100 000 habitants au cours des années 1980 [70]. Une chute importante a été observée dès le début des années 1990 après la mise en place des mesures visant à maîtriser le risque transfusionnel et les programmes d'échanges de seringues pour les usagers de drogue, faisant passer le nombre de nouveaux cas annuel de 180 000 dans les années 1980 à 28 000 en 1995 [71].

En France, la seule estimation de l'incidence des hépatites aiguës C a été faite à partir d'un réseau de laboratoires biologiques de la région lyonnaise. Parmi les nouveaux cas diagnostiqués (25 à 27/100 000), qui comprenaient aussi bien les nouvelles infections que des infections chroniques, il a été estimé que l'incidence des nouvelles infections était de 6/100 000 en 1994 [72] et de 3,3/100 000 en 1996 [73]. Par ailleurs, un modèle de calcul rétrograde [74] basé sur des données épidémiologiques mesurées, a permis d'établir que le plateau d'incidence au cours des décennies 1970 et 1980 devait se situer à environ $25\ 000 \pm 5\ 000$ nouveaux cas par an, avant de diminuer de 40 % au début des années 1990.

La baisse de l'incidence est en majeure partie liée à la diminution des infections nosocomiales, et principalement celles secondaires à la transfusion de sang et de produits dérivés du sang. Par ailleurs, la diffusion du matériel à usage unique et les recommandations de désinfection efficace du matériel médicochirurgical ont très sûrement conduit à une diminution (non chiffrée) des

infections nosocomiales de malade à malade par l'intermédiaire de matériel contaminé.

2. Fardeau

a. Mortalité

Aux USA, la mortalité liée à la maladie hépatique chronique a baissé dans les années 1980 [75] mais ce déclin n'a pas été maintenu après 1994, en grande partie à cause de l'augmentation des décès attribués au VHC [76]. Dans une étude récente de la population générale américaine, le risque de mortalité chez les porteurs chroniques du VHC, en rapport ou non avec le foie, est le double de celui chez les sujets VHC négatifs [77]. En France, une étude épidémiologique récente a constaté, à partir de certificats de décès, que 2600 décès étaient imputables au VHC en 2001 dont 25 % par carcinome hépatocellulaire [78]. Ces éléments suggèrent l'ampleur du fardeau généré par le VHC en terme de mortalité surtout par le biais de ses complications.

La cirrhose et le cancer primitif du foie constituent une source majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le type histologique le plus fréquent des cancers primitifs du foie et plus de 90 % des CHC surviennent sur une cirrhose [79].

En 2002, l'OMS rapporte 783 000 décès liés à la cirrhose et 619000 décès liés au cancer primitif du foie à travers le monde, ce qui représente 2.5% des décès toutes causes. Sur les 929 000 décès attribués aux infections hépatiques virales chroniques (446 000 sur cirrhose et 483 000 sur cancer primitif du foie), 366 000 étaient d'origine virale C (211 000 sur cirrhose et 155 000 suite au cancer du foie) [80].

À l'échelle mondiale, le CHC est dû au virus de l'hépatite B dans 53 % des cas, au VHC dans 25 %, et l'origine est présumée d'origine non virale dans 22 % des cas [81]. Plus de 170 millions d'individus sont porteurs chroniques du VHC, ce qui souligne l'ampleur du nombre d'individus exposés au risque de CHC dans le monde [82].

De plus, le CHC a un taux de mortalité élevé, qui le place au troisième rang mondial en termes de décès spécifique par cancer [81]. Ceci est lié au diagnostic souvent tardif, à un stade avancé, sans traitement curatif possible. Le CHC constitue par ailleurs une cause fréquente de décès chez les patients cirrhotiques [83,84].

Globalement, 27 % des cirrhoses et 25 % des CHC sont post-viraux C. Il existe cependant des variations géographiques selon les régions définies par l'OMS avec des extrêmes allant de 16% en Afrique à 62% en Pacifique Occidentale pour la cirrhose ; et de 13% en Méditerranée Orientale à 66% en Pacifique Occidentale pour le CHC [85].

Récemment, il a été montré que l'incidence du CHC a diminué dans certains pays à forte incidence, du fait de la mise en place de mesures de santé publique [79]. À l'opposé, l'incidence tend à augmenter dans des pays à incidence plus faible (Europe, Amérique du Nord, Australie. . .) et ce du fait de l'augmentation de la prévalence de l'infection par le VHC [79,86,87,59], et peut être également du vieillissement de la population des cirrhotiques avec la meilleure prise en charge de leurs autres complications.

En France, le nombre de nouveaux cas de CHC chaque année est estimé entre 5000 et 6000 [88]. Un modèle statistique d'une étude française estime que la mortalité spécifique du CHC liée à l'infection par le VHC (600 000 porteurs en France) allait augmenter de 150 % chez les hommes et de 200 % chez les femmes d'ici 2020 [74].

L'HVC chronique est donc un facteur de risque majeur de CHC et de mortalité liée à la maladie hépatique chronique. Cependant, il a été montré que l'éradication virale réduisait l'incidence et la mortalité liée au VHC [89].

b. Hépatite C et transplantation hépatique

Les complications de l'hépatite chronique C (cirrhose décompensée et CHC) constituent les premières causes de transplantation aux Etats-Unis et en Europe. En France, elles viennent au second plan après la cirrhose alcoolique : 20% versus 27%. Mais cette proportion pourrait augmenter au cours des 10 prochaines années puisqu'on estime que le « pic » des complications liées à l'hépatite chronique C devrait se situer vers 2015 [90].

c. Morbidité

Il y a peu de données concernant la morbidité liée à l'HVC.

Le fardeau d'une maladie est évident quand il s'agit d'une morbidité sévère et prolongée empêchant une vie normale, et donc une productivité normale et aboutissant à une mort prématurée. Pour mesurer cet impact, le groupe Global burden of disease (GBD) utilise un paramètre sommaire : le DALY (Disability-adjusted life-year) [91]. Il s'agit d'un indicateur quantitatif (exprimé en années) du fardeau réel d'une maladie, qui reflète, sur une période de temps donnée, la somme totale des années en bonne santé perdues (lost years) en rapport soit avec la mortalité prématurée soit avec l'invalidité (disability). Par exemple, pour un sujet cirrhotique ayant vécu ses 5 dernières années avec une invalidité de 50% puis décédé 10 ans avant d'atteindre l'âge espéré, l'impact de la cirrhose sur ce sujet sera : $DALY = 10 \times 1.0 + 5 \times 0.5$.

Le rapport du GBD sur la morbidité liée à la maladie hépatique incluant les hépatites virales B et C est résumé dans le tableau 5 [92].

D'une part, on note la faible participation de la maladie hépatique dans le fardeau mondial. Elle ne compte que pour 1,6% du fardeau mondial des maladies toutes causes confondues, exprimé en % de DALY. Le classement des maladies dans le monde selon DALY est dominé par les cardiopathies ischémiques (9.9%), la dépression (6.1%) et la pathologie cérébro-vasculaire (5.9%) dans les pays développés alors que les infections respiratoires basses (9.1%), les maladies diarrhéiques (8.1%) et la pathologie périnatale (7.3%) viennent en tête de liste dans les pays en voie de développement.

D'autre part, la proportion attribuée aux hépatites B et C est significativement sous-estimée puisque leur contribution dans les cas de cirrhose et de CHC n'a pu être déterminée.

Tableau 5 : DALY (Disability-adjusted life years) en années perdues en 1990 dans le monde [92] (les données sont en milliers) : place de la maladie hépatique et du VHC.

Maladie	Pays développés		Pays en voie de développement		Monde		%
	Rang	DALYs	Rang	DALYs	Rang	DALYs	
Cirrhose	18	2345	24	10837	25	13182	0.96%
CHC	48	510	38	6039	40	6550	0.47%
VHB et VHC	68	91	67	2045	68	2136	0.15%
Toutes causes confondues	-	160 994	-	1 218 244	-	1 379 238	100%

Selon des estimations de l'OMS en 2004 [93], la morbidité de l'hépatite C en termes de DALYs représenterait 0.1% du fardeau mondial. Ce chiffre bas n'inclut pas les cas de cirrhose et de CHC post-viraux C. La cirrhose et le CHC de toutes causes (y compris l'HVC) représenteraient 0.9 et 0.4 % du fardeau mondial respectivement (tableau 6).

Tableau 6 : DALY selon les estimations de l'OMS en 2004 par cause et par région [93]

Cause	Monde		Afrique	Amérique	Méditerranée Orientale	Europe	Asie Sud - Est	Pacifique Occidentale
	(000)	Total %						
Hépatite C	955	0.1	155	118	121	71	260	229
Cirrhose	13640	0.9	576	1856	1158	3099	4364	2567
CHC	6712	0.4	773	324	147	515	677	4269

d. Coût économique

L'impact économique de l'hépatite C à l'échelle mondiale est extrêmement difficile, si non impossible, à évaluer. Il existe des différences significatives entre les pays au niveau des systèmes de santé et de la productivité économique. Aux États-Unis, plusieurs études ont évalué le fardeau économique de l'hépatite C.

Une étude publiée en 2001 par l'association américaine de gastroentérologie (AGA), a été entreprise pour évaluer la fréquence et le fardeau économique annuel de troubles gastro-intestinaux fréquents, et a inclus l'hépatite C, la cirrhose et le CHC [94]. Nous en rapportons ici les principaux résultats.

Le coût total pour chaque maladie incluse dans l'étude [94] englobe les coûts directs et indirects. Les premiers sont directement imputables à la maladie (soins médicaux, frais d'hospitalisation, soins en consultation externe ou aux urgences, traitements). Les seconds comptabilisent la perte de productivité secondaire à la maladie.

Le tableau 7 rapporte les résultats de l'étude de l'AGA [94] concernant la fréquence et le coût de la maladie hépatique en général et de l'hépatite C en particulier. Il a été estimé qu'environ 2.5 millions d'américains étaient infectés par le VHC, ce qui a coûté 693 millions de dollars en services de santé et 51 millions de dollars en coûts indirects en 1998.

Tableau 7 : Le fardeau économique de la maladie du foie et de l'HVC aux Etats-Unis (Estimations de 1998)

Diagnostic	Prévalence ^a	Coût direct ^b	Coût indirect ^b	Coût total ^b
Cirrhose	5490	1421	222	1642
CHC	10	1266	78	1344
Hépatite C	2530	693	51	744

^a Nombre de malades en milliers

^b en Millions de dollars américains (\$ US)

Les médicaments prescrits ou en vente libre constituent la plus grande partie du total des coûts liés à l'hépatite C. Les ventes rapportées de l'association IFN alfa-2b et ribavirine en 1999 étaient de l'ordre de 530 millions de dollars. Les coûts directs attribués à l'HVC sont dominés par les frais des services médicaux lors des consultations externes, avec 23.9 millions de dollars pour environ 317000 visites en cabinet médical pour hépatite C et 10.5 millions de dollars pour 46000 visites à l'hôpital (incluant les urgences) (figure 7).

En ce qui concerne les coûts des soins hospitaliers, l'étude de l'AGA a évalué qu'environ 61000 hospitalisations liées à l'hépatite C auraient coûté un total de 128.6 millions de dollars dont 16% d'honoraires de médecins et 84% de coûts d'installation. Seulement, en incluant des cas où l'hépatite C était un diagnostic majoritairement secondaire, l'étude de l'AGA a probablement sous-estimé le coût de la maladie hépatique post-virale C. Dans une autre étude datant de 1995 [95], avec 26700 hospitalisations aux hôpitaux non fédéraux des Etats-Unis pour des maladies hépatiques post virales C, les charges totales étaient de 514 millions de dollars [95]. Les deux études ne sont pas directement comparables. La deuxième étude pourrait être une surestimation parce qu'elle utilise comme paramètre les charges par opposition aux coûts. Ainsi, le vrai coût des hospitalisations liées à l'hépatite C devrait se situer entre les estimations des deux études.

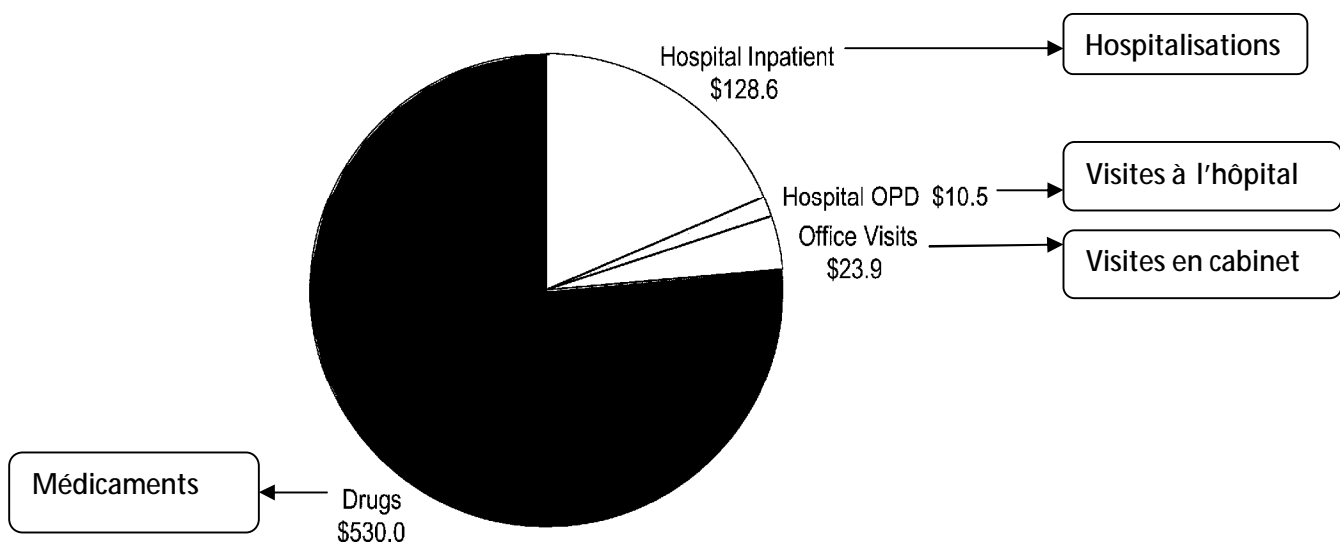


Figure 7 : Coûts directs de l'hépatite C aux Etats-Unis (en millions de dollars) [94]

En bref, l'étude américaine de l'AGA [94] estime que le coût total attribuable à l'hépatite C est d'au moins 744 millions de \$. Ainsi, le coût total par personne infectée par le VHC (744 million\$/2.5 million de personnes) est de 294 dollars, dont 274 dollars de coûts directs et 20 dollars de coûts indirects. Ceci représente une sous-estimation du véritable fardeau économique mais indique également la complexité de ce genre d'estimations.

Un modèle canadien établi en 2005 [96] a prédit que le coût de traiter les maladies futures liées au VHC oscillera entre 103 et 158 millions \$ au cours des années allant de 2001 à 2040, ce qui représente une hausse de plus de 50 % sur une période de 40 ans. Selon l'approche fondée sur l'incidence, les coûts estimés de la cohorte de 2001 de patients nouvellement diagnostiqués infectés par le VHC s'élèveront à 14,6 millions \$. Le rapport coût-efficacité a été déterminé en tenant compte des cas évités et des économies réalisées grâce à une intervention hypothétique.

B. Au niveau régional

La pandémie de l'hépatite C a été systématiquement étudiée et caractérisée en Amérique du Nord et en Europe, mais ce problème de santé publique n'a pas bénéficié de la même attention dans d'autres parties du monde.

Selon l'OMS [3], l'Afrique et la Méditerranée Orientale compteraient environ 53.2 millions de sujets séropositifs pour le VHC contre 116.5 millions dans le reste du monde, dont 22 millions en Europe et en Amérique du Nord.

1. Moyen Orient

En Méditerranée Orientale, selon l'OMS [3], 21.3 millions de sujets sont séropositifs pour le VHC, ce qui constitue une prévalence de 4.6%.

Dans certains pays du Moyen Orient, la prévalence du VHC a été rapportée comme suit [3]: l'Arabie Saoudite 1.8%; l'Irak 0.5 %; la Jordanie 2.1 %; le Koweït 3.3 %; Oman 0.9 %; la Palestine 2.2 %; le Qatar 2.8 %; la Somalie 0.9 %; le Soudan 3.2 %; la Turquie 1.5 %; les Emirats arabes unis 0.8 %; et le Yémen 2.6 %.

2. Afrique du Nord

En Afrique, 31.9 millions de sujets sont séropositifs pour le VHC. La prévalence est estimée à 5.3% [3]. Au nord du continent, la séroprévalence est modérée dans le Maghreb, plus élevée en Lybie et très forte en Egypte (figure 5).

En Algérie, la séroprévalence du VHC est de 0.18% chez les donneurs de sang et de 0.19% chez les femmes enceintes [97].

En Tunisie [98], l'endémicité de l'hépatite C est faible à moyenne dans la population générale mais sa fréquence est élevée au cours de la cirrhose et du CHC. Le VHC a été responsable, dans deux études, de 8 à 21% des hépatites aiguës. Le dépistage des Ac anti-VHC dans les dons de sang est devenu systématique depuis

1994. La prévalence des donneurs séropositifs varie selon différentes études de 0.4 à 1.18%. Dans une étude nationale à grande échelle, testant 11 507 sérums, il a été démontré un taux d'infection maximal au nord-ouest de la Tunisie et faible au sud : 1.7% et 0.2% respectivement. Le VHC semble être incriminé dans la genèse des cirrhoses, avec une prévalence des Ac anti-VHC qui varie de 35 à 40%, et du CHC avec une prévalence des Ac anti-VHC estimée à 19%. Les hémodialysés constituent une population à haut risque avec une séroprévalence variant de 32.6 à 43%.

En Lybie, la prévalence des Ac anti-VHC dans la population générale est de 7.9% [99]. Ce taux élevé est probablement en rapport avec les mesures de transfusion sanguine dans ce pays.

En Mauritanie, selon les estimations de l'OMS [3], la prévalence du VHC serait de 1.1%. Dans une étude réalisée chez des donneurs de sang [100], la prévalence de l'infection par le VHC était de 2.7%. Selon les auteurs, cette étude réalisée sur une population sélectionnée aurait sous-estimé la prévalence des infections par le VHC.

La situation de l'Egypte est à bien des égards exemplaire de l'épidémie d'hépatite C des pays du sud les plus touchés. La prévalence y est l'une des plus élevées du monde (18,1 %) [3]. Les mécanismes de transmission qui ont abouti à ce niveau d'infection chronique, à savoir les campagnes d'injection de médicament contre la bilharziose de 1920 à 1980, ont pu être reconstitués de manière assez précise [65]. Les injections lors des séances de traitement de masse avec un matériel réutilisable insuffisamment stérilisé (voire non stérilisé), l'utilisation de flacons multi-doses et la répétition des cures ont permis, pendant plus de 50 ans, la transmission quasi silencieuse du VHC et aussi celle du VHB. La prévalence de l'infection dans ce pays varie selon la région (5.9 % à Alexandrie, 8.2 % au Caire, 28.6 % en Basse Égypte, 26.5 % en Moyenne Égypte et 19.4 % en Haute Égypte) [65], parallèlement à l'exposition aux campagnes de traitement de masse et à leur durée.

Les campagnes de masse ont cessé plus tardivement en Basse Égypte où la prévalence est la plus élevée. La prévalence augmente avec l'âge pour atteindre 40 à 50 % à l'âge de 40 ans en Basse et Moyenne Égypte. Cette augmentation avec l'âge est parallèle à l'augmentation d'un index d'exposition aux injections de médicaments contre la bilharziose [65]. Cette épidémie iatrogène a silencieusement constitué un important réservoir de sujets infectés chroniquement à partir desquels une transmission secondaire devient possible, que ce soit par les soins réalisés dans de mauvaises conditions d'asepsie (soins médicaux ou dentaires) ou les injections illégales (usage de drogue par voie veineuse ou injections médicamenteuses « parallèles »). Enfin, les cohortes d'âge exposées et infectées dans les années 1950 à 1980 ont maintenant le recul suffisant pour développer les complications chroniques graves de l'infection par le VHC (cirrhose et CHC). C'est ce qu'indiquent les données collectées par le ministère de la Santé égyptien qui montrent que, dans 5 régions totalisant 8 millions d'habitants, 9 % de l'ensemble des décès en 1996 étaient dus à une maladie chronique du foie, et que la mortalité pour cirrhose et CHC est en augmentation depuis plus d'une dizaine d'années [101].

Les personnes infectées par le virus de l'hépatite C dans les régions du Moyen- Orient et d'Afrique du Nord sont au nombre de 9,2 millions. Ces résultats proviennent d'une étude réalisée en 2010 dans 12 pays par l'agence scientifique internationale «PharmARC », avec le soutien financier des laboratoires MSD. À l'occasion de la journée mondiale de l'hépatite (28 Juillet 2011), tenant compte des résultats de l'étude, les experts médicaux du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord, qui ont formulé une déclaration de consensus relative à l'identification et aux défis liés à l'hépatite virale C, appellent à créer une approche systématique pour la collecte d'informations sur l'hépatite C, afin d'améliorer les connaissances sur le nombre de personnes à risque, infectées, diagnostiquées et traitées, et le

pourcentage des patients infectés par le virus se trouvant dans un état avancé de la maladie. Les recommandations émises par les experts traitent également de la problématique de la sensibilisation de la population [102].

C. La situation au Maroc

1. Population générale

Au Maroc, la prévalence exacte de l'infection par le VHC n'est pas bien connue. Pays du pourtour méditerranéen, il aurait, d'après l'OMS, une prévalence moyenne le situant dans une zone où la prévalence varie de 1 à 2.49% (figure 5).

Ce classement est basé sur les résultats d'une étude préliminaire publiée en 1996 et estimant à 1.1% la prévalence des anti-VHC chez les donneurs de sang marocains [4].

- Donneurs de sang

Le tableau 8 résume les différentes études réalisées au Maroc concernant la prévalence des Ac anti-VHC chez les donneurs de sang marocains.

La pertinence clinique de ces prévalences est discutable car la plupart de ces données sont le résultat d'études réalisées sur des populations très sélectionnées de donneurs de sang. Malgré la sélection des donneurs, la prévalence du VHC reste encore importante.

Tableau 8 : Prévalence de l'hépatite C chez les donneurs de sang marocains

Lieu d'étude	Nombre de donneurs	Période d'étude	VHC (%)
Casablanca 1996 [4]	1000	-	1.1
Rabat 1997 [103]	72 174	1995-1996	0.75
H.M.I.M.-V Rabat 1999 [104]	8997	Janvier 1995- Décembre 1998	0.51
H.M.I.M.-V Rabat [105]	12 715	Janvier 1997- Décembre 2000	0.3
Casablanca 2002 [106]	47272	-	0.56
H.M.M.I. Meknès [107]	3600	Janvier 2002- Décembre 2005	0.33
Guelmim 2007 [108]	776	Février 2006- Juillet 2007	0.8

H.M.I.M.-V : Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed-V Rabat

H.M.M.I. : Hôpital Militaire Moulay-Ismaïl ; Meknès

- Populations autres que les donneurs de sang

Benjelloun et al ont également rapporté que dans une population générale représentée par les femmes parturientes et la population militaire, la séroprévalence du VHC était de 1% et 0.5% respectivement (tableau 9) [109].

Tableau 9 : Prévalence des Ac anti -VHC chez la population générale marocaine [109]

Groupes	Nombre	Age moyen (années)	VHC +
Donneurs de sang	1000	29,8 (18-50)	1.1%
Femmes parturientes	676	28 (20-45)	1.0%
Population militaire	2007	32(18-64)	0.5%

Dans une étude réalisée chez des malades marocains vus en consultation de dispensaire urbain ou en milieu hospitalier, la prévalence de l'infection par le VHC était de 7.7% [16]. Cette prévalence peut paraître élevée par rapport à celles retrouvées dans les populations très sélectionnées des donneurs du sang. Pourtant, ces résultats ne peuvent pas être généralisés puisque la taille d'échantillon d'étude n'était pas représentative et la population étudiée a été limitée aux patients de l'Hôpital Militaire.

Dans une étude plus récente [110], où la population générale est représentée par des personnes assurées par les différentes Caisses nationales d'assurance, la prévalence du VHC varie de 0.9 à 1.2%. Ce taux reste proche de celui rapporté par Benjelloun et al chez les donneurs de sang marocains et qui est de 1.1% [4].

Dans une étude réalisée au service d'hépatogastroentérologie au CHU Hassan II de Fès en 2004, 5% des malades hospitalisés au service pour une autre pathologie que le foie avaient des Ac anti-VHC positifs [111].

Enfin, un travail récent a été effectué à l'Hôpital Universitaire de Rabat sur une population hospitalisée bien définie recrutée pendant une période d'étude s'étalant

de 1990 à 2004. Les 12000 individus recrutés ont été répartis sur trois groupes. La séroprévalence du VHC parmi les patients hospitalisés était de 31.8 %. Le taux le plus haut (43.8 %) a été détecté dans le groupe des maladies chroniques du foie, le plus bas (15.8 %) a été trouvé dans le groupe des patients avec des symptômes autres qu'hépatiques, tandis que les patients hémodialysés avaient une prévalence intermédiaire de 38 % [112].

Bien que ces résultats ne peuvent pas refléter la situation dans la population générale marocaine, ceux-ci peuvent contribuer à la cartographie de la fréquence de l'hépatite C et peuvent être utiles en matière de santé publique.

2. Populations à risque

- Hémodialysés

La prévalence de l'infection à VHC est très variable chez les patients dialysés d'un centre à l'autre ou d'un pays à l'autre et est beaucoup plus importante que dans la population générale.

Elle est influencée par de nombreux facteurs tels que les modalités de dialyse (hospitalière, à domicile ou péritonéale), l'ancienneté de la dialyse, la prévalence de l'infection à VHC dans l'unité d'hémodialyse (transmission inter patient). Enfin, si le patient a bénéficié de transfusions sanguines ou d'une transplantation rénale avant 1992, il est également à risque accru d'infection à VHC.

Au Maroc la prévalence du VHC est de 32 % selon le registre MAGREDIAL. Ce taux est proche des résultats rapportés dans une étude multicentrique (34.3 %) incluant tous les hémodialysés chroniques traités dans 15 centres d'hémodialyse marocains en 2002 [113]. Cependant, le taux de séroconversion est moindre par rapport à d'autres études conduites dans d'autres centres d'hémodialyse marocains notamment publiques.

La prévalence retrouvée dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc dans l'étude de Sekkat et al [114] est dramatiquement élevée (68.3%) par rapport à celles rapportées dans les pays de l'Europe occidentale et aux États-Unis où la prévalence la plus élevée n'excède pas les 33 %.

Dans le centre d'hémodialyse du CHU HASSAN II de Fès, la prévalence est de 35,5 % [115] par rapport à une prévalence de 54, 1 % au CHU AVICENNE de Rabat [116], de 76% au CHU IBN ROCHD à Casablanca [117] et de 39,58% à la WILAYA de Marrakech [118].

- Autres groupes

L'infection par le VHC varie en fonction des groupes d'exposition étudiés par Benjelloun et al.

Chez les professionnels de santé, la prévalence moyenne des Ac anti-VHC est similaire à celle observée au sein de la population générale représentée par les donneurs de sang. Cependant des taux d'infection de l'ordre de 3% et 4.2% ont été respectivement retrouvés dans les services hospitaliers des urgences et d'hémodialyse [109].

Chez les hémophiles, une prévalence de 42.4% a été retrouvée soulignant ainsi l'importance de la transmission par voie sanguine mais également nosocomiale du VHC [4].

Chez les nouveau-nés de mères infectées, le risque de transmission serait en rapport avec l'exposition maternelle aux facteurs de risque habituels (MST, toxicomanie par voie veineuse) [4].

Chez les patients consultant pour MST, la prévalence du VHC était de 3%, 3 fois plus que chez les donneurs de sang [4]. La prévalence des Ac anti-VHC chez 116 séropositifs pour le VIH était de 19.8%. Parmi 67 patients ayant contracté le VIH par voie sexuelle, 17.9% présentaient également des Ac anti-VHC. Cette prévalence

élevée chez ce dernier groupe de patients renforcerait le rôle du VIH comme cofacteur dans la transmission sexuelle du VHC.

3. Complications en cirrhose et CHC

Parmi les personnes infectées par le VHC, 80% évoluent vers la chronicité.

Il existe de plus en plus de travaux étudiant la relation VHC-cirrhose-CHC.

Benjelloun et al [109] avaient rapporté que 41.3% des cirrhoses au Maroc étaient consécutives à l'infection par le VHC. Parmi les patients marocains atteints de cancer primitif du foie, 50% étaient porteurs du VHC.

Des études plus récentes visant à caractériser le CHC au Maroc sont résumées dans le tableau 10. Le CHC au Maroc est fréquent, se développe dans la majorité des cas sur un foie de cirrhose. Celle-ci est essentiellement post-virale C.

Tableau 10 : Profil étiologique du CHC au Maroc

Lieu d'étude	Période d'étude	Total des cas (CHC)	Cirrhose(%)	VHC (%)	VHC-VHB(%)
CHU Fès [119]	Janvier 2002- Décembre 2008	61	80%	24%	-
CHU Casa [120]	2000-2008	57	100%	50.9%	5.3%
CHU Rabat - Médecine C [121]	Janvier 2001- Décembre 2007	270	100%	74.4%	-
CHU Rabat- Médecine B [122]	Janvier 2003- Décembre 2007	40	77.5%	40%	-

Une étude multicentrique récente a été conduite en Afrique du Nord (Maroc, Algérie et Tunisie) avec pour but étudier les facteurs de risque associés au CHC dans la région [123]. Les résultats étaient proches de ceux retrouvés dans les études marocaines. Le CHC était associé au VHC dans 60% des cas avec une prédominance du génotype 1b. La cirrhose était fortement associée au VHC (90%).

V. Faits et chiffres clés

L'hépatite virale C est causée par le VHC récemment isolé.

C'est par contact avec le sang d'une personne infectée que le VHC se transmet.

C'est une maladie fréquente. Environ 170 millions de personnes dans le monde ont une infection chronique et sont exposées au risque de développer une cirrhose et/ou un cancer hépatique. On estime que 27% des cirrhoses 25% des CHC sont post-viraux C. Plus de 350 000 meurent chaque année de maladies hépatiques liées au VHC. L'infection à VHC sévit dans le monde entier et s'impose comme un véritable problème de santé publique. Au Maroc, 1 à 2.5% de la population générale seraient atteints selon l'OMS.

C'est une épidémie « silencieuse » de par ses formes asymptomatiques fréquentes.

C'est une maladie grave car elle évolue vers la chronicité dans 75 % des cas et est responsable de cirrhose et de cancer hépatique.

C'est une maladie dont on peut guérir aujourd'hui. Des médicaments antiviraux de plus en plus efficaces sont disponibles.

Malgré les recherches en cours, il n'y a pas encore de vaccin pour la prévention de l'infection par le VHC.

DEUXIEME PARTIE

Bases du travail

I. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C [124]

La principale cible de l'infection par le VHC est l'hépatocyte. D'autres cellules peuvent également être infectées mais la contribution de cet éventuel réservoir à charge virale est probablement faible [125,126].

Le principal risque de l'infection par le VHC est la fibrose.

La fibrose, conséquence de l'inflammation chronique du foie, est caractérisée par le dépôt de composants de la matrice extracellulaire, conduisant à une modification de l'architecture hépatique associée à des anomalies de la microcirculation et de la fonction hépatocytaire. Elle peut aboutir à une cirrhose et ses complications : insuffisance hépatocellulaire, hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes (VO), carcinome hépatocellulaire (CHC).

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC est schématiquement représentée dans la figure 8. Cependant, du fait d'un petit nombre d'études prospectives, de la diversité des populations étudiées, de l'importance des facteurs associés et du nombre d'années d'évolution des malades, il est difficile de décrire précisément le devenir d'une population de malades contaminés par le VHC. La figure indique donc, pour un malade donné, le risque minimal et le risque maximal de chaque état, en fonction des données de la littérature.

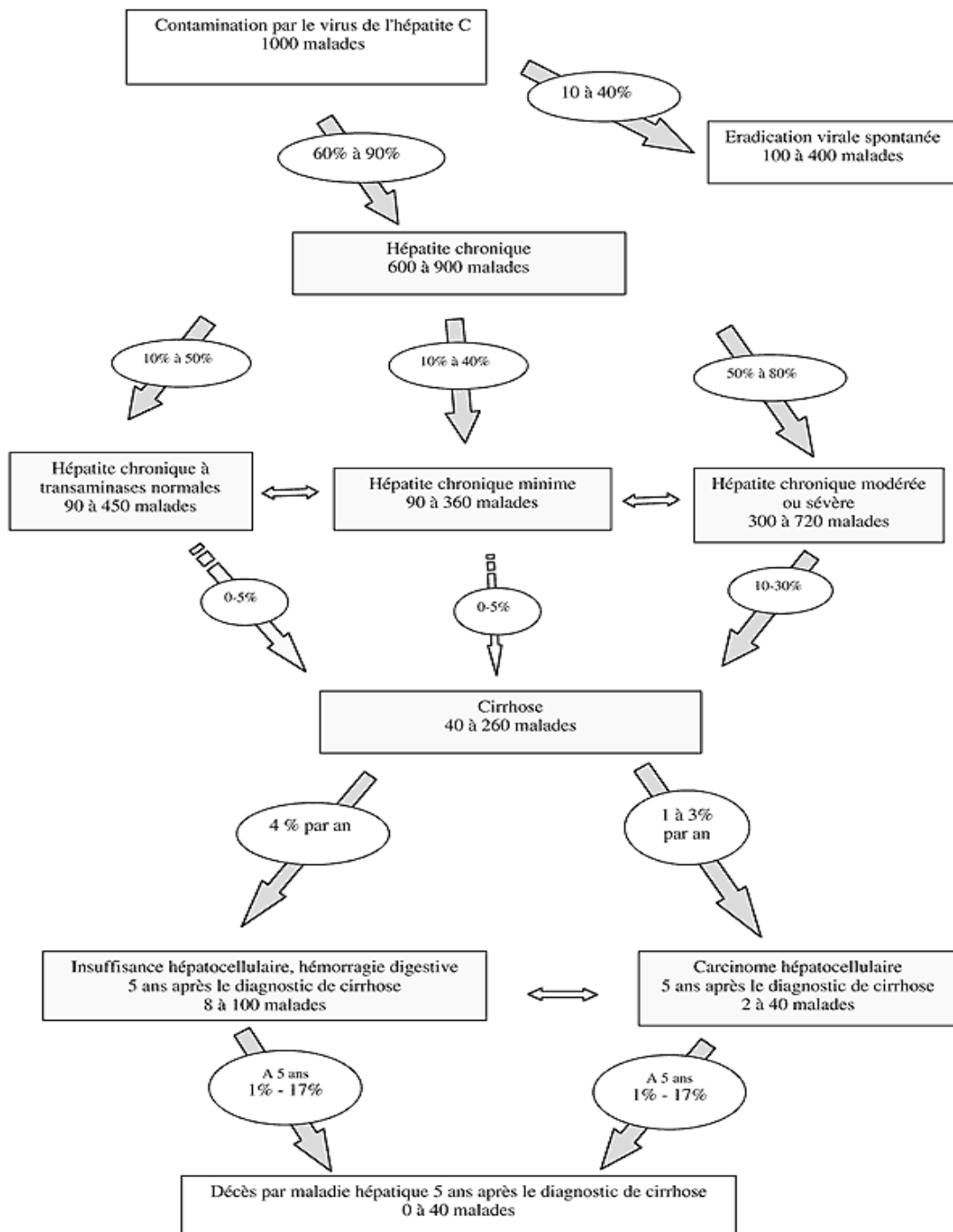


Figure 8 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. Les pourcentages représentent les prévalences ou incidences minimales et maximales obtenues à partir de la littérature (D'après De Ledinghen V [124]).

1. Hépatite aigue [127]

L'hépatite C aigue est définie comme « une inflammation aigue des cellules du foie survenant dans les 6 premiers mois après une contamination par le VHC ». Cette définition est proposée empiriquement, par analogie avec l'infection aigue par le VHB.

Le choix de la contamination et non des symptômes comme point de départ est justifié par l'extrême fréquence de la forme asymptomatique.

La durée d'évolution de la maladie est un paramètre essentiel dans l'histoire naturelle de l'infection par le VHC [128]. Malgré un interrogatoire précis, la date probable de contamination n'est identifiée que dans 50 à 75% des cas [128].

Les données actuelles laissent supposer une évolution plus courte de la phase aigue, la période de transition entre les formes guérissant spontanément et celles devenant chroniques se situant plus tôt à 4 mois [129].

L'épidémiologie des hépatites C aiguës a aujourd'hui évolué, avec une disparition des formes post-transfusionnelles, la prédominance de la toxicomanie et l'émergence des modes de transmissions nosocomiales et sexuelles [127]. Parallèlement, l'âge moyen des malades infectés est passé de 47 ans pour les patients du début des années 1990 à 34 ans pour les patients d'après 1995, soit une baisse de 13 ans [127]. La répartition sexuelle est la même mais avec dans certaines séries une prédominance féminine [127]. Enfin, concernant la répartition des génotypes pour les hépatites C aiguës récentes, il y aurait une prédominance du génotype 1 suivi des génotypes 2 ou 3 ; ces données sont un peu comparables aux formes chroniques [127].

L'hépatite C aigue se présente sous une forme symptomatique dans seulement 16% des cas [130]. Le signe clinique le plus identifiable est l'ictère. Les autres signes cliniques sont peu spécifiques comme l'asthénie, les troubles dyspeptiques ou encore le syndrome pseudo grippal [131-133]. L'hépatite C aigue n'est responsable d'une forme fulminante que dans des situations très exceptionnelles comme dans les suites d'une poly chimiothérapie pour maladie de Hodgkin [134].

L'hépatite C aigue reste donc sous-diagnostiquée, en raison principalement des formes asymptomatiques, mais aussi de l'absence de critère diagnostique précis [130].

L'évolution naturelle de l'hépatite C aigue se fait soit vers une guérison spontanée avec élimination virale, soit vers une hépatite chronique C. Dans les deux dernières méta-analyses [135,136], on observait dans le groupe placebo 96% de passage à la chronicité dans l'étude de Thévenot et al [135] et 85% dans celle de Licata et al [136]. Dans les séries récentes, deux équipes allemande et française [130,131] rapportent 56% de passage à la chronicité et 44% de guérison spontanée. L'équipe italienne de Santantonio et al [133] rapportait une évolution vers la chronicité dans 70% des cas. Il semble donc que le pourcentage de guérison spontanée soit en augmentation parallèlement aux modifications épidémiologiques. Il convient de prendre en compte le test utilisé pour évaluer le taux d'éradication virale spontanée. En effet, le pourcentage de malades n'éliminant pas spontanément le VHC pourrait avoir été sous-évalué dans les études anciennes où le seuil de détection de l'ARN du VHC n'était que de 500 copies/ml. Depuis 1999, le seuil de détection de l'ARN du VHC par les techniques de routine est inférieur à 100 copies/ml (50 UI/ml), ce qui diminue le risque de considérer à tort des patients comme ayant éradiqué spontanément le VHC.

C'est la réponse cellulaire immunitaire, en particulier la réponse des lymphocytes T, qui semble jouer un rôle essentiel dans l'élimination spontanée du virus [137,138].

Des facteurs prédictifs de guérison spontanée ont été isolés : les formes symptomatiques [130]; la présence d'un ictère [133,139]; le sexe féminin [130]; la race blanche [139]; la diminution rapide et spontanée de la charge virale [140]; le génotype 3 [141].

En cas de guérison virologique, les transaminases se normalisent en 4 à 5 semaines précédées par une négativation de l'ARN du VHC. Dans la forme évoluant d'emblée vers l'hépatite chronique, les transaminases restent élevées, fluctuantes ainsi que la charge virale [133]. Entre ces deux formes, il faut signaler la possibilité d'une réactivation virale plus de 12 mois après une apparente guérison. Des cas ont été signalés 21 mois après la forme aiguë [130]. Cette période pourrait correspondre à une phase d'instabilité entre l'immunité et le virus [141].

Il faut donc savoir attendre devant une hépatite C aiguë afin d'éviter de « surtraiter » une forme qui évoluera vers une clairance virale spontanée. Il faut également s'engager à surveiller de façon prolongée les malades ayant une hépatite C aiguë et évoluant spontanément vers la guérison pour ne pas méconnaître une réactivation virale.

2. Hépatite chronique à transaminases normales

Malgré la présence d'une multiplication virale, certains malades ont des transaminases normales lors de prélèvements distincts effectués sur une période de 6 mois. Cette entité reste encore mal définie du fait de l'absence de consensus concernant les normes de transaminases.

La prévalence des malades ayant un ARN viral détectable et des transaminases normales de façon répétée varie de 7,5% à 53% [142-151], voire 59% dans une cohorte de femmes contaminées jeunes [152].

Les mécanismes responsables de l'hépatite chronique C à transaminases normales seraient essentiellement liés à une faible réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection virale.

Les lésions histologiques sont le plus souvent significativement moins importantes que chez les malades avec transaminases élevées. L'histologie hépatique est normale dans 0 à 15% des cas et il existe une cirrhose dans 0 à 7% des cas (tableau 11), principalement chez les malades avec une consommation excessive d'alcool [145,147, 153-157].

Les facteurs associés à l'hépatite chronique C à transaminases normales sont, dans certaines études, le sexe féminin [147,156,157] et la présence des allèles HLA DRB1*1302, DRB1*1101 et DQB1*0604 [158]. D'autres études, avec un nombre faible de malades, ont mis en évidence une charge virale significativement moins élevée, moins de quasi-espèces et une fréquence accrue du génotype 1 par rapport aux malades avec une hépatite chronique C à activité des amino-transférases élevée [153, 157, 159].

L'évolution clinique de ces malades est le plus souvent bénigne. Durant un suivi de 2 à 4 ans, il a été rapporté une élévation sérique de l'activité de l'ALAT dans 21 à 43% des cas sans modification significative des lésions histologiques hépatiques [150, 151, 155]. Dans une étude prospective de cohorte, après 7 ans de suivi, 73% des 35 malades avaient des transaminases toujours normales, sans modification des lésions hépatiques [146].

Tableau 11 : Lésions histologiques au cours des hépatites chroniques C à transaminases normales.

Auteurs	Année	Malades (n)	Absence de lésions (%)	Cirrhose (%)
Gholson et al [147]	1997	50	8	2
Montalto et al [150]	1997	16	7.7	6.2
Puoti et al [156]	1997	46	0	2
Mathurin et al [145]	1998	66	15	4.5
Jamal et al [153]	1999	75	-	6
Persico et al [146]	2000	37	8.1	0
Shiffman et al [154]	2000	35	-	5.7
Herve et al [157]	2001	80	9	4
Martinot-Peignoux et al [155]	2001	94	7	0

3. Hépatite chronique minime

L'hépatite chronique minime, souvent asymptomatique, est caractérisée histologiquement par un infiltrat inflammatoire exclusivement situé dans l'espace porte sans envahissement de la lame bordante et sans fibrose. Avec le score METAVIR [26], l'activité ne dépasse pas A1 et la fibrose est absente ou égale à F1.

Cette entité était antérieurement peu étudiée, du fait de sa faible prévalence au cours des travaux anciens, où la majorité des malades dépistés avaient été contaminés par transfusion sanguine et avaient, lors du diagnostic, une hépatite chronique active ou une cirrhose.

La prévalence des hépatites chroniques minimales a été estimée lors d'une étude italienne à environ 10% [148]. Lors d'enquêtes Françaises plus récentes, elle

était d'environ 37.9%, probablement du fait du dépistage de malades plus jeunes et contaminés plus récemment.

4. Hépatite chronique modérée ou sévère

L'hépatite chronique C modérée ou sévère est la plupart du temps asymptomatique bien qu'il puisse exister une asthénie ou certaines manifestations extra-hépatiques. Le bilan hépatique met en évidence une élévation de l'activité sérique de l'ALAT et la biopsie hépatique retrouve des lésions associant inflammation portale, piecemeal necrosis, follicules lymphoïdes et fibrose (score METAVIR supérieur à A1F1).

5. Fibrose et cirrhose

a. Progression de la fibrose

La fibrose, principalement portale, est un phénomène dynamique et l'appréciation de sa progression est essentielle dans la prise en charge des malades infectés par le VHC. L'estimation de la progression de la fibrose reste un sujet débattu et son appréciation est difficile pour plusieurs raisons : difficultés d'obtenir des biopsies répétées, nécessité d'inclure un grand nombre de malades et variabilité de la distribution de la fibrose [160].

L'évaluation de la progression de la fibrose soit l'histoire naturelle de l'hépatite chronique C a fait l'objet de plusieurs études rétrospectives et prospectives, sachant que l'idéal est une étude prospective du début de l'infection jusqu'à la mort d'une large cohorte avec des biopsies répétées, sans interférence du traitement, or une telle étude est impossible sur le plan éthique.

La vitesse de progression de la fibrose est définie par le ratio entre la différence des stades de fibrose entre deux biopsies (en unités METAVIR) et l'intervalle de temps (en années) entre ces deux biopsies.

Ce taux est très variable selon la population étudiée. La progression de la fibrose peut être très lente, comme cela a été rapporté dans une étude de cohorte de femmes contaminées jeunes [161] suivies plus de 20 ans et où le taux moyen annuel de progression a été évalué à 0.06. Dans une étude transversale, grâce à une modélisation, le taux moyen de progression annuelle de la fibrose a été estimé à 0.252 avec une médiane de 0.133 (0.125-0.143) et une distribution asymétrique [128].

Il a été suggéré que la progression de la fibrose n'était pas linéaire et se ferait en 4 étapes : très lente les 10 premières années (sauf pour les sujets contaminés après 50 ans), lente les 15 années suivantes, intermédiaire les 10 années suivantes puis rapide les dernières années. Ainsi, le délai moyen pour constituer une fibrose F1 était de 16 ans, et pour F2, 32 ans [162].

La biopsie hépatique a été longtemps considérée comme le meilleur examen pour apprécier le risque d'évolution de la fibrose. De nouvelles méthodes d'évaluations de la fibrose utilisant des techniques non invasives sont apparues telles que le Fibrotest et le Fibroscan [27].

b. Cirrhose

La prévalence des anticorps anti-VHC chez les malades atteints de cirrhose varie de 20 à 72% [163]. Lors du diagnostic de l'infection par le VHC, la prévalence de la cirrhose varie de 14 à 56% [142, 149, 162, 163].

Le délai de survenue d'une cirrhose par rapport à la date de la contamination est très variable, de 10 à 40 ans [142, 164, 165]. Dans le modèle de Poynard et al [128], en l'absence de traitement, la médiane globale de progression vers la

cirrhose était de 30 ans. Les malades ont été séparés en trois groupes : les « fibroseurs rapides », les « fibroseurs intermédiaires » et les « fibroseurs lents » : 33% des sujets aboutissaient à la cirrhose en moins de 20 ans, et 31% en plus de 50 ans. Les mêmes auteurs ont montré dans une étude récente [162], qu'après 20 ans d'évolution de la maladie, seulement 8% des malades avaient une cirrhose.

Les études épidémiologiques évaluant le risque de cirrhose montrent qu'il faut interpréter les données de la littérature en fonction des populations étudiées [166]. Ainsi, après 20 ans d'évolution de l'infection par le VHC, l'estimation de la progression vers la cirrhose est de 20% dans les études cliniques des services d'hépatologie, de 24% chez les transfusés, de 4% chez les donneurs de sang et de 7% dans les cohortes de malades à risque [166].

c. Facteurs associés à la progression de la fibrose

Les facteurs de risque de progression de la fibrose sont nombreux et modifient de façon majeure l'histoire naturelle de l'hépatite chronique C. Les principaux facteurs de progression de la fibrose sont l'âge, le sexe masculin et la consommation d'alcool [162, 166]. Ainsi, par exemple, le taux médian annuel de progression de la fibrose chez une femme ne consommant pas d'alcool, contaminée avant l'âge de 40 ans est estimé à 0,095 et le taux médian annuel de progression de la fibrose chez un homme ne consommant pas d'alcool infecté après l'âge de 40 ans est estimé à 0,301 [128]. La progression annuelle de la fibrose chez un homme âgé de 61 à 70 ans est environ 300 fois plus importante que celle d'un homme âgé de 21 à 40 ans [74].

Certains facteurs n'ont été rapportés que plus récemment et entrent probablement dans le cadre du syndrome dysmétabolique (Obésité, diabète, dyslipidémies par le biais s'une stéatose) [167].

Tableau 12 : Facteurs associés ou non à la progression de la fibrose au cours de l'HVC [167].

Associés (études uni et multi variées)	Possiblement associés	Non associés
Le stade de la fibrose	L'inflammation	Dernière charge virale
L'âge à la contamination	Hémochromatose hétérozygote	Génotype non 3
La durée de l'infection	Tabagisme	Mode de contamination
L'âge à la biopsie	Consommation modérée d'alcool	Charge virale intra-hépatique
La consommation d'alcool > 50g /jour	Génotype 3	
La co-infection VIH	Bilharziose	
Le taux de CD4 < 200/ml		
Le sexe masculin		
La nécrose		
IMC et/ou diabète et/ou stéatose		

6. Décompensation de la cirrhose

Comme pour les cirrhoses d'autre étiologie, le risque de la cirrhose virale C est la décompensation, c'est-à-dire l'apparition de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et/ou d'hypertension portale : ictère, encéphalopathie hépatique, ascite et rupture hémorragique des varices œsophagiennes.

Le délai de survenue d'une décompensation de la cirrhose par rapport à la contamination varie de 20 ans à 27,5 ans [142, 168, 169]. L'incidence annuelle de décompensation de la cirrhose dans les 5 ans suivant le diagnostic de cirrhose est d'environ 4% [164, 168, 169]. Ces chiffres, probablement surestimés du fait du caractère rétrospectif des études, sont à réévaluer en fonction des progrès liés aux traitements antiviraux et à la prise en charge des patients présentant une cirrhose liée à une infection par le VHC.

Certains facteurs de risque de décompensation de la cirrhose ont été rapportés [124] : L'âge élevé et lors du diagnostic et lors de la contamination, la contamination par transfusion, la contamination sporadique, les antécédents de consommation excessive d'alcool, le score élevé de fibrose lors de la première PBH,

diminution de l'albumine sérique, abaissement du taux de prothrombine, élévation de la bilirubine sérique et thrombopénie.

7. Carcinome hépatocellulaire

L'infection chronique virale C est une des principales causes de CHC avec une prévalence d'Ac anti-VHC chez les malades pris en charge pour CHC comprise entre 34 et 72%. Dans la plupart des cas, le CHC survient sur un foie cirrhotique.

L'incidence du CHC est très variable selon les études. Dans une étude prospective de 72 malades japonais suivis durant 72 mois, l'incidence du CHC était de 38.9% [170]. Dans une autre étude de 100 malades japonais de génotype 1 suivis durant 9.8 ans, l'incidence du CHC était de 29% [171]. Dans les études prospectives, l'incidence de survenue du CHC à 5 ans varie de 4.8 à 13.6% et l'incidence à 10 ans varie de 12.4 à 26% [172, 173]. Chez les malades cirrhotiques, l'incidence du CHC à 5 ans et à 10 ans est respectivement de 23.3% et 49.4% [174]. Enfin, l'incidence annuelle du CHC varie de 1.4 à 3.3% [164, 168, 175-178] voire 7% dans certaines études asiatiques [179]. Le délai de survenue d'un CHC par rapport à la date de la contamination varie de 10 à 50 ans [142,180] avec une médiane de 30 ans [56,44]. Le délai de survenue du CHC par rapport à la date du diagnostic de la cirrhose varie de 4 à 13 ans [142,181].

La probabilité de survenue d'un CHC chez des malades de différentes séries suivis pour hépatite chronique C est indiquée dans le tableau 13.

Les facteurs de risque les plus significatifs associés à la survenue du CHC sont : le sexe masculin, l'âge élevé du malade principalement supérieur à 60 ans et la co-infection virale B [124].

Tableau 13 : Probabilité de survenue d'un carcinome hépatocellulaire (%) sur HVC chronique comparée entre les différentes séries [124]

Référence	Année	Pays	nombre	Cirrhose (%)	2ans	3ans	4ans	5ans	10ans	15 ans
Fattovich et al[164]	1997	Europe	384	100	-	4	-	7	14	-
Gentilini et al [182]	1997	Italie	321	100	-	-	-	5	23.9	50.1
Serfaty et al. [178]	1998	France	103	100	3	-	11.5	-	-	-
Gordon et al. [183]	1998	USA	173	100	-	-	-	8.4	-	-
Hu et al. [168]	1999	USA	112	100	-	-	-	5.5	10.1	-
Degos et al. [184]	2000	France	416	100	-	-	-	13.4	-	-
Aizawa et al. [177]	2000	Japon	153	23	-	-	-	9	23	42

8. Mortalité

Toutes les études prospectives ayant un suivi prolongé (18 à 45 ans) n'ont pas mis en évidence de diminution de la survie des malades infectés par le VHC (tous malades confondus) par rapport aux malades non infectés par le VHC [149,185, 186]. Cependant, il a été trouvé une augmentation de la mortalité par maladie hépatique [149,186]. Chez les malades au stade de cirrhose, il existe une diminution de la survie globale par rapport aux malades non infectés par le VHC [187]. La probabilité de survie des malades suivis pour hépatite chronique C est indiquée dans le tableau 14 (études rétrospectives).

Tableau 14 : Probabilité de survie des malades atteints d'hépatite chronique C (%) comparée entre différentes séries d'études rétrospectives [124]

Référence	Année	Pays	nombre	Cirrhose (%)	2ans	3ans	4ans	5ans	7ans	10 ans
Fattovich et al[164]	1997	Europe	384	100	-	96	-	91	-	79
Gentilini et al [182]	1997	Italie	321	100	-	-	-	99	-	77
Serfaty et al. [178]	1998	France	103	100	96	-	84	-	-	-
Ikeda et al. [173]	1999	Japon	452	41	-	99	-	98	98	96
Hu et al. [168]	1999	USA	112	100	-	92	-	83	-	-
Degos et al. [184]	2000	France	416	100	-	-	-	85	-	-

L'incidence annuelle d'une transplantation hépatique ou de la mortalité durant les 5 ans suivant la prise en charge du malade varie de 1.9 à 5.5% [164, 168,178]. Après 25 et 40 ans d'évolution de la cirrhose, la probabilité de mortalité par maladie hépatique est respectivement de 15.5 % et 35% avec une survie moyenne de 42 ans après la contamination [183]. Dans une étude prospective japonaise de 1500 malades, la survie 5, 10 et 15 ans après le diagnostic était respectivement de 99%, 97.4% et 90.5% [172].

II. La modélisation mathématique :

Les maladies infectieuses sont l'un des domaines où les fondements théoriques ont été les plus développés en épidémiologie. La théorie mathématique des épidémies fournit ainsi un cadre de référence pour la reconstitution historique des pandémies passées, contribuant à une meilleure compréhension des mécanismes de transmission, une alerte plus précoce vis-à-vis des phénomènes émergents, et désormais la prévision de la diffusion épidémique dans le temps et l'espace. A la différence des sciences physiques cependant, il manque encore de lourdes plateformes d'observation qui permettraient la validation de pans entiers de cette théorie et de nouveaux développements.

1. Historique

L'utilisation de la théorie mathématique en vue de décrire, comprendre, et contrôler une épidémie ou une maladie infectieuse, remonte à 1760, lorsque Daniel Bernoulli évalua les techniques d'inoculation contre la varicelle, à partir d'un modèle mathématique [188]. Depuis, le nombre de travaux reposant sur la théorie des maladies infectieuses n'a cessé d'augmenter. Cette théorie et ses applications diverses ont été abondamment décrites, notamment par Bailey en 1975 [189] et Anderson en 1991 [190]. L'historique des modèles mathématiques et statistiques publiés dans le domaine des infections à hépatite n'a pas l'ampleur de celui concernant le VIH. Les différents travaux sur les virus à hépatite qui utilisent des modèles mathématiques ou statistiques concernent les modèles d'analyse de décision et les modèles de transmission. Les modèles d'analyse de décision sont beaucoup appliqués au virus de l'hépatite C (VHC). Ils sont le plus souvent utilisés pour déterminer l'impact du traitement sur l'espérance de vie des patients porteurs du VHC et les conséquences économiques de ce traitement.

La modélisation mathématique est une approche utile lorsque les données disponibles sont insuffisantes. Généralement, elle est utile pour appréhender les processus temporels, notamment au long terme, que ne peut gérer aucune expérimentation dans les règles de l'art. Plus particulièrement, elle permet de rassembler l'ensemble des connaissances disponibles et des hypothèses raisonnables pour, par exemple, reconstruire la dynamique de l'épidémie et pour en prédire les conséquences futures. Depuis 1999, plusieurs modèles prévisionnels ont été publiés : un modèle français (Deuffic et al en 1999) [74], un modèle australien (Law en 1999) [191], trois modèles américains (Armstrong et al en 2000 [192]; Wong et al en 2000 [193]; Salomon et al en 2002 [194]), un modèle canadien (Zou et al en 2000 [57]) et un modèle suisse (Sagmeister et al en 2002 [195]). Ces modèles sont considérés comme des références dans leurs pays respectifs donnant naissance à d'autres modèles plus développés. Certains mêmes ont été appliqués à d'autres pays comme c'est le cas en Egypte où le modèle de Deuffic fut adapté [196].

2. Modèle de Markov [197]

L'application de cette démarche en médecine bien que récente, est de plus en plus fréquente avec le développement des modèles de Markov. Elle permet de modéliser des situations cliniques complexes où des événements peuvent survenir plus d'une fois avec des probabilités qui varient dans le temps. Ces situations sont difficiles à modéliser par des simples arbres de décision ou alors au prix de simplifications qui rendent ces modèles cliniquement peu pertinents. A partir d'une situation clinique, il s'agit, pour une stratégie donnée, de définir d'une part tous les états de santé dans lesquels peut se trouver un patient à un moment donné, d'autre part la durée (également appelée « cycle ») pendant laquelle les patients restent

dans cet état de santé et enfin les transitions possibles d'un état de santé à un autre à la fin de chaque cycle.

Ainsi, le modèle de Markov caractérise les mouvements ou transitions d'une cohorte à travers les états de santé possibles (répété) alors que l'arbre de décision décrit le passage d'un patient d'un événement à l'autre sur une période de temps fixe (linéaire).

a. Les hypothèses de Markov

Les probabilités de transition ne dépendent que de l'état de santé courant, et non des états précédemment traversés ; il s'agit d'un modèle sans mémoire.

Les états de santé sont mutuellement exclusifs et exhaustifs.

b. Construction d'un modèle de Markov

Ceci passe par les étapes suivantes :

- La définition des états de santé
- Le choix de la durée de cycle : C'est l'intervalle de temps au cours duquel les patients d'une cohorte passent d'un état de santé à un autre ou restent dans l'état de santé courant. La durée du cycle dépend de l'évolution de la pathologie ou de l'effet du traitement.
 - La détermination des transitions entre états : il s'agit de simuler une cohorte de malades.
 - L'estimation des probabilités de transition : Elle détermine le passage d'un état de santé à un autre durant un cycle. Elles peuvent être fixes ou dépendantes du temps.
 - L'estimation de l'utilité et des coûts associés à un état pour la durée du cycle choisie
 - Le calcul
 - L'analyse de sensibilité

TROISIEME PARTIE

Notre étude

I. Exposé du problème

Finalement, par sa fréquence et ses complications, l'hépatite virale C constitue un sujet de préoccupation majeur au Maroc.

Les estimations de l'OMS classent le Maroc dans une zone de prévalence moyenne pour le VHC. En revanche, faute de dépistage et de recensement, nous ne disposons d'aucune étude récente de la prévalence et qui concerne la population générale marocaine.

Il n'existe également pas d'études dynamiques au Maroc estimant le fardeau de l'hépatite C en termes d'incidence, de prévalence, de morbidité ou de mortalité avec toutes les implications économiques de ce problème de santé publique. D'où l'intérêt de notre étude.

II. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

- Estimer l'impact sanitaire futur de l'hépatite C au Maroc à partir des données estimées de la prévalence.

2. Objectifs spécifiques

- Prédire la fréquence des complications liées la maladie dans les 30 années à venir.
- Prédire la mortalité liée à la maladie et à ses complications dans les 30 années à venir.

III. Matériel et méthodes

1. Le type d'étude

Ce travail est une modélisation mathématique prévisionnelle des complications de l'infection virale C au Maroc basée sur le modèle de Markov adapté à l'histoire naturelle de l'infection par le VHC. Il s'agit d'une simulation de cohorte de patients marocains infectés par le VHC.

2. Population d'étude et critères d'inclusion

Cette étude se porte sur la population marocaine. Sont inclus les sujets infectés par le VHC.

3. Le modèle de l'histoire naturelle de l'hépatite virale C

Dans notre modèle, qui est une simulation de Markov, le mouvement des membres de la cohorte de patients infectés par le VHC se fait à travers les états de santé prédéfinis au fil des cycles (de 1 an chacun) jusqu'à ce que tous les membres soient morts. En suivant à la trace la proportion de la cohorte développant des complications chaque année, la simulation informatique estime ainsi la morbidité et la mortalité futures liées au VHC.

Nous avons simulé à l'aide du modèle l'histoire naturelle de l'infection à VHC à travers les stades suivants : infection, hépatite chronique minime et modérée, cirrhose, décompensation, carcinome hépatocellulaire et décès. Par exemple, chaque année, les individus avec hépatite chronique minime pourraient développer une hépatite chronique modérée ou rester stables. De même, les individus avec hépatite chronique modérée pourraient progresser vers une cirrhose compensée ou rester stables. Les cirrhotiques pourraient progresser vers le CHC ou vers 1 des 3 modes de décompensation cirrhotique : l'ascite, l'hémorragie digestive par rupture de VO ou l'encéphalopathie hépatique. Une fois que les individus ont développé la cirrhose décompensée, ils pourraient décéder de leur défaillance hépatique ou rester stables.

Les individus dans n'importe quel état de santé pourraient décéder d'autres causes non en rapport avec le VHC.

L'algorithme utilisé pour simuler l'épidémie d'infection à VHC est présenté dans la figure 9. Ces états de santé découlent de l'histoire naturelle de l'hépatite C et ont été détaillés dans un chapitre précédent.

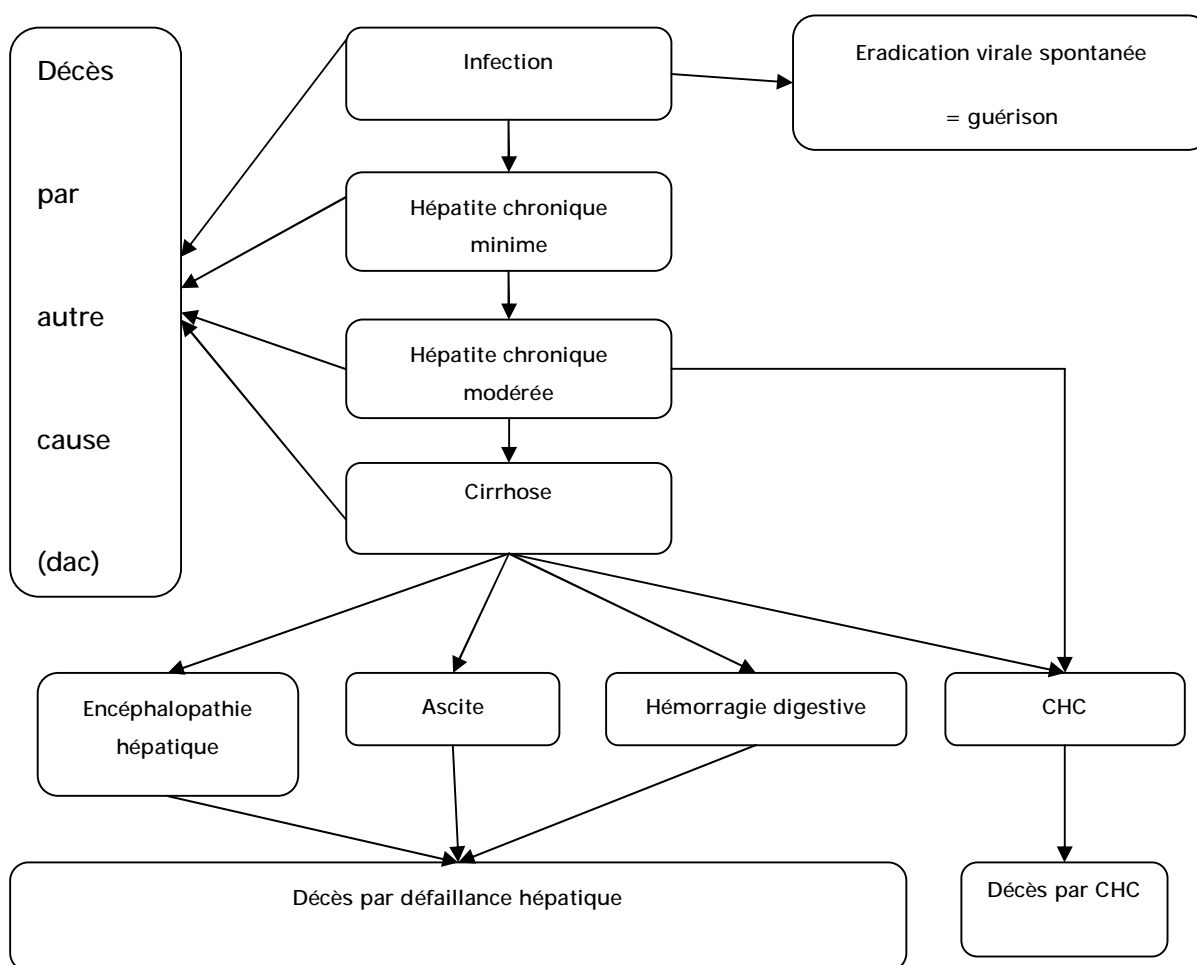


Figure 9 : Algorithme de simulation de l'épidémie d'infection à VHC

4. Recueil des données

a. La population marocaine

En un premier temps, il s'agit de rapporter la prévalence de l'hépatite virale C dans la population générale marocaine. Puisque cette prévalence exacte n'est pas bien connue, on se base sur les estimations de l'OMS qui situent le Maroc dans une zone de prévalence moyenne où celle-ci varie de 1 à 2.5% (figure 5) [3]. Nous envisageons dans notre étude les 2 scénarios extrêmes du plus optimiste au plus pessimiste.

En un deuxième temps, il s'agit de décrire la population marocaine en la répartissant selon l'âge et le sexe d'après les données du Haut-commissariat au plan (HCP) de 2010 (tableau 15) [198].

Tableau 15 : Répartition de la population marocaine totale par groupes d'âge de 10 ans et par sexe au Maroc (en milliers et au milieu de l'année) [198]

Groupes d'âge de 10 ans	2010		
	Féminin	Masculin	Ensemble
00-09	2823	2945	5768
10-19	3046	3155	6201
20-29	3035	2998	6033
30-39	2434	2263	4697
40-49	1947	1785	3732
50-59	1371	1417	2788
60-69	774	704	1478
70-74	266	237	503
75 et +	366	329	695
Total	16062	15833	31895

En un troisième temps, il s'agit d'appliquer les données démographiques des projections 2010 du HCP aux taux de prévalence du VHC, afin de déterminer le nombre de personnes infectées par le VHC.

Ainsi, en se référant aux estimations de l'OMS, environ 318950 à 797375 de marocains seraient infectés par le VHC (tableau 16).

Tableau 16 : Prévalence de l'HVC dans la population marocaine (OMS)

Population marocaine totale	31 895 000	
Scénarios de prévalence	1 %	2.5%
Total d'individus infectés par le VHC	318 950	797 375

b. Les taux annuels de transition (tableau 17)

Nous avons procédé à un examen approfondi de la littérature médicale pour déterminer les taux annuels de transition du stade initial de l'infection à VHC aux stades plus avancés de la maladie et à ses séquelles. Ces données publiées dans la littérature ont été validées dans des analyses précédentes au Canada, aux Etats-Unis et en Espagne [57, 193, 199].

Selon le modèle, les probabilités annuelles de progression de l'hépatite chronique minime vers l'hépatite chronique modérée, de l'hépatite chronique modérée vers la cirrhose, de l'hépatite chronique modérée vers le CHC et de la cirrhose vers le CHC sont respectivement de 4.1%, 7.3%, 0.1 % et 1.5%. La probabilité annuelle de progression de la cirrhose vers la décompensation est de 0.4% pour l'encéphalopathie hépatique, de 1.1% pour l'hémorragie digestive et de 2.5% pour l'ascite. Le taux annuel de décès pour le CHC est de 86%. Parmi les encéphalopathies hépatiques, 68% vont décéder la première année et 40% par an les années suivantes. 40% des décompensations hémorragiques vont décéder la première année et 13%

par an les années suivantes. Le taux annuel de décès pour les décompensations ascitiques est de 11%. À partir de ce modèle, les nombres de patients dans les différents stades de l'infection par le VHC sont estimés au cours des 30 prochaines années, en l'absence d'effet de traitement (tableau 17).

Tableau 17 : Probabilités de transition annuelles entre les états de santé

Etat initial	Evénement suivant	Probabilité annuelle %	Références
Hépatite chronique minime	Hépatite chronique modérée	4.1	[57, 193, 199].
Hépatite chronique modérée	Cirrhose	7.3	[57, 193, 199].
	CHC	0.1	[57,193]
Cirrhose	CHC	1.5	[57, 164, 193, 199]
	Encéphalopathie hépatique	0.4	[164]
	Hémorragie digestive	1.1	[164]
	Ascite	2.5	[164]
CHC	Décès	86	[57,199, 200]
Encéphalopathie hépatique	Décès la première année	68	[193, 199,201]
	Décès les années ultérieures	40	[193, 199,201]
Hémorragie digestive	Décès la première année	40	[193, 199,202]
	Décès les années ultérieures	13	[193, 199,202]
Ascite	Décès	11	[193, 199,203]

Le risque de décès d'une autre cause, est supposé égal au risque de décès toutes causes confondues de la population générale marocaine et correspond au taux brut de mortalité (5.6‰) selon l'Enquête Nationale Démographique pour 2009-2010 (ENDPR09-10) du haut-commissariat au plan [198]. Cette probabilité de décès d'autre cause (Pdac) est appliquée aux différents états de santé de notre modèle comme l'indique la figure 9.

c. Nos suppositions pour le modèle

- On considère que 75% des patients infectés par le VHC développent une hépatite chronique alors que 25% évoluent vers l'éradication virale spontanée [204].
- Le modèle n'inclut pas de nouvelles infections car le taux d'incidence annuelle de l'infection virale C n'est pas disponible et leur inclusion n'aurait pas d'impact dans un avenir proche vue la période d'étude étalée sur 30 ans.
- Pour rendre le modèle docile, on ne considère pas de différence de progression de la fibrose entre les patients porteurs d'hépatite chronique avec transaminases normales et ceux avec des taux élevés des enzymes hépatiques même si différentes études ont prouvé l'évolution souvent bénigne pour ceux de la première entité [124].
- Le modèle ne tient pas compte de l'influence de cofacteurs qui aboutissent à la progression accélérée de la maladie [167] comme l'âge, le sexe, la co-infection par le VHB ou le VIH et la consommation d'alcool. L'inclusion de ces cofacteurs augmentera la morbidité et donc la mortalité liées à l'infection virale C. Les données nécessaires ne sont pas disponibles.
- On estime dans le modèle que la population infectée de départ est au stade chronique et répartie selon 3 stades histologiques (hépatite minime, hépatite modérée et cirrhose).

d. Les stades histologiques de départ (Etude Practice) [205]

L'étude Practice [205] est une large étude menée sur l'ensemble du territoire marocain et dont le promoteur est la Société Marocaine des Maladies de l'Appareil digestif (SMMAD). Il s'agit d'une étude non interventionnelle qui observe l'impact de l'observance sur l'efficacité du traitement de l'hépatite virale C et dont les résultats ne sont pas encore publiés.

Afin de répartir les sujets porteurs d'hépatite C chronique inclus dans notre cohorte selon 3 stades histologiques (hépatite minime, hépatite modérée et cirrhose), nous avons eu accès aux données de l'évaluation de la fibrose hépatique par biopsie hépatique avant traitement des sujets inclus dans l'étude PRACTICE. Comme ces derniers sont impliqués dans une étude thérapeutique, ils sont sujets à un biais de sélection.

Parmi les patients inclus dans l'étude PRACTICE et ayant bénéficié d'une biopsie hépatique avant le traitement, 10 % ont une hépatite minime, 77 % ont une hépatite modérée et 13 % ont une cirrhose.

5. Le modèle analytique

On a développé un programme d'analyse écrit sous le logiciel R en se basant sur la méthode d'Allen [206].

Le modèle utilisé pour les calculs est présenté dans la figure 10.

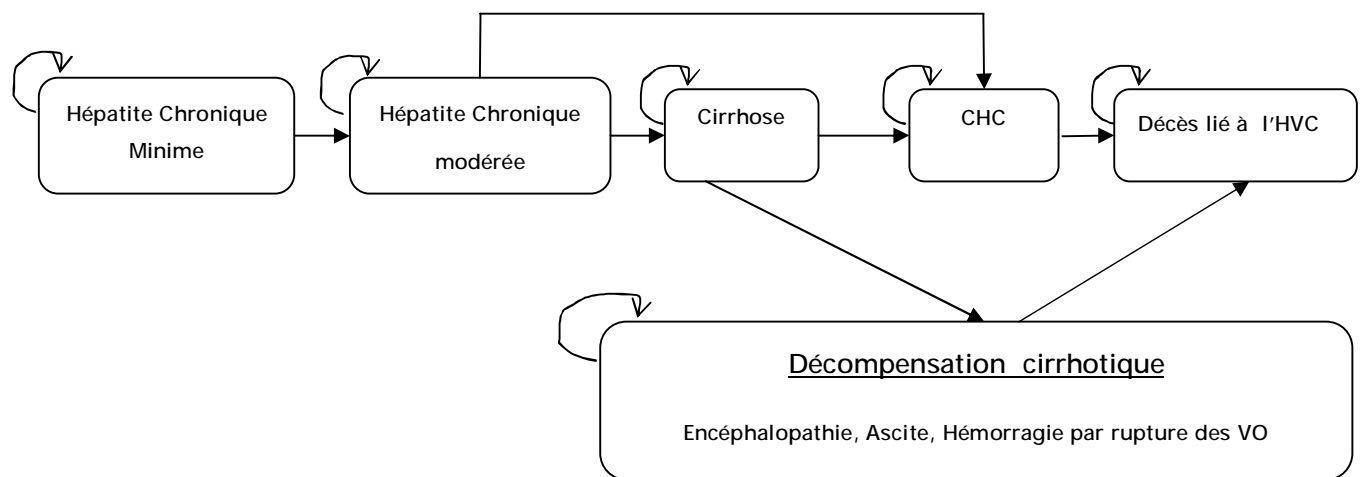


Figure 10 : Le modèle de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC

IV. Résultats

1. Définition de la cohorte d'étude

La cohorte choisie pour projeter les conséquences de l'infection virale C est composée de patients porteurs d'hépatite C chronique (ARN viral positif) divisés en trois groupes histologiques : hépatite chronique minime, hépatite chronique modérée et cirrhose. Cette répartition est indiquée dans le tableau 18 où les 2 scénarios de prévalence du plus optimiste au plus pessimiste y sont représentés.

Tableau 18 : Caractérisation de notre cohorte d'étude

Population marocaine totale	31 895 000	
Scénarios de prévalence	Optimiste : 1 %	Pessimiste : 2.5%
Total d'individus VHC +	318 950	797 375
Total des cas d'HVC ARN +	239213	598031
Cas d'hépatite chronique minime (10%)	23921	59803
Cas d'hépatite chronique modérée (77%)	184194	460484
Cas de cirrhose (13%)	31098	77744

1-2.5%

75%

2. Projections des complications de l'hépatite virale C dans le temps

a. Devenir de notre cohorte à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 ans

Les tableaux de 19 à 24 indiquent la répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2015, 2020, 2025, 2030, 2035 et 2040. Dans chaque tableau, cette répartition se veut comparative à la distribution initiale de notre cohorte en 2010. Les 2 scénarios de prévalence de l'HVC y sont également représentés.

En 2015, on note une diminution du nombre des individus porteurs d'hépatite chronique qui passerait de 87% en 2010 à 62%. Ceci serait en faveur d'une augmentation du nombre des cirrhotiques qui atteindrait 31% contre 13% en 2010. Une décompensation de la cirrhose essentiellement ascitique serait notée chez 3 % de la population. La mortalité d'origine hépatique affecterait d'emblée 3.5 % de la population.

Tableau 19 : Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2015

	2010			2015		
	Scénario	Scénario	%	Scénario	Scénario	%
	optimiste	pessimiste		optimiste	pessimiste	
Hépatite minime	23921	59803	10	19419	48548	8
Hépatite modérée	184194	460484	77	129430	323574	54
Cirrhose	31098	77744	13	74293	185732	31
Ascite	-	-	-	5480	13700	2.3
Hémorragie digestive	-	-	-	1794	4485	0.75
Encéphalopathie hépatique	-	-	-	462	1156	0.19
CHC	-	-	-	618	1544	0.26
Mortalité (liée à l'HVC)	-	-	-	7717	19292	3.5
Total	239213	598031	100	239213	598031	100

En 2020, on se retrouverait avec 3 fois plus de cirrhotiques qu'en 2010. Le taux de mortalité serait toujours à la hausse (10 %) avec l'accroissement de la morbidité liée à la décompensation cirrhotique et au CHC.

Tableau 20 : Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2020

	2010			2020		
	Scénario	Scénario	%	Scénario	Scénario	%
	optimiste	pessimiste		optimiste	pessimiste	
Hépatite minime	23921	59803	10	15764	39411	6.6
Hépatite modérée	184194	460484	77	91352	228380	38.2
Cirrhose	31098	77744	13	92080	230200	38.5
Ascite	-	-	-	11245	28113	4.7
Hémorragie digestive	-	-	-	3061	7652	1.3
Encéphalopathie hépatique	-	-	-	662	1655	0.28
CHC	-	-	-	747	1866	0.32
Mortalité (liée à l'HVC)	-	-	-	24302	60754	10.1
Total	239213	598031	100	239213	598031	100

En 2025, il y aurait 95000 voire 238000 de cirrhotiques, soit 40 % de la population de notre cohorte. La morbidité (décompensation et CHC) et la mortalité auraient tendance à augmenter.

Tableau 21 : Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2025

	2010			2025		
	Scénario	Scénario	%	Scénario	Scénario	%
	optimiste	pessimiste		optimiste	pessimiste	
Hépatite minime	23921	59803	10	12798	31996	5.4
Hépatite modérée	184194	460484	77	64797	161992	27.1
Cirrhose	31098	77744	13	95135	237837	39.77
Ascite	-	-	-	15311	38277	6.4
Hémorragie digestive	-	-	-	3618	9044	1.5
Encéphalopathie hépatique	-	-	-	732	1830	0.31
CHC	-	-	-	761	1904	0.32
Mortalité (liée à l'HVC)	-	-	-	46049	115123	19.2
Total	239213	598031	100	239201	598003	100

En 2030, le nombre total de cirrhotiques tendrait à décroître (37.7 %) par rapport aux années précédentes en faveur d'un accroissement du nombre d'individus décompensant leur cirrhose (9.2 %) ou évoluant vers le CHC. On noterait une élévation de la mortalité à 29 % avec 70000 à 175000 décès imputés aux complications de l'HVC en 20 ans d'évolution.

Tableau 22 : Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2030

	2010			2030		
	Scénario	Scénario	%	Scénario	Scénario	%
	optimiste	pessimiste		optimiste	pessimiste	
Hépatite minime	23921	59803	10	10389	25972	4.3
Hépatite modérée	184194	460484	77	46218	115546	19.3
Cirrhose	31098	77744	13	90154	225386	37.7
Ascite	-	-	-	17422	43554	7.3
Hémorragie digestive	-	-	-	3708	9269	1.6
Encéphalopathie hépatique	-	-	-	713	1783	0.3
CHC	-	-	-	709	1771	0.3
Mortalité (liée à l'HVC)	-	-	-	69900	174750	29.2
Total	239213	598031	100	239213	598031	100

A 25 et 30 ans d'évolution, la mortalité atteindrait respectivement 39 % et 48.5 % de la population. On compterait environ 80 000 (voire 200000) et 71 000 (voire 177000) de cirrhotiques respectivement en 2035 et 2040.

Tableau 23 : Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2035

	2010			2035		
	Scénario optimiste	Scénario pessimiste	%	Scénario optimiste	Scénario pessimiste	%
Hépatite minime	23921	59803	10	8435	21087	3.5
Hépatite modérée	184194	460484	77	33156	82891	13.9
Cirrhose	31098	77744	13	81259	203148	34
Ascite	-	-	-	17902	44754	7.5
Hémorragie digestive	-	-	-	3485	8712	1.45
Encéphalopathie hépatique	-	-	-	662	1654	0.28
CHC	-	-	-	642	1604	0.27
Mortalité (liée à l'HVC)	-	-	-	93672	234181	39.1
Total	239213	598031	100	239213	598031	100

Tableau 24 : Répartition de la population infectée par le VHC de notre cohorte sur les différents états de santé en 2040

	2010			2040		
	Scénario optimiste	Scénario pessimiste	%	Scénario optimiste	Scénario pessimiste	%
Hépatite minime	23921	59803	10	6846	17116	2.9
Hépatite modérée	184194	460484	77	23945	59861	10
Cirrhose	31098	77744	13	70906	177264	29.6
Ascite	-	-	-	17218	43046	7.2
Hémorragie digestive	-	-	-	3144	7859	1.3
Encéphalopathie hépatique	-	-	-	577	1443	0.24
CHC	-	-	-	557	1393	0.23
Mortalité (liée à l'HVC)	-	-	-	116020	290049	48.5
Total	239213	598031	100	239213	598031	100

b. La dynamique d'évolution des patients entre les états de santé sur 30 ans

L'évolution des individus de notre cohorte entre les différents états de santé sur 30 ans est indiquée dans la figure 11.

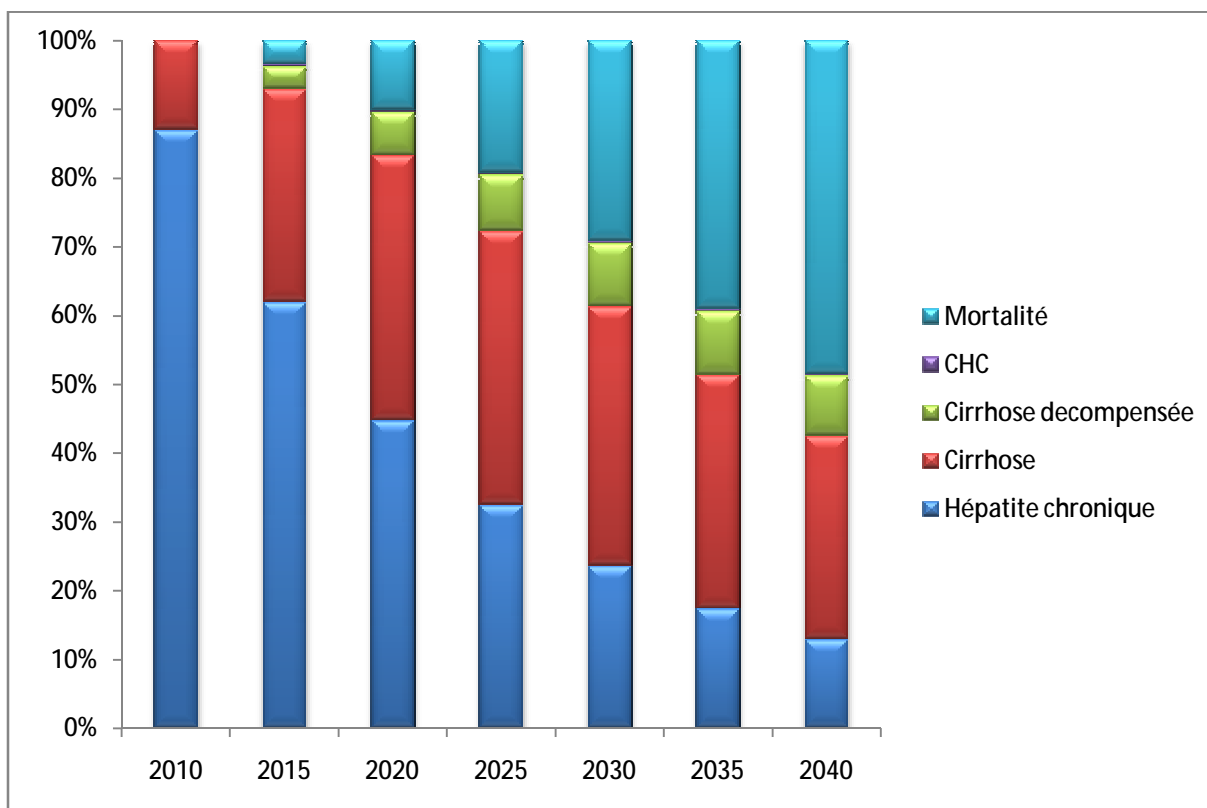


Figure 11 : Evolution de notre cohorte entre les états de santé sur une période de 30 ans

Ø Hépatite chronique (minime + modérée)

Les cas d'hépatite chronique auraient une tendance générale et continue à diminuer en 30 ans d'évolution comme l'indique la figure 11, passant de 208000 cas en 2010 à 30800 cas en 2040 dans le scénario optimiste.

Ø Cirrhose

La figure 12 indique que le nombre de cirrhotiques tendrait à augmenter jusqu'en 2025 avec un pic à 95 000 cas dans le scénario optimiste et à 238 000 cas dans le scénario pessimiste, occasionnant une hausse de + 206 % entre 2010 et 2025. Cette augmentation serait suivie ensuite d'une baisse lente progressive jusqu'à atteindre 70900 cas voire 177 000 cas en 2040. Cette baisse pourrait s'expliquer par l'évolution des sujets vers la décompensation et surtout le décès.

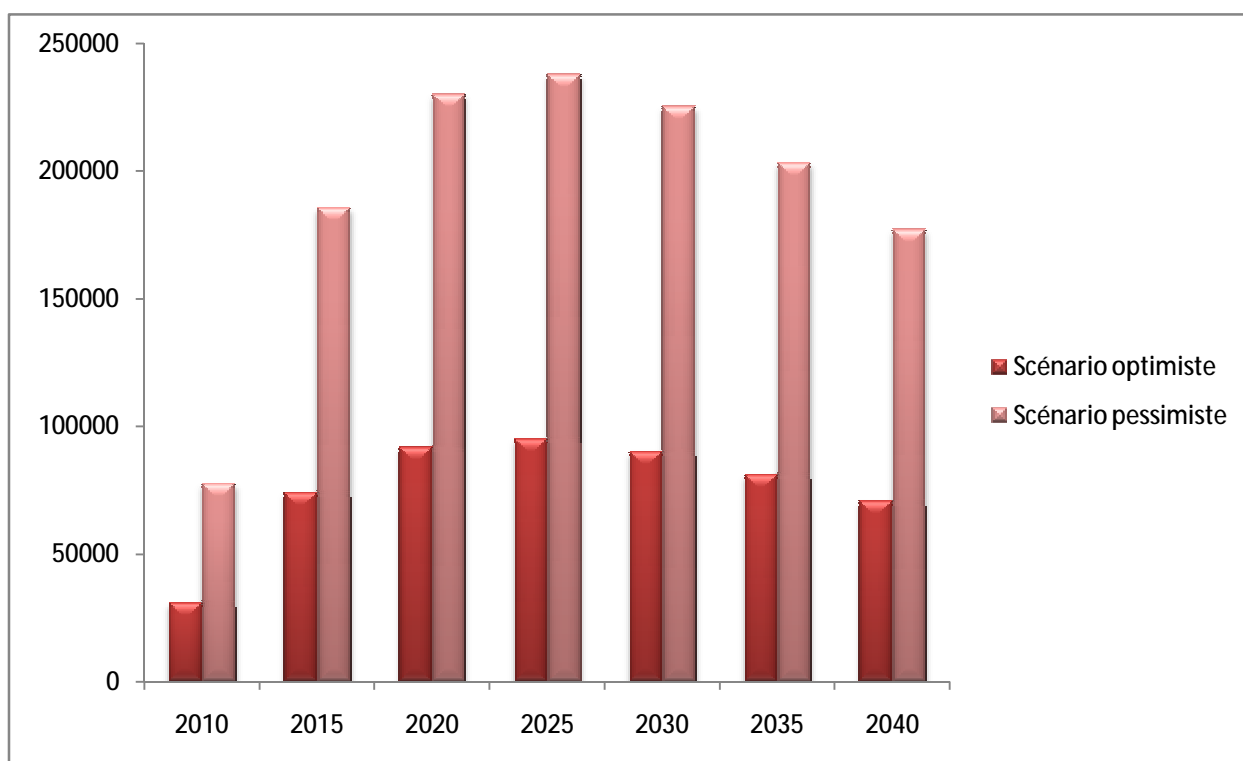


Figure 12 : Evolution des cas de cirrhose dans notre cohorte sur une période de 30 ans

Ø Décompensation de la cirrhose

La décompensation cirrhotique connaîtrait une augmentation jusqu'à 2035 avec le nombre de cas qui passerait de 7700 (dont 70% d'ascites) en 2015 à 22000 (dont 80% d'ascites) en 2035 dans le scénario optimiste. Ceci serait suivi ensuite d'une lente diminution en rapport avec la réduction de la population survivante (figure 13).

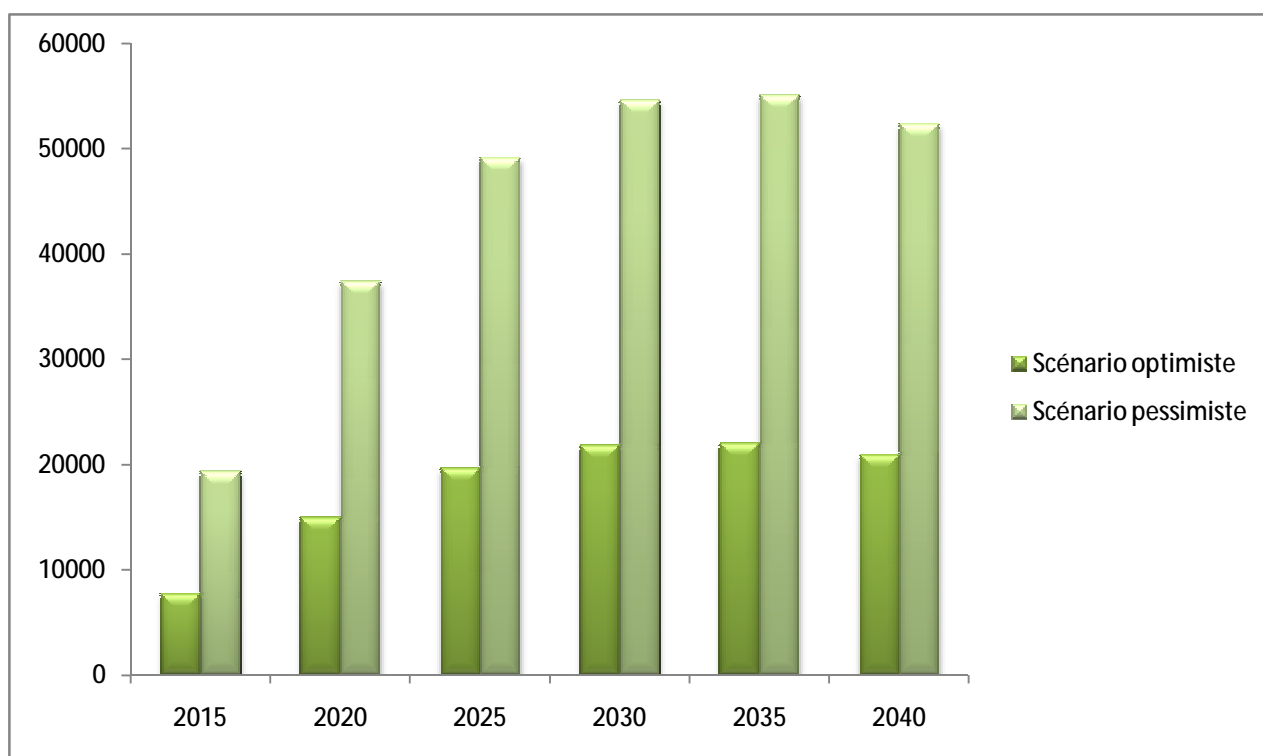


Figure 13 : Evolution des cas de cirrhose décompensée dans notre cohorte sur une période de 25 ans

Ø CHC

Comme indiqué dans la figure 14, les cas de CHC augmenteraient de façon très lente jusqu'en 2025 où le pic avoisinerait 800 dans le scénario optimiste et 1900 dans le scénario pessimiste puis devraient relativement se stabiliser tout au long des 15 années suivantes, variant de plusieurs centaines tout au plus avec une tendance à la baisse. Ceci s'expliquerait par le risque de cancer relativement faible et du risque plus élevé de décompensation de la cirrhose retenus pour cette analyse.

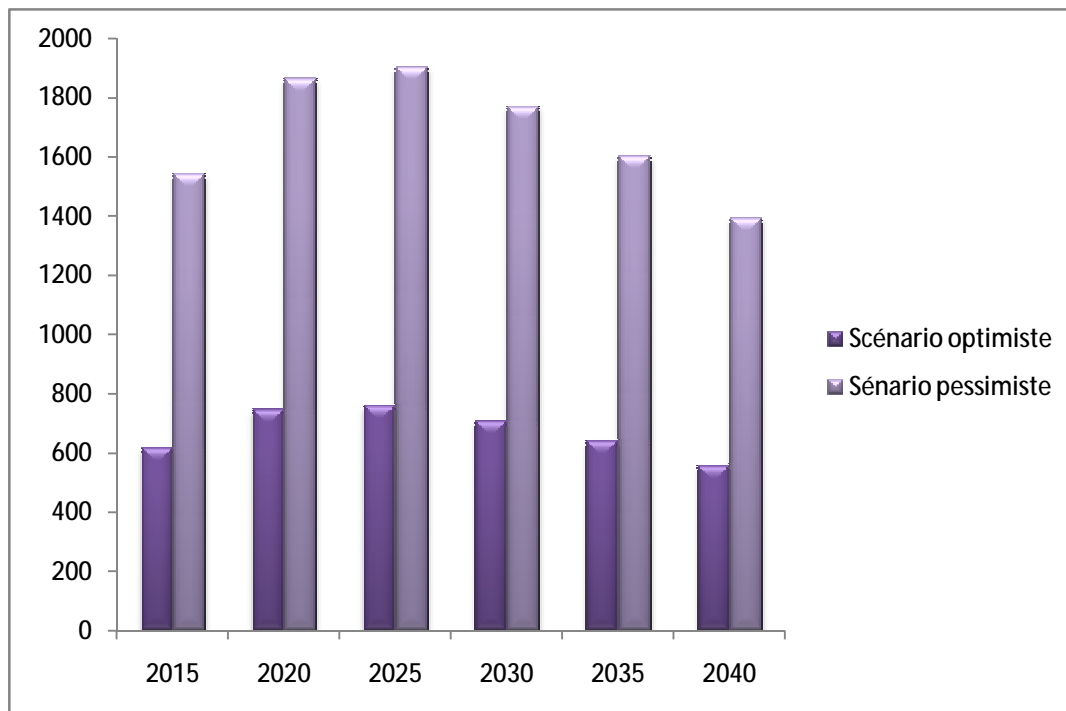


Figure 14 : Evolution des cas de CHC dans notre cohorte sur une période de 25 ans

Ø Mortalité

La mortalité d'origine hépatique aurait une tendance générale et soutenue vers la hausse et devrait continuer à augmenter dans le futur pouvant dépasser facilement les 100 000 décès en 2040 dans le scénario le plus optimiste comme le montre la figure 15. La période qui noterait la hausse plus importante est celle de 2015 à 2020 avec une augmentation de + 215 %.

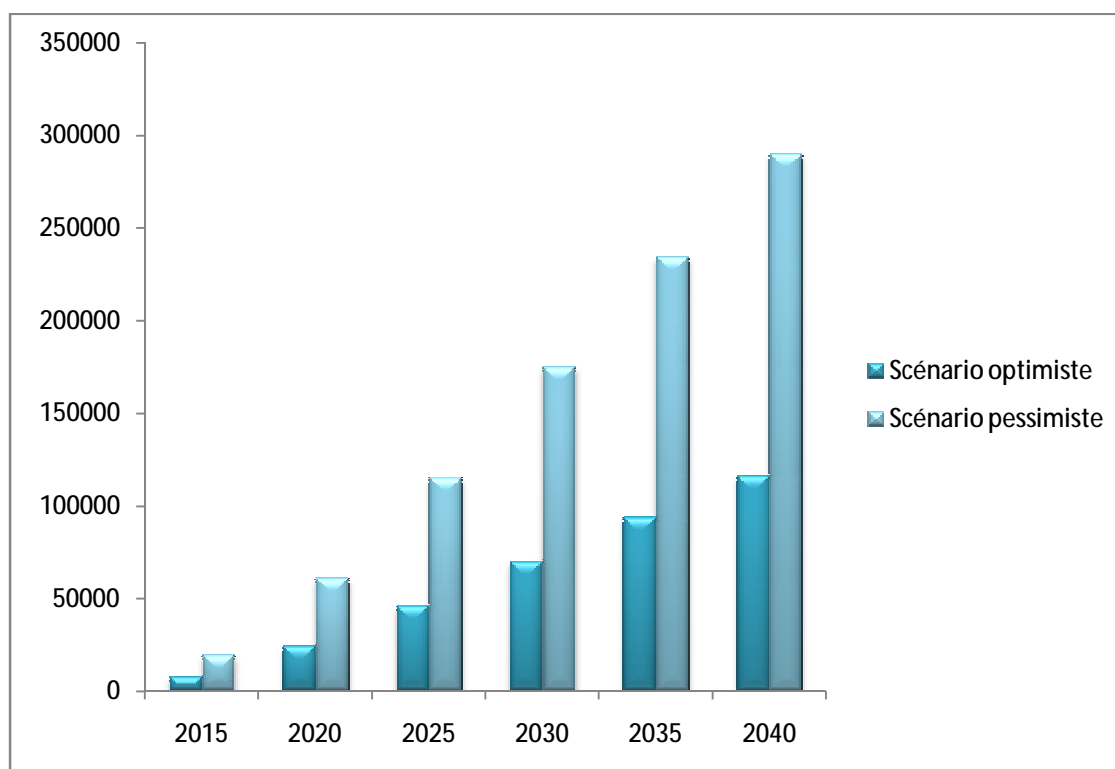


Figure 15 : Evolution des cas de décès liés à l'HVC dans notre cohorte sur une période de 25 ans.

V. Commentaires et Discussion

1. La modélisation de l'épidémiologie de l'hépatite C et de ses complications :

Contexte et intérêt

S'agissant d'une infection le plus souvent asymptomatique au moment de la primo-infection [127] et évoluant de manière silencieuse pendant longtemps, il est impossible, sans données épidémiologiques fiables et sans modélisation, de reconstituer l'épidémie d'infection à VHC lors des dernières décennies, et surtout d'en faire des projections fiables.

Le plus lourd fardeau de l'infection à VHC réside dans les complications à long terme, cirrhose et carcinome hépatocellulaire, qui peuvent se développer après des décennies chez un individu. L'augmentation des complications liées au VHC au 21^{ème} siècle dépend de trois facteurs: le nombre de personnes actuellement infectées par le virus, le stade de la maladie chez ces personnes et l'histoire naturelle du VHC l'infection.

Ces déterminants sont souvent difficiles à mesurer directement et à bien caractériser. Seule la taille de la population infectée a pu être estimée à l'échelle mondiale avec 170 millions de porteurs du VHC selon l'OMS [3]. Cette évaluation manque de précision vu le manque de données au niveau de certaines régions qui représentent une partie importante de la population mondiale. Les deux autres déterminants du fardeau futur sont encore moins bien caractérisés. Comme il existe très peu de données directes d'observation concernant la situation de ces 170 millions d'individus infectés au sein de l'histoire naturelle de l'HVC, la modélisation mathématique paraît un moyen séduisant pour reconstruire l'incidence passée de l'infection et prédire l'évolution future.

2. Nos résultats

Notre étude indique qu'il y aurait une augmentation de la morbidité et de la mortalité en conséquence de l'infection virale C chronique non compliquée dans un futur proche avec un pic dans les 15 à 25 prochaines années pour la morbidité et un accroissement soutenu de la mortalité en l'absence de toute intervention thérapeutique.

Dans notre cohorte, le pic des cas prévalents de cirrhose serait atteint en 2025 avec un nombre total se situant entre 95000 et 238000. En 2035, les cas de cirrhose décompensée atteindraient leur pic à 22000 dans le scénario optimiste et à 55000 dans le scénario pessimiste, soit 10 ans après le pic des cirrhotiques. Le pic des cas de CHC se situerait aux alentours de 760 (voire 1900 pour le scénario pessimiste) en 2025. L'augmentation la plus importante de la mortalité liée au VHC serait notée entre 2015 et 2020 (+215 %).

3. Les limites de notre étude

Il faut souligner que nos résultats sont des estimations basées sur des données limitées et que certaines des données sont issues d'études menées dans d'autres pays. Bien que beaucoup d'effort ait été fait pour fournir les calculs appropriés, ces estimations devraient être analysées et utilisées avec précaution.

La limite majeure de notre étude est le manque de données caractérisant la population générale infectée par le VHC au Maroc.

La prévalence de l'infection par le VHC est issue des estimations de l'OMS [3] puisqu'aucune étude n'a été menée sur l'ensemble de la population marocaine. Seulement, le taux de l'OMS (1%) utilisé dans le scénario optimiste de notre modèle reste proche de celui retrouvé dans une étude récente [110] datant de 2009 où la population générale marocaine est représentée par des personnes assurées par les

différentes caisses nationales d'assurance et selon laquelle la prévalence du VHC varie de 0.9 à 1.2%.

Nous ne disposons pas de suffisamment de données pour pouvoir reconstruire l'épidémie passée de l'hépatite C grâce à un retro calcul et de là faire des projections concernant la fréquence de l'HVC et ses complications dans le futur. Cette méthodologie a été adoptée par différentes équipes comme celles de Wong aux Etats-Unis [193], de Sagmeister en Suisse [195], de Deuffic en France [74], ou encore en Egypt [196] ; où la modélisation a été effectuée à partir des données de prévalence du VHC et des données de mortalité. Notre étude, quant à elle, s'est basée sur les seules données de prévalence, et qui de plus, sont des estimations de l'OMS [3], ne permettant ainsi que de faire des projections dans le futur sans tenir compte de la situation passée de l'épidémie.

Le scénario des projections de l'infection par le VHC utilisé dans cette étude pourrait être considéré comme tout à fait conservateur si on prend en compte l'exclusion de co-facteurs qui peuvent accélérer la progression de la maladie. Le rôle de l'âge avancé, du sexe masculin et de la consommation d'alcool est fortement prouvé dans l'accélération de la progression de la fibrose [167]. De plus, certains facteurs de risque associés à la survenue du CHC dont les plus significatifs sont le sexe masculin, l'âge élevé du malade principalement supérieur à 60 ans et la co-infection virale B [124] n'ont pas été pris en considération dans notre simulation. Cependant, l'utilisation dans notre modèle d'un taux de mortalité d'autre cause supposé égal au risque de décès toutes causes confondues de la population générale marocaine, pourrait avoir entraîné une surestimation des complications de la maladie. Certaines données suggèrent que le taux de mortalité d'origine non hépatique est plus élevé chez les patients atteints d'hépatite chronique car ils sont à

risque d'autres maladies et de comorbidités même si cette différence devient non significative au delà de 25 ans d'évolution [149].

L'inclusion de nouveaux cas d'infection par le VHC n'a pas été faite. Néanmoins, cette exclusion n'aurait un impact sur la morbidité et la mortalité futures liées à l'HVC que dans un avenir lointain. Dans le modèle de Poynard et al [128], en l'absence de traitement, la médiane globale de progression vers la cirrhose était de 30 ans à partir du moment de la contamination.

Nous n'avons pas pris en compte dans notre modèle la progression souvent bénigne de la fibrose chez les sujets avec un taux normal de transaminases [124]. Dans le cas contraire, nos résultats auraient été moins sombres. Dans le modèle de Buti conduit en Espagne [199], la progression de la fibrose n'a été considérée que chez les sujets avec des transaminases élevées ce qui constitue un scénario plutôt trop conservateur. Le modèle de Wong mené aux Etats-Unis [193] a comparé 2 scénarios: l'un assumant que la progression de la maladie était la même quelque soit le taux de transaminases, et l'autre estimant que 33% de la population infectée ayant des transaminases normales progressaient à la moitié des taux de celle avec des transaminases élevés. Le premier scénario était évidemment plus sombre que le second, ce qui a confirmé l'importance de considérer le taux des transaminases comme paramètre dans la modélisation de l'hépatite C.

Notre modèle ne représente pas la situation réelle de l'infection virale C dans notre pays car la simulation de l'évolution de l'HVC a concerné une cohorte spécifique d'hépatite C chronique peu compliquée. Des formes d'HVC compliquées (CHC, cirrhose décompensée ou co-infections VHC-VIH) n'ont pas été incluses dans la cohorte initiale du modèle vue la nature thérapeutique de l'étude [205] à partir de laquelle notre cohorte a été définie et dans laquelle les patients ont été sélectionnés. Autrement, on noterait une morbidité et une mortalité plus élevées.

4. Nos résultats sont-ils comparables à d'autres ?

Des résultats semblables aux nôtres ont été obtenus dans les études qui ont projeté les conséquences de l'HVC dans d'autres pays comme la France, le Canada, les États-Unis et l'Espagne [74, 57, 193, 199]. Cependant, aucune de ces études ne peut être directement comparée à la notre, la méthodologie adoptée et les suppositions faites étant différentes.

Une étude récente a été publiée aux États-Unis en 2010 par Davis et al [208] et dont l'objectif est de projeter la prévalence de l'HVC chronique et de ses complications dans l'avenir aux États-Unis. Le pic de la prévalence de l'HVC chronique est atteint en 2001, alors que celui des cirrhotiques se situe entre 2020 et 2030 soit 40 ans après le pic des cas d'hépatite aiguë (figure 16). Les cas de cirrhose décompensée et de CHC continueront à augmenter pendant les 10 à 13 années à venir (figure 17).

Le travail de Davis et al [208] dont la méthodologie n'est pas du tout comparable à celle utilisée dans notre étude rapporte un pic de complications liées à l'HVC dans les 10 à 20 prochaines années avec une dynamique d'évolution de l'infection virale C proche de celle de notre cohorte ou le pic des complications liées à l'infection virale C serait atteint dans les 15 à 25 prochaines années.

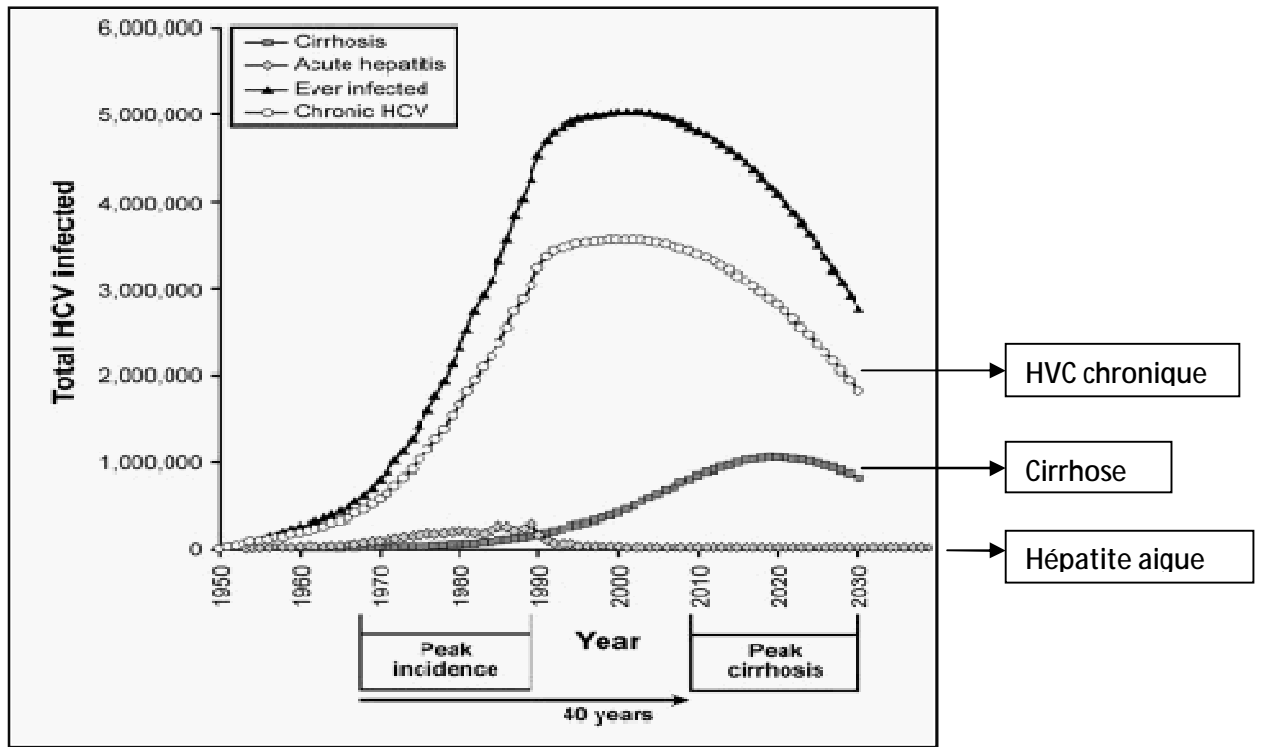


Figure 17 : Evolution des estimations des cas prévalents d'hépatite C chronique et de cirrhose aux Etats-Unis selon Davis et al [208].

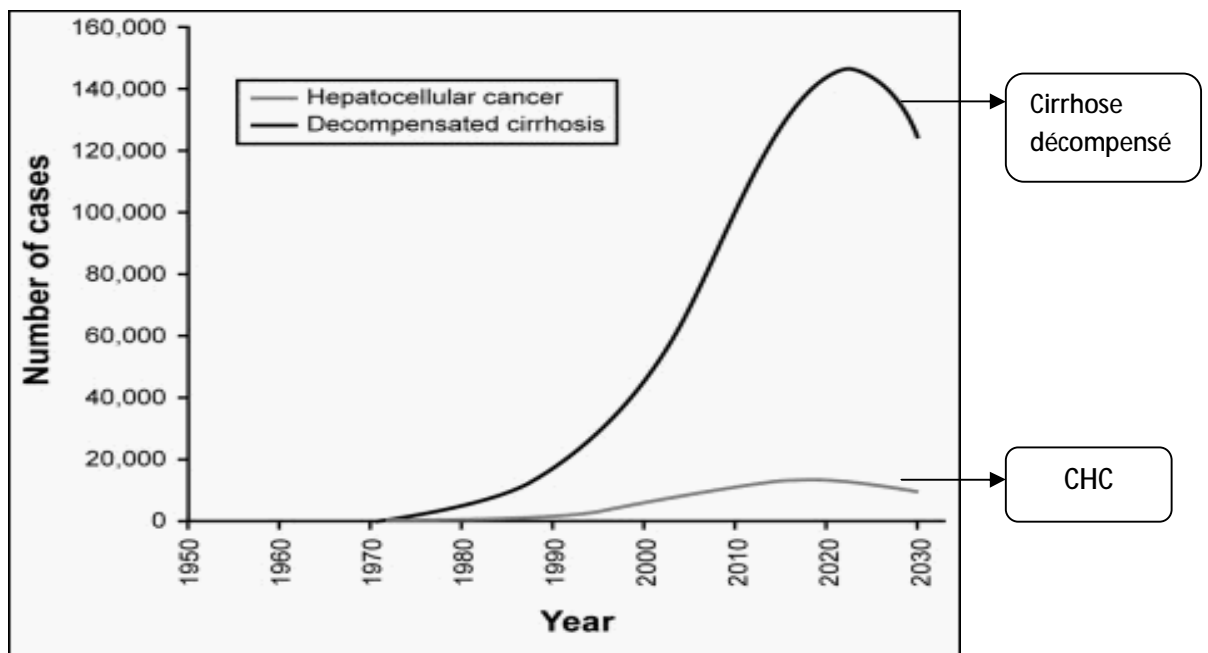


Figure 18 : Nombre de cas de cirroses décompensées (en trait noir) et de CHC (en trait gris) projetés par année aux Etats-Unis selon Davis et al [208]

5. Les modèles de l'HVC dans le monde

Différentes études ont modélisé l'épidémie de l'infection par le VHC dans le monde.

Ø La France fait partie des premiers pays au monde à avoir conduit des travaux de modélisation de l'épidémie de l'HVC. Le modèle de Deuffic, développé en 1999 [74] et mis à jour en 2004 pour inclure l'impact des nouvelles thérapeutiques [207], a pour objectifs de reconstruire l'incidence passée du VHC et de prédire la mortalité liée au VHC attendue, en l'absence de nouvelles infections. La modélisation de l'infection à VHC dans ce pays indique que l'épidémie aurait commencé au début du XX^e siècle avec un développement rapide parallèlement à la diffusion de la transfusion pour arriver à un plateau au début des années 1990, période où la transmission par la transfusion était maîtrisée mais relayée par l'usage de drogue par voie veineuse. La modélisation des conséquences à moyen et long terme de cette épidémie silencieuse prévoit qu'une recrudescence des cirrhoses et des CHC surviendra d'ici 2020 en l'absence de prise en charge thérapeutique.

Ø Le modèle de Law (2001) [59] extrapole la prévalence du VHC chez les utilisateurs de drogue par voie intraveineuse (UDVI) à l'ensemble de la population infectée en Australie, afin d'obtenir l'incidence passée de l'infection à VHC et de produire des estimations des cas de cirrhose et de CHC attendus dans les prochaines années. Les taux de progression vers la cirrhose utilisés sont 5.3 % à 20 ans et 15.3 % à 40 ans de l'infection. Ce modèle a montré une augmentation de la fréquence des infections virales C dans les 30 années passées, présageant un accroissement des complications liées à ces infections dans un avenir proche.

Ø Le modèle d'Armstrong (2000) [192] estime l'incidence passée du VHC aux États-Unis par régression des données de prévalence et projette la prévalence future jusqu'en 2030. Les conclusions de cette étude sont une augmentation prévisible des complications liées au VHC dans le futur, complications dues notamment à l'augmentation des personnes infectées depuis plusieurs décennies. Elle montre que, si le pic de prévalence a probablement été atteint entre 1995 et 2000, la baisse sera lente jusqu'à 2030. De façon plus intéressante, elle montre que le nombre de malades caractérisés par une durée d'infection supérieure à 20 ans va continuer à augmenter jusqu'en 2010-2020. C'est justement chez ces sujets infectés de longue date que le risque de complications (cirrhose, CHC) est le plus élevé.

Ø Le modèle de Zou (2000) [57] estime le nombre de patients dans les différents stades de l'hépatite C au Canada, en 1998 et en 2008, à partir des données de prévalence globale et des estimations des distributions de l'âge à l'infection et de la durée de l'infection. La prévalence des cirrhoses et des CHC a doublé de 1998 à 2008. L'incidence des décès liés au VHC a marqué une augmentation de 126 % entre 1998 et 2008.

Ø Le modèle de Wong (2000) [193] estime la morbidité et la mortalité futures liées au VHC ainsi que les coûts attendus liés aux cas d'hépatite C prévalents en 1991 aux États-Unis. Les probabilités annuelles de progression d'un état de santé à l'autre sont issues de la littérature et sont identiques à celles utilisées dans le modèle de Zou [57] et dans notre étude. Le modèle prédit que l'incidence annuelle de la mortalité liée au VHC entre 2010 et 2019 sera deux fois plus importante que celle observée en 1991, avec un pic en 2014.

Ø Le modèle de Sagmeister (2002) [195] a été appliqué en Suisse pour estimer la taille de l'épidémie du VHC, présente et future, ainsi que les coûts associés. L'approche de modélisation est la même que celle utilisée dans l'étude de Wong [193]. Le modèle prédit une augmentation des complications liées au VHC de 1998 à 2020 puis une diminution au-delà.

Ø Le modèle de Deuffic a été adapté à la situation en Egypte (2006) [196] qui connaît la plus haute prévalence du VHC dans le monde. Il associe un modèle de l'histoire naturelle de l'HVC à des données épidémiologiques disponibles. L'objectif a été de faire un retro calcul pour reconstruire l'incidence passée du VHC à partir des données de mortalité observée entre 1980 et 1999. En retour, la mortalité en rapport avec les infections d'avant l'an 2000 est projetée dans l'avenir. Une augmentation de la mortalité liée au VHC d'au moins le double est attendue dans les 20 ans à venir.

Ø Le modèle de Buti (2005) [199] estime la morbidité et la mortalité futures liées au VHC ainsi que les coûts attendus liés aux cas d'hépatite C prévalents en 2001 en Espagne. Les probabilités annuelles de progression d'un état de santé à l'autre sont issues de la littérature et sont identiques à celles utilisées dans le modèle de Zou [57] et dans notre étude. Ce modèle prédit une augmentation de la morbidité, mortalité et des coûts associés à l'HVC dans l'avenir. Le traitement de l'HCV chronique pourrait améliorer la survie des patients et réduire le besoin en transplantation de foie.

Les modèles présentés s'accordent pour dire que la morbidité et la mortalité liées à l'hépatite C vont augmenter dans les années à venir. Ils ont comme points communs des faiblesses liées aux données et estimations sur lesquelles ils s'appuient et à partir desquelles des hypothèses sont extrapolées. La plupart de ces modèles ne tiennent pas compte des nouvelles infections futures dans les prévisions de la morbidité et de la mortalité associées au VHC.

De plus, l'ampleur d'une épidémie future en termes de cirrhose et de CHC dépendra en partie aussi bien de l'incidence de l'infection dans le passé récent, mal évaluée par beaucoup de modèles, que de l'incidence dans l'avenir, qu'aucun modèle ne peut prédire de façon fiable.

Si la dynamique de la situation rapportée par ces différents modèles n'est pas extrapolable à l'ensemble des pays du monde, elle montre que les conséquences graves de l'épidémie d'infection à VHC sont encore devant nous et rejoint ainsi les tendances générales de la dynamique de notre cohorte.

6. Les avantages de notre étude

En dépit de toutes les limites de notre étude, notre travail présente de nouveaux acquis en matière de santé publique et d'hépatite C au Maroc.

En effet, notre travail qui relève du cadre des travaux de modélisation, est le premier du genre au Maroc s'intéressant à l'hépatite C. Son apport, malgré toutes ses limites, s'inscrit dans deux catégories.

La première catégorie est à visée cognitive, avec une première approche de la modélisation prévisionnelle actuellement en pleine essor dans le monde et son application à l'hépatite virale C dont l'histoire naturelle fait l'objet de plusieurs travaux de recherche.

La seconde est d'aider à des décisions de santé publique en l'absence de données observables. Nos résultats viennent confirmer l'ampleur de l'épidémie de l'hépatite virale C et la menace que peut constituer le poids de ses complications en termes de morbidité et de mortalité sur le système de santé marocain à court, à moyen et à long termes.

Mais l'aboutissement principal de notre travail est la réalisation d'un modèle informatique de l'histoire naturelle de l'hépatite virale C qui peut constituer une base pour de nouvelles évaluations des complications de l'infection virale C au Maroc une fois que plus de données seront disponibles.

CONCLUSION

Recommandations et perspectives

L'hépatite C, du fait de sa prévalence, de l'évolution grave et retardée de l'atteinte hépatique, de la persistance de la transmission chez les usagers de drogue par voie veineuse, du risque de transmission iatrogène et de la disponibilité de tests de dépistage performants et de mesures de lutte et de traitements efficaces, est un sujet de santé publique de premier ordre.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude qui montre une augmentation future de la morbidité et la mortalité liées au VHC, même sans tenir compte des nouveaux cas d'infection par le VHC. Nos résultats confirment que l'hépatite C pourrait être un géant qui s'éveille [209].

Il est urgent d'agir. L'hépatite C est souvent asymptomatique avant que la cirrhose ne se développe, moment auquel le traitement est moins efficace. Au stade de cirrhose décompensée, la prise en charge est conditionnée par la disponibilité des dons d'organes à transplanter.

L'ensemble de ces éléments justifie la mise en œuvre de programmes de prévention primaire visant principalement à interrompre la transmission iatrogène par l'élimination des injections inutiles et l'utilisation de matériel à usage unique et à maintenir voire renforcer le système de sécurité des dons de sang. Enfin, pour pouvoir faire face aux importants besoins qui vont apparaître dans les prochaines décennies, le dépistage et les traitements de l'hépatite C devront devenir financièrement abordables.

La poursuite de recherches complémentaires concernant l'histoire naturelle de l'hépatite C et le développement des thérapeutiques et s'intéressant au rapport coût-efficacité du dépistage de l'hépatite C doivent rester une priorité pour la communauté mondiale de la santé.

D'un point de vue purement spéculatif, l'augmentation future au Maroc de la morbidité et la mortalité liées au VHC rapportée dans notre étude serait associée à des coûts économiques plus élevés pour le système de santé. Une prochaine étape dans l'utilisation de notre modèle serait donc d'estimer les coûts associés aux complications de l'HVC puisque l'aspect quantitatif est utile pour baser une décision en matière de santé publique.

Avec l'utilisation croissante des médicaments antiviraux actuellement de plus en plus disponibles (IFN pégylé et ribavirine) et l'avènement de nouveaux schémas thérapeutiques encore plus efficaces (trithérapie) [29], une autre étape de notre modèle serait celle de tester l'impact du traitement sur l'évolution future des complications liées à l'HVC. On pourrait également mener des travaux sur le rapport coût-efficacité des différentes stratégies d'intervention (dépistage précoce de l'infection, éradication virale, prévention primaire...). Ceci devrait permettre de mieux comprendre la relation entre les pratiques thérapeutiques et leur impact sur le fardeau de l'HVC, rationalisant ainsi les politiques de santé publique.

RESUMES

Résumé

Estimation de l'impact sanitaire de l'hépatite C au Maroc

(Modélisation prévisionnelle)

L'hépatite virale C (HVC) constitue, par sa fréquence et son potentiel évolutif vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, un sujet de préoccupation majeur dans le monde. Plusieurs travaux, s'appuyant sur la modélisation prévisionnelle, suggèrent une augmentation des complications liées à l'HVC dans le futur. Les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé classent le Maroc dans une zone de prévalence moyenne (1-2.5 %) pour le virus de l'hépatite C (VHC). Par ailleurs, peu de données sont disponibles sur le fardeau futur de l'hépatite C au Maroc en termes de fréquence et de complications avec toutes les implications économiques de ce problème de santé publique.

L'objectif de notre travail était d'estimer la morbidité et la mortalité futures liées à l'HVC au Maroc.

Méthodes : Il s'agit d'une modélisation mathématique prévisionnelle des complications de l'infection virale C au Maroc basée sur le modèle de Markov adapté à l'histoire naturelle de l'infection par le VHC. C'est une simulation de cohorte de sujets marocains infectés par le VHC sur une période de 30 ans.

Résultats : Sur la base d'une estimation selon laquelle 318950 à 797375 personnes seraient actuellement infectées par le VHC au Maroc, la modélisation mathématique a démontré que le pic de fréquence de la cirrhose serait atteint en

2025 avec un nombre total de cirrhotiques se situant entre 95000 et 238000, marquant ainsi une hausse de 206 % entre 2010 et 2025. On a également projeté que le nombre de cirrhoses décompensées et de carcinomes hépatocellulaires atteindraient leurs pics respectifs en 2035 et en 2025. Le nombre de décès liés à l'HVC devrait augmenter jusqu'en 2040.

Conclusion : Le fardeau de l'HVC en termes de morbidité et de mortalité paraît être à la hausse dans les années à venir. Ces résultats, qui peuvent être la base de nouvelles évaluations au Maroc, interpellent les décideurs de santé publique pour une prise de conscience vis-à-vis de cette épidémie silencieuse.

Abstract

Estimating the health burden of hepatitis C in Morocco

(Predictive Modeling)

Hepatitis C is by its frequency and its potential for evolution to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, a major concern worldwide. Several studies, based on predictive modeling, suggest an increase in complications related to hepatitis C virus (HCV) in the future. The World Health Organization estimates ranked Morocco in an area average for HCV prevalence (1-2.5%). Moreover, few data are available on the future burden of hepatitis C in Morocco in terms of frequency and complications despite all the economic implications of this public health problem.

The objective of this study was to estimate the future morbidity and mortality related to hepatitis C in Morocco.

Methods: A predictive mathematical model was used to project, over the next 30 years, the HCV related complications in a simulated cohort of infected patients representing the HCV infected population in Morocco. It is based on Markov model adapted to the natural history of HCV infection.

Results: Based on the estimate that 318950 to 797375 people are currently HCV infected in Morocco, the mathematical model demonstrated that the total number of persons with cirrhosis is expected to peak at 95000 (or 238000 in the empirical scenario) in 2025, marking an increase by 206% from 2010 to 2025. It was also projected that the number of decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma would reach their respective peaks in 2035 and 2025. The number of HCV-related deaths is expected to increase until 2040.

Conclusion: The burden of HCV in terms of morbidity and mortality appears to be increasing in future years. These findings could be the basis of new assessments in Morocco and may help public health decisions to address this silent epidemic.

ملخص

تقدير الأثر الصحي لانتهاج الكبد الوبائي "سي" في المغرب (النمذجة التنبؤية)

يعد مرض التهاب الكبد الوبائي "سي" مصدر قلق كبير في جميع أنحاء العالم نظرا لتردده وقدرته على التطور إلى تليف الكبد وسرطان الكبد . هناك العديد من الدراسات التي اقترحت زيادة في المضاعفات الناجمة عن التهاب الكبد الوبائي "سي" في المستقبل وذلك بالاعتماد على النمذجة التنبؤية . ينتمي المغرب حسب تقديرات منظمة الصحة العالمية إلى منطقة ذات انتشار متوسط (1 - 2.5%) بالنسبة لفيروس التهاب الكبد الوبائي "سي" (HCV) . وعلاوة على ذلك، نرصد قلة في البيانات المتعلقة بالعبء المستقبلي لانتهاج الكبد الوبائي "سي" بالمغرب من حيث التردد و المضاعفات، على الرغم من الآثار الاقتصادية لهذه المشكلة على صعيد الصحة العمومية.

وكان الهدف من هذه الدراسة تقدير معدلات الاعتلال والوفيات المتعلقة بالتهاب الكبد الوبائي " سي" في المغرب في المستقبل.

الإساليب: اعتمدنا نمودجا رياضيا (نمودج ماركوف) للتنبؤ، على مدى السنوات الثلاثين المقبلة، بمضاعفات الإصابة بفيروس HCV ضمن مجموعة من المصابين المغاربة تمثل الساكنة المصابة بالفيروس بالمغرب. و ارتكز انشاء هذا النمودج على التاريخ الطبيعي لتطور التهاب الكبد الوبائي "سي".

النتائج: بناء على التقدير الذي يقضي بأن عدد المصابين بفيروس HCV في المغرب يتراوح حاليا بين 318950 و 797375 ، فان النمودج الرياضي أظهر بأنه من المتوقع أن يصل العدد الإجمالي للمصابين بتليف الكبد إلى ذروته بالغا 95000 (أو 238000 في السيناريو المتشائم) في عام 2025 ، وهو ما يشكل زيادة بحوالي 206% بين سنتي 2010 و 2025 . و من المتوقع أيضا أن يصل عدد المصابين بتليف الكبد المعاوز (Decompensated Cirrhosis) وسرطان الكبد إلى الذروة في عامي 2035 و 2025 على التوالي . و كما من المتوقع ان يواصل عدد الوفيات الناجمة عن الفيروس (HCV) الزيادة حتى عام 2040.

و نخلص إلى ان عبء داء التهاب الكبد الوبائي "سي" سيشهد ارتفاعا من حيث معدلات الاعتلال والوفيات في السنوات المقبلة . إن هذه النتائج، والتي يمكن أن تكون أساسا لتقييمات جديدة في المغرب، ستساهم في تنبيه صانعي القرار في مجال الصحة العمومية الى واقع و مستقبل هذا الوباء الصامت.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Choo KL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome.

Science 1989; 244: 359-362.

[2] Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis.

Science 1989; 244: 362-4.

[3] Organisation mondiale de la Santé.

Hépatite C : prévalence mondiale.

Rel Epidémiol Hebd 1999 ; 74 : 421-28.

[4] Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Had N, Benslimane A.

Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups.

Res Virol 1996; 147: 247-255.

[5] Brechot C.

Biology of hepatitis C viruses: clinical implications.

Rev Med Interne 1997; 18(11): 893-905.

[6] Asselah T, Martinot M, Boyer N, Marcellin P.

Variabilité génétique du virus de l'hépatite C : implications cliniques. Mise au point.

Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 175-184.

[7] Zarski JP, Souvignet C.

Physiopathologie de l'infection virale C.

Gastroenterol clin biol 2002; 26: 154-62.

[8] Simmonds P.

Viral heterogeneity of the hepatitis C virus.

Hepatology 1999; 31(1): 54-60.

[9] Lunell F, Stuyver L, Brechot C, Maertens G.

Mise au point sur le virus de l'hépatite C : variabilité et implications.

Transfus Clin Bid 1998 ; 5 : 147-165

[10] Mahaney K, Tedeschi V, Maertens G, Di Bisceglie AM, Vergalla J, Hoofnagle JH, et al.

Genotypic analysis of hepatitis C virus in American patients.

Hepatology 1994; 20:1405-11.

[11]McOmish F, Chan SW, Dow BC, Gillon J, Frame WD, Crawford RJ et al.

Detection of three types of hepatitis C virus in blood donors: investigation of type-specific differences in serologic reactivity and rate of alanine aminotransferase abnormalities.

Transfusion 1993; 33: 7-13.

[12] Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Brechot C.

Group Collaborative Study. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy.

Ann Intern Med 1995; 122: 161-8.

[13] Viazov S, Kuzin S, Paladi N, Tchernovetsky M, Isaeva E, Mazhul L et al.

Hepatitis C virus genotypes in different regions of the former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova, and Uzbekistan).

J Med Virol 1997; 53: 36-40.

[14] McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ et al.

Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey.

J Clin Microbiol 1994; 32: 884-92.

[15] Bennani A, El-Turk J, Benjelloun S, Sekkat S, Nadifi S, Hda N et al.

HCV genotypes in Morocco.

J Med Virol 1997; 52:396-8.

- [16] Cacoub P, Ohayon V, Sekkat S, Dumont B, Sbai A, Lunel F et al.
Epidemiologic and virologic study of hepatitis C virus infection in Morocco.
Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 169-73.
- [17] Djebbi A, Triki H, Bahri O, Cheikh I, Sadraoui A, Ben Ammar A et al.
Genotypes of hepatitis C virus circulating in Tunisia.
Epidemiol Infect 2003; 130: 501—5.
- [18] Ray SC, Arthur RR, Carella A, Bukh J, Thomas DL.
Genetic epidemiology of hepatitis C virus throughout Egypt.
J Infect Dis 2000; 182: 698-707.
- [19] Xu LZ, Larzul D, Delaporte E, Brechot C, Kremsdorf D.
Hepatitis C virus genotype 4 is highly prevalent in Central Africa (Gabon).
J Gen Virol 1994; 75 (Pt 9): 2393-8.
- [20] Oni AD, Harrison TJ.
Genotypes of hepatitis C virus in Nigeria.
J Med Virol 1996; 49: 178-86.
- [21] Njouom R, Pasquier C, Ayouba A, Gessain A, Froment A, Mfoupouendoun J et al.
High rate of hepatitis C virus infection and predominance of genotype 4 among elderly inhabitants of a remote village of the rain forest of South Cameroon.
J Med Virol 2003; 71:219-25.
- [22] Smuts HE, Kannemeyer J.
Genotyping of hepatitis C virus in South Africa.
J Clin Microbiol 1995; 33: 1679-81.
- [23] Ramia S, Eid-Fares J.
Distribution of hepatitis C virus genotypes in the Middle East.
International Journal of Infectious Diseases 2006; 10: 272-277.

[24] Pawlotsky JM.

Virus de l'hépatite C : interactions virus-hôte et diagnostic biologique.

Med Mal Infect 2000; 30 (1): 14-20.

[25] Conférence de consensus.

Traitement de l'hépatite C.

Gastroenterol Clin Biol 2002; 26 (No Spec 2): B303-20.

[26] Bedossa P, Poynard T.

An Algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group.

Hepatology 1996; 24(2): 289-93.

[27] Haute Autorité de Santé (HAS).

Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. Décembre 2008.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic_cirrhose_-_recommandations.pdf]

[Dernière consultation : le 23-02-2012]

[28] Halfon P, Ouzan D, Cattan L, Cacoub P.

Un point de vue pluridisciplinaire sur l'infection par le VHC.

Presse Med 2004; 33: 544-9.

[29] Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF).

Prise de position de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN+ ribavirine+ inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C. 2011.

[http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2011/htm-20110414-094626-465/src/htm_fullText/fr/reco%20afef%20V2%2030%2011%2011.pdf]

[Dernière consultation le 23-02-2012]

[30] Fontaine H, Sogni P, Pol S.

Nouveaux traitements de l'hépatite C chronique.

Presse Med 2012 ; 41(2) : 138-145.

[31] Deuffic-Durban S, Mathurin P, Pol S, Larsen C, Roudot-Thoraval F, Desenclos J et al. The availability of direct acting antivirals in 2012: a French model based analysis of the increased number of patients treated for chronic HCV infection.

J Hepatol 2011; 54: S539.

[32] Garrone P, Fluckiger AC, Mangeot PE, Gauthier E, Dupeyrot-lacas P, Mancip J et al. A prime-boost strategy using virus-like particles pseudotyped for HCV proteins triggers broadly neutralizing antibodies in macaques.

Sci Transl Med 2011; 3 (94): 94ra71.

[33] Flamm SL, Parker RA, Chopra S.

Risk factors associated with chronic hepatitis C virus infection: limited frequency of an unidentified source of transmission.

Am J Gastroenterol 1998; 93: 597 – 600.

[34] Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis.

N Engl J Med 1989; 321(22):1494-1500.

[35] Nelson KE, Donahue JG, Munoz A, Cohen ND, Ness PM, Teague A et al.

Transmission of retroviruses from seronegative donors by transfusion during cardiac surgery. A multicenter study of HIV- 1 and HTLV-I/II infections.

Ann Intern Med 1992; 117 (7): 554-559.

[36] Horowitz MS, Rooks C, Horowitz B, Hilgartner MW.

Virus safety of solvent/detergent-treated antihaemophilic factor concentrate.

Lancet 1988; 2 (8604): 186-189.

[37] Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D.

Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664,107 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus.

Hepatology 1997; 26 (2): 485-490.

[38] Hope VD, Judd A, Hickman M, Lamagni T, Hunter G, Stimson GV et al. Prevalence of hepatitis C among injection drug users in England and Wales: is harm reduction working?

Am J Public Health 2001; 91 (1): 38-42.

[39] Brouard C, Pradat P, Delarocque-Astagneau E, Silvain C.

Epidemiological characteristics and medical follow-up of 61 patients with acute hepatitis C identified through the hepatitis C surveillance system in France. Epidemiol Infect 2007; 16: 1- 9.

[40] Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection.

N Engl J Med 1996; 334 (26): 1691-1696.

[41] Simon N, Courouce AM, Lemarrec N, Trepo C, Ducamp S.

A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. Kidney Int 1994; 46 (2): 504-511.

[42] Bronowicki JP, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin I, Chone L et al.

Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy.

N Engl J Med 1997; 337 (4): 237-240.

[43] Esteban JI, Gomez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J et al.

Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon.

N Engl J Med 1996; 334 (9): 555-560.

[44] Germanaud J, Causse X, Dhumeaux D.

Transmission de l'hépatite C lors des piqûres accidentelles. Evaluation du risque. Presse Med 1994; 23: 1078 - 82.

[45] Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study.

Am J Gastroenterol 2004; 99 (5): 855-859.

[46] McMahon JM, Pouget ER, Tortu S.

Individual and couple-level risk factors for hepatitis C infection among heterosexual drug users: a multilevel dyadic analysis.

J Infect Dis 2007; 195 (11): 1572-1581.

[47] Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O.

Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review.

J Viral Hepat 2000; 7 (2): 93-103.

[48] Pembrey L, Newell ML, Tovo PA.

The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network.

J Hepatol 2005; 43 (3): 515- 525.

[49] Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, Principi N, Ruga E, Dallacasa P et al.

Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children.

Clin Infect Dis 1997; 25 (5): 1121-1124.

[50] McIntyre PG, Tosh K, McGuire W.

Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission.

Cochrane Database Syst Rev 2006 (4): CD005546.

[51] Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group.

Clin Infect Dis 2002; 34 (6): 831-837.

[52] Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group.

Hepatology 1999; 30 (4): 1054-1058.

[53] Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C.

J Infect Dis 1995; 171: 1607-10.

[54] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).

Dépistage de l'hépatite C : Populations à dépister et modalités du dépistage .
Recommandations du Comité d'experts réuni par l'ANAES, janvier 2001.

La Revue du Praticien, médecine générale 2001 ; 538 (15) : 1031-1034.

[55] Madhava V, Burgess C, Drucker E.

Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa.

Lancet Infect Dis 2002; 2: 293-302.

[56] Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K et al.

Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population.

Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1215-20.

[57] Zou S, Tepper M, El Saadany S.

Prediction of hepatitis C burden in Canada.

Can J Gastroenterol 2000; 14: 575-80.

[58] Desenclos JC.

Epidemiology of hepatitis C.

Revue du Praticien 2000; 50: 1066-70.

[59] Law MG, Dore GJ, Bath N et al.

Modelling hepatitis C virus incidence, prevalence, and long-term sequelae in Australia, 2001.

Int J Epidemiol 2003; 32: 717-724.

[60] Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al.

The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994.

N Engl J Med 1999; 341: 556-62.

- [61] Ohshima S, Komatsu M, Nakane K, et al.
iatrogenic GB virus C/hepatitis G virus infection in an area endemic for hepatitis C virus.
J Hosp Infect 2000; 44: 179–85.
- [62] Ito S, Ito M, Cho MJ, Shimotohno K, Tajima K.
Massive seroepidemiological survey of hepatitis C virus: clustering of carriers on the southwest coast of Tsushima, Japan.
Jpn J Cancer Res 1991; 82: 1–3.
- [63] Hayashi J, Nakashima K, Yoshimura E, Hirata M, Maeda Y, Kashiwagi S.
Detection of HCV RNA in subjects with antibody to hepatitis C virus among the general population of Fukuoka.
Jpn J Gastroenterol 1994; 29: 147–51.
- [64] Puro V, Petrosillo N, Ippolito G, Aloisi MS, Boumis E, Rava L.
Occupational hepatitis C virus infection in Italian health care workers.
Am J Public Health 1995; 85: 1272–75.
- [65] Frank C, Mohamed MK, Strickland GT.
The role of parenteral anti-schistosomal therapy in the spread of hepatitis C in Egypt.
Lancet 2000; 355: 877–91.
- [66] Hayashi J, Kishihara Y, Yamaja K et al.
Transmission of hepatitis C by health care workers in a rural area of Japan.
Am J Gastroenterol 1995; 90: 784 – 9.
- [67] Osella AR, Sonzogni L, Cavallini A *et al.*
Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of hyperendemicity in southern Italy: a population-based study.
J Clin Microbiol 1999; 37: 2371–2.

- [68] Nalpas B, Desenclos JC, Delarocque E, Drucker J.
State of epidemiological knowledge and national management of hepatitis C virus infection in the european community.
Eur J Pub Health 1998; 8: 305-12.
- [69] Wasley AM, Alter MJ.
Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends.
Semin Liver Dis 2000; 20: 1-16.
- [70] Bonkovsky HL, Mehta S.
Hepatitis C: a review and update.
Disease-a-Month 2001; 12: 610-647.
- [71] ALTER M.
Epidemiology of hepatitis C.
Hepatology 1997, 26: 62S-65S.
- [72] SEPETJAN M.
Hépatites virales, année 1994. Rapport du Laboratoire de médecine préventive, santé publique et hygiène, Faculté de médecine Lyon-Nord.
- [73] SEPETJAN M.
Hépatites virales, année 1996. Rapport du Laboratoire de médecine préventive, santé publique et hygiène, Faculté de médecine Lyon-Nord.
- [74] Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ.
Modeling the hepatitis C virus epidemic in France.
Hepatology 1999; 29: 1596-601.
- [75] Hurwitz ES, Holman RC, Strine TW, Chorba TL.
Chronic liver disease mortality in the United States, 1979 through 1989.
Am J Public Health 1995; 85: 1256-60.

[76] Vong S, Bell B.

Chronic liver disease mortality in the United States: 1990–1998.

Hepatology 2004; 39: 476–83.

[77] El-Kamary SS, Jhaveri R, Shardell MD.

All-cause, liver-related, and non-liver related mortality among HCV-infected individuals in the general US population.

Clin Infect Dis. 2011; 53(2):150–7.

[78] Marcellin P, Pequignot F, Delarocque–Astagneau E, Ganne N, Hillon P, Bovet M et al. Evidence for high rates of HCV and HBV related mortality in France: a large-scale national survey.

J Hepatol 2006; 44: 468 A.

[79] McGlynn KA, London WT.

Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma.

Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19: 3–23.

[80] World Health Organization.

The World Health Report 2003: shaping the future. Geneva: World Health Organization, 2003.

Available at: <http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf/>. [20-12-1011]

[81] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.

Estimating the world cancer burden: Globocan 2000.

Int J Cancer 2001; 94: 153–6.

[82] Mindikoglu AL, Miller RR.

Hepatitis C in the elderly: epidemiology, natural history, and treatment.

Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 128–34 , quiz 124.

[83] Schlichting P, Christensen E, Fauerholdt L, Poulsen H, Juhl E, Tygstrup N.

Main causes of death in cirrhosis.

Scand J Gastroenterol 1983; 18: 881–8.

[84] Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K et al.

A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 47–53.

[85] Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP.

The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Hepatology* 2006; 45: 529–538.

[86] El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA.

The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Int Med* 2003; 139: 817–23.

[87] Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron AJ.

Trends in primary liver cancer. *Lancet* 1998; 35: 214–5.

[88] Trinchet JC, Beaugrand M.

Augmentation de l'incidence du carcinome hépatocellulaire dans les pays occidentaux. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 1286–8.

[89] Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S et al.

Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1394–402.

[90] Asselah T, Boudjema H, Francoz C, Sobesky R et al.

Hépatite C et transplantation hépatique. Histoire naturelle et traitement ou comment améliorer la prise en charge ? *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30 (11): 1281–1295.

[91] Murray CJ, Lopez AD.

Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study.

Lancet 1997; 349 (9063): 1436–1442.

[92] Murray C, Lopez A. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020, Harvard University Press, Cambridge, MA, 1996.

[93] World Health Organization.

Regional burden of disease estimates for 2004.

[\[http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_AnnexA.pdf\]](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_AnnexA.pdf) [20-12-2011]

[94] Anonymous.

The Burden of Gastrointestinal Diseases.

The American Gastroenterologica Association (AGA), Bethesda, MD, 2001, pp. 41–60.

[95] Kim W, Gross J, Poterucha J, Locke G, Dickson E.

Outcome of hospital care of liver disease associated with hepatitis C in the United States.

Hepatology 2001; 33: 201–206.

[96] ElSaadany S, Coyle D, Giulivi A, Afzal M.

Le fardeau économique de l'hépatite C au Canada et les bénéfices potentiels de la prévention.

Eur J Health Econom 2005; 6:159–165

[97] Ayed Z, Houinato D, Hocine M, Ranger-Rogez S, Denis F.

Prevalence of serum markers of hepatitis B and C in blood donors and pregnant women in Algeria.

Bull Soc Pathol Exot. 1995; 88 (5): 225–8.

[98] Safer L, Ben Chaabene N, Melki W, Saffar H.

Epidémiologie des hépatites virales en Tunisie.

Rev Epidemiol Sante Publique. 2006; 54: 377-383.

[99] Saleh MG, Pereira LM, Tibbs CJ, Ziu M, Al-Fituri MO, Williams R et al.

High prevalence of hepatitis C virus in the normal Libyan population.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 1994; 88(3):292-4.

[100] Ayé MO, Moktar MM.

Epidémiologie de l'hépatite C en Mauritanie.

J Afr Hepato Gasstroenterol 2007; 3-4: 141-142.

[101] Mohamed MK, Aoun EA.

Epidemiology, prevention and control programs of hepatitis C in Egypt. Who informal consultation with VHPB, Geneva, Switzerland, 13-14 May, 2002.

[<http://www.vhpb.org/geneva2002/S5BP1%20Mohamed.ppt>]

[102] L'hépatite C. Afrique du Nord et Moyen Orient en comptent 9.2 millions de cas.

Doctinews N 37 Octobre 2011 [<http://www.doctinews.com/flash-sante/1034-lhepatite-c>]. [31-12-2011]

[103] Zouhdi M, Mousiakhi M, El alaoui AM, Sayrh O, Ahali M, Alaoui MA.

Prévalence des marqueurs sériques des hépatites virales B et C chez les donneurs de sang au CRIS de Rabat (1995-1996).

Biologie Infectiologie 1997; tome III, n° 2: 12-20.

[104] Mrabet M, Benkirane M, Eounnass M, Chakour M, Naji M, Nejmi S.

Prévalence des marqueurs sériques des hépatites virales B et C chez les donneurs de sang au centre de transfusion sanguine des forces armées royales H.M.I.-MED-V Rabat (1995-1998).

La Gazette de la Transfusion 1999 ; 157 :54-64.

[105] Sbiti M, Bahji M, Zahid H, Benkirane M, Naji M, Bouhamidi B et al. Prévalence des marqueurs sériques du virus de l'hépatite C chez une population de donneurs de sang.

La Gazette de la Transfusion 2002 ; 175 : 8-10.

[106] Mifdal H, El Maliki B, Benchenssi N.

Dépistage et risque résiduel en transfusion sanguine au Centre national de transfusion sanguine de Casablanca.

1er symposium international de virologique. Marrakech 2003;2:5-10

[107] Lahlou Amine I, Zouhair S, Chegri M, L'kassmi H.

Séroprévalence des anticorps anti-VHC chez les patients de l'hôpital militaire Moulay Ismail (Meknès, Maroc) : analyse des données du laboratoire de biologie médicale (2002-2005).

Bull Soc Pathol Exot 2010 ; 103:255-258.

[108] Aqodad N, Lahbabi M, Elyousfi M, Mellouki I, Benajah D, Elabkari M, Ibrahimi A. Prevalence of VHC-Ab and HBsAg among blood donors in Guelmim in the south of Morocco.

Hepatology International 2011 ; 5/1(96) : 1936-0533.

[109] Benjelloun S, Bennani A, Sekkat S, Benslimane A.

Les hépatites virales au Maroc : aspects épidémiologique et moléculaire.

Médecine et Armées 2003 ; 31 :352-356.

[110] Benouda A, Boujdia Z, Ahid S, Abouqal R, Adnaoui M.

Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie.

Pathologie Biologie 2009 ; 57 : 368-372.

[111] Aqodad N. Le traitement de l'hépatite chronique virale C : Expérience du service d'hépatogastroentérologie au CHU Hassan II de Fès. Mémoire d'obtention du diplôme de spécialité 2006. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

[<http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/index.html>]

[112] Rouibaa F, Acharki M, Amrani L, Serraj I, Bennani M, Kanouni N et al. Prevalence of Hepatitis B and C Markers in High Risk Hospitalized Patients in Morocco.

Arab J Gastroenterol 2008; 9 (3): 70-74.

[113] Bahadi A, Maoujoud O, Hassani K, Akhmouch I, Doblali T, El Allam M et al. L'hépatite virale C en hémodialyse : étude multicentrique ambispective de séroconversion et de prévalence.

Néphrologie & Thérapeutique 2011; 7: 399-400.

[114] Sekkat S, Kamal N, Benali B, Fellah H, Amazian K, Bourquia A et al.

Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc.

Néphrologie & Thérapeutique 2008; 4: 105-110.

[115] El Youbi R, Maaroufi C, Benzakour K, Fatim ZB, Mbarki H, Arrayhani M et al.

Les hépatites virales chez les hémodialysés chroniques.

Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 2009; 57 (S1): 25.

[116] Y Amar, L Benamar, I Laouad, F Ezaitouni, N Ouzeddoun, L Balafrej.

L'hépatite virale C dans un centre d'hémodialyse marocain : prévalence et facteurs de risque.

Gastroenterol Clin Biol 2005 ; 29: 746-753.

[117] Boulaajaj K, Elomari Y, Elmaliki B, Madkouri B, Zaid D, Benchemsi N.

Infections virales: VHC, VHB et VIH chez les hémodialysés, CHU Ibn-Rochd, Casablanca.

Néphrologie&Thérapeutique 2005; 1: 274-284.

[118] Iram J.

Prévalence de l'hépatite virale C chez les hémodialysés chronique, Wilaya de marrakech.

Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. Thèse.

- [119] Azouaoui M, Loukili B, Aqodad N, Benajah D, El Abkari M, Ibrahimi A. Epidemiologic profile of hepatocellular carcinoma in the CHU Hassan II of Fez, Morocco. Arab J Gastroenterol 2009; 10: AB54.
- [120] Elazrak H, Haddad F, Mbounja M, Badre W, Bellabah A, Alaoui R et al. Hepatocellular carcinoma: Etiologic profile. Arab J Gastroenterol 2009; 10: AB53.
- [121] Timraz A, Haidouri O, Ajana FZ, Bebelbarhdadi I, Essamri W, Afifi R et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma with cirrhosis in Morocco. Arab J Gastroenterol 2009; 10: AB53.
- [122] El Mernissi H, Benzoubeir N, Errabih I, Krami H, Ouazzani L, Ouazzani H. Epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma: A Moroccan hospital unit experience. Arab J Gastroenterol 2009; 10: AB53-54.
- [123] Bahri O, Ezzikouri S, Alaya-Bouafif NB, Iguer F, El Feydi AE, Mestiri H et al. First multicenter study for risk factors for hepatocellular carcinoma development in North Africa. World J Hepatol 2011; 3(1): 24-30.
- [124] De Ledinghen V. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: B9-B22.
- [125] Lerat H, Rumin S, Habersetzer F, Berby F, Trabaud MA, Trepo C et al. In vivo tropism of hepatitis C virus genomic sequences in hematopoietic cells: influence of viral load, viral genotype, and cell phenotype. Blood 1998; 91(10): 3841-3849.

[126] Muller V, Maree AF, De Boer RJ.

Release of virus from lymphoid tissue affects human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus kinetics in the blood.

J Virol 200; 75(6): 2597-2603.

[127] Nguyen-Khac E.

L'hépatite C aigue en 2005.

Gastroenterol Clin Biol 2005; 29: 1149-1156.

[128] Poynard T, Bedossa P, Opolon P.

Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups.

Lancet 1997 Mar 22; 349(9055):825-832.

[129] Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance.

Gastroenterology 2003; 125(1):80-8.

[130] Orland JR, Wright TL, Cooper S.

Acute hepatitis C.

Hepatology 2001; 33: 331-7.

[131] Morin T, Pariente A.

Hépatites aigues C : étude rétrospective de 62 cas.

Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 26 :994-1000.

[132] Rocca P, Bailly F, Chevallier M, Chevallier P, Zoulim F, Trepo C.

Etude de 16 cas d'hépatite C aigue : essai de traitement précoce par l'interféron alpha-2b ou interféron-2b et ribavirine.

Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 294-9.

[133] Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, Gentile A et al.

Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study.

Dig Liver Dis. 2003; 35(2):104-13.

- [134] Vento S, Cainelli F, Mirandola F, Cosco L, Di Perri G, Solbiati M et al.
Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus.
Lancet 1996; 347: 92-3.
- [135] Thevenot T, Regimbeau C, Ratziu C, Leroy V, Opolon P, Poynard T.
Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naïve patients: 1999 update.
J Viral Hepatitis 2001; 8: 48-62.
- [136] Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C.
When and how to treat acute hepatitis C.
J Hepatol 2003; 39: 1056-62.
- [137] Cribier B, Schmitt C, Rey D, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F.
Production of cytokines in patients infected by hepatitis C virus.
J Med Virol 1998 Jun; 55(2):89-91.
- [138] Bowen DG, Walker CM.
Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection.
Nature 2005; 436(7053): 946-952.
- [139] Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL.
Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection.
Hepatology 1999; 29(3): 908-14.
- [140] Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P et al.
Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load.
Hepatology 2003; 37(1): 60-4.
- [141] Lehmann M, Meyer MF, Monazahian M, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H.
High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection.
J Med Virol 2004; 73(3): 387-91.

[142] Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Capra F, de Maria E, Pattacini C et al. The natural history of chronic hepatitis C in a cohort of HIV-negative Italian patients with hereditary bleeding disorders.

Blood 2001; 98(6): 1836-1841.

[143] Rodger AJ, Roberts S, Lanigan A, Bowden S, Brown T, Crofts N.

Assessment of longterm outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975.

Hepatology 2000; 32(3):582-587.

[144] Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME et al.

Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town.

J Hepatol 2000; 33:116-120.

[145] Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P et al.

Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity.

Hepatology 1998; 27(3): 868-872.

[146] Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L et al.

Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels.

Gastroenterology 2000; 118(4): 760-764.

[147] Gholson CF, Morgan K, Catinis G, Favrot D, Taylor B, Gonzalez E et al.

Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels: a clinical histological study.

Am J Gastroenterol 1997; 92: 1788-1792.

[148] Bellentani S, Pozzato G, Saccocio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L et al.

Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study.

Gut 1999; 44: 874-880.

- [149] Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ et al.
Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study.
Hepatology 2001; 33(2): 455-463.
- [150] Montalto G, zignego AL, Ruggeri MI, Giannini C, Soresi M, Monti M et al.
Serum HCV-RNA and liver histologic findings in patients with long-term normal transaminases.
Dig Dis Sci 1997; 42: 1703-7.
- [151] Inglesby TV, Rai R, Astemborski J, Gruski L, Nelson KE, Vlahov D et al.
A prospective community-base evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use.
Hepatology 1999; 29: 590-6.
- [152] Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U.
Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study.
Hepatology 2000 Jul; 32(1):91-96.
- [153] Jamal MM, Soni A, Quinn PG, Wheeler DE, Arora S, Johnston DE.
Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States.
Hepatology 1999; 30: 1307-1311.
- [154] Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sterling RK et al.
Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum alanine aminotransferase levels: comparison of hepatic histology and response to interferon therapy.
J Infect Dis 2000; 182(6):1595-1601.

- [155] Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001, 34: 1000-1005
- [156] Puoti C, Magrini A, Stati T, Rigato P, Montagnese F, Rossi P et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997; 26(6): 1393-1398.
- [157] Herve S, Savoye G, Riachi G, Hellot MF, Gorla O, Lerebours E et al. Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is it the same entity? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 495-500.
- [158] Kuzushita N, Hayashi N, Moribe T, Katayama K, Kanto T et al. Influence of HLA haplotypes on the clinical courses of individuals infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 1998; 27: 240-4.
- [159] Rossini A, Ravaggi A, Agostinelli E, Bercich L, Gazzola GB, Radaeli E et al. Virological characterization and liver histology in HCV positive subjects with normal and elevated ALT levels. *Liver* 1997; 17:133-8.
- [160] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(6):1449-1457.
- [161] Barrett S, Goh J, Coughlan B, Ryan E, Stewart S, Cockram A et al. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut* 2001; 49(3):423-430.

- [162] Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34(5):730-739.
- [163] De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma: a multicenter Italian study. *Hepatology* 1994; 20(5):1225-1230.
- [164] Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112(2): 463-472.
- [165] Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332(22):1463-1466.
- [166] Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34(4 Pt 1): 809-816.
- [167] Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: S19-S24.
- [168] Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999; 29: 1311-6.

- [169] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M et al.
The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients.
Hepatology 2006; 43(6): 1303-1310.
- [170] Makino Y, Shiraki K, Sugimoto K, Ito T, Yamanaka T, Fujikawa K et al.
Histological features of cirrhosis with hepatitis C virus for prediction of hepatocellular carcinoma development : a prospective study.
Anticancer Res 2000 ; 20 : 3709-16.
- [171] Kobayashi M, Tanaka E, Sodeyama T, Urushihara A et al.
The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses.
Hepatology 1996; 23: 695-9.
- [172] Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A et al.
Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis : a prospective observation of 2215 patients.
J Hepatol 1998, 28: 930-938.
- [173] Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al.
Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis.
Hepatology 1999 ; 29 : 1124-30.
- [174] Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, Shoda J, Tanaka N, Osuga T et al.
The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma.
Am J Gastroenterol 1996; 91: 1195-203.
- [175] Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, Furusyo N, Yamamoto T, Pae Y et al.
Hepatitis C viral quasispecies and liver damage in patients with chronic hepatitis C virus infection.
Hepatology 1997; 25: 697-701.

- [176] Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G et al.
Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study.
Hepatology 1997; 25: 754-758
- [177] Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, Zeniya M, Toda G.
Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Cancer 2000 ; 89 :53-9.
- [178] Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, Bonnanda M, Rosmorduc O et al.
Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis.
Hepatology 1998; 27: 1435-1440.
- [179] Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY et al.
Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study.
Br J Cancer 1997; 76: 968-74.
- [180] Haydon GH, Jarvis LM, Simmonds P, Harrison DJ, Garden OJ, Hayes PC.
Association between chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma in a Scottish population.
Gut 1997; 40: 128-132.
- [181] Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, Shimizu A, Tamai S et al.
Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis.
Cancer 1999, 86 : 589-595
- [182] Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G et al.
Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver.
Am J Gastroenterol 1997 ; 92 :66-72.

[183] Gordon SC, Bayati N, Silverman AL.

Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission.

Hepatology 1998; 28: 562-7.

[184] Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C et al. Hepatitis

C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death.

Gut 2000; 47: 131-136.

[185] Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, Buskell-Bales Z, Straley-Eason KD et al.

45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults.

Ann Intern Med 2000; 132: 105-111

[186] Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL et al.

Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group.

N Engl J Med 1992 ; 327 : 1906-11.

[187] Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M et al.

Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study.

Hepatology 1998, 28 : 1687-1695.

[188] Bernoulli, Daniel (1760).

Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. Mem Math Phys Acad Roy Sci., Paris, 1-45. In Histoire de l'Académie Royale des Sciences, 1766.

[189] Bailey NTJ.

The mathematical theory of infectious diseases. London: Charles Griffin & Company LTD, 1975.

[190] Anderson RM, May RM. Infectious Diseases in Humans: Dynamics and Control.

Oxford: Oxford Science Publications, 1991.

[191] Law MG.

Modelling the hepatitis C virus epidemic in Australia.

J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 1100-1107.

[192] Armstrong GL, Alter MJ, MCquillan GM, Margolis HS.

The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States.

Hepatology 2000; 31: 777-782.

[193] Wong J, MCquillan GM, MChutchison JG, Poynard T.

Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States.

Am J Public Health 2000, 90: 1562-1569.

[194] Salomon JA, Weinstein JS, Hammitt JK, Goldie SJ.

Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States.

Am J Epidemiol 2002; 156 : 761-773.

[195] Sagmeister M, Renner EL, Mullhaupt B, Wong JB.

Simulation of hepatitis C based on a mandatory reporting system.

Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 25-34.

[196] Deuffic-Burban S, Mohamed MK, Larouze B, Valleron AJ.

Expected increase in hepatitis C-related mortality in Egypt due to pre-2000 infections.

J Hepatol 2006; 44: 455-461.

[197] Sonnenberg FA, Beck JR.

Markov models in medical decision making: A practical guide.

Med Decis Making 1993; 13: 322-339.

[198] Haut-commissariat au plan, Royaume du Maroc.

Démographie et population. <www.hcp.ma>

- [199] Buti M, Miguel RS, Brosa M, Cabases JM, Medina M, Casado MA et al.
Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C.
Hepatol 2005; 42: 639-645.
- [200] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al.
Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients.
Cancer 1985; 56: 918-928.
- [201] Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, Johansen JK, Juhl E.
Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis: survival and prognosis factors.
Scand J Gastroenterol 1989; 24: 999-1006.
- [202] The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group.
Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bled from esophageal varices: results of a randomized, multicenter clinical trial.
Hepatology. 1994;20: 618-625.
- [203] Salerno F, Borroni G, Moser P et al.
Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients.
Am J Gastroenterol 1993; 88: 514-519.
- [204] Pagliaro L, Peri V, Linea C, Camma C, Giunta M, Magrin S.
Natural history of chronic hepatitis C.
Italian J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 28-44.
- [205] Société Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif SMMAD.
Impact de l'observance sur l'efficacité du traitement de l'hépatite C virale.
Practice: étude observationnelle non interventionnelle.
<www.smmad.ma/index_interne.php?id_cat=127>.

[206] Allen DM, 1987.

Computation for compartmental models.

In Computer Science and Statistics: Proceedings of the 19th Symposium Interface, R. M. Heideberg (ed). Washington DC : American Statistical Association.

[207] Deuffic-Burban S, Wong JB, Valleron AJ, Costagliola D, Delfraissy JF et al.

Comparing the public health burden of chronic hepatitis C and HIV infection in France.

J Hepatol 2004; 40: 319-326.

[208] Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW.

Aging of Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression. Gastroenterology 2010;

138 (2): 513-21.

[209] Alter MJ. Hepatitis C: a sleeping giant? Am J Med 1991; 91:112S-115S.