



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 044/16

**ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE
DE L'HEPATITE CHRONIQUE VIRALE C
EXPERIENCE DE SERVICE DE MEDECINE INTERNE
HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL-MEKNES
(A propos de 97 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/02/2016

PAR

M. FDIL MOHAMED

Né le 25 Avril 1989 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hépatite chronique virale C - Epidémiologie - facteurs de risque
Fibrose - Traitement - Réponse virologique - Rechute - Effets indésirables

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED..... Professeur de médecine interne	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M. SQALLI HOUSSAINI TARIK..... Professeur de néphrologie	} JUGES
Mme. RABHI SAMIRA..... Professeur agrégé de médecine interne	
M. MOUDDEN MOHAMED KARIM..... Professeur agrégé de médecine interne.	
M. ZINEBI ALI..... Professeur assistant de médecine interne	MEMBRE ASSOCIE

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	14
PREMIERE PARTIE – Rappels sur l'hépatite C.....	18
I. Virologie	19
1- Structure	19
a) Particules virales	19
b) Génome viral	20
c) Protéines virales.....	22
d) Génétique :	24
i. Variabilité génétique ou quasi-espèces	24
ii. Génotype	24
iii. Répartition géographique du génotype	25
2- Cycle de réplication du VHC.....	26
II. L'hépatite virale C	30
1- Historique	30
2- Données épidémiologiques.....	31
a) Au niveau mondial	31
b) La situation au Maroc.....	33
3- Les facteurs de risque de transmission de l'infection par le VHC	34
a) La transfusion de produits sanguins	34
b) L'usage de drogue intraveineuse	35
c) Usage de drogues par voie nasale	35

d) Exposition au cours de soins médicaux, dentaires et personnels.....	35
e) Exposition professionnelle au Sang	36
f) La contamination nosocomiale	37
g) La transmission entre partenaires sexuels	38
h) La transmission verticale (mère-enfant)	38
i) La transmission entre sujets vivant sous le même toit	39
j) Modes de transmission non identifiés	39
k) Autres contextes à risque.....	39
l) Les co-infections VIH-VHC	40
4- Histoire naturelle et pathogénèse	40
a) L'infection aiguë	41
b) L'infection chronique	42
c) Hépatite chronique à transaminases normales.....	42
d) Hépatite chronique C minime	43
e) Hépatite chronique modérée ou sévère	43
f) La cirrhose	44
g) Le carcinome hépatocellulaire	46
h) Manifestations extra-hépatiques.....	46
5- Diagnostic, bilan et suivi de l'infection virale.....	50
a) Enquête Clinique.....	50
b) Diagnostic biologique	51
i. Les tests sanguins indirects	51
ii. Les tests sanguins directs.....	53
iii. Interprétation des résultats.....	55
c) Bilan pré thérapeutique	57

i. Typage du génome viral	57
ii. La charge virale	58
iii. L'évaluation de la fibrose	59
iv. Ponction Biopsie Hépatique	59
v. Les tests non invasifs	62
vi. Le bilan hépatique	65
vii. Les autres examens	67
d) Les examens pendant le traitement	68
III. Prise en charge thérapeutique des infections par VHC.....	69
1- historique de traitement	69
2- Traitement utilisés.....	70
a) Mécanisme d'action des molécules.....	70
i. Mécanisme d'action et pharmacologie de l'interféron.....	70
ii. Mécanisme d'action et pharmacologie de la ribavirine	72
b) Indications thérapeutiques	74
c) Facteurs prédictifs de réponse.....	76
i. Facteurs favorables.....	76
ii. Facteurs défavorables.....	77
d) Tolérance au traitement	78
i. Effets indésirables induits par l'interféron.....	78
ii. Effets indésirables induits par la ribavirine.....	80
e) Autres mesures thérapeutiques	80
i. Transplantation hépatique	80
ii. Accompagnement psychiatrique et psychologique	81
iii. Les mesures d'accompagnement	81

IV. Nouvelles perspectives thérapeutiques pour l'hépatite C chronique	82
1- Les inhibiteurs spécifiques du VHC	82
a) Inhibiteurs de la protéase NS3/4A et recommandations d'utilisation ...	84
i. Le bocéprévir.....	85
ii. Le télaprévir	86
iii. inhibiteurs de protéase de seconde génération	88
b) Les inhibiteurs de NS5A	88
c) Inhibiteurs de l'ARN polymérase.....	89
d) Inhibiteur de cyclophiline	90
2- Les autres cibles thérapeutiques potentielles	90
a) Inhibiteurs d'entrée virale	90
b) Inhibiteurs de la traduction	90
c) Inhibiteurs d'assemblage des virions.....	91
d) Les trois« vagues» du traitement du virus de l'hépatite C (VHC	91
3- Autres volets thérapeutique en développement	93
a) Nouveaux interférons pégylés	93
i. Albuféron	94
ii. Interféron « consensus »	94
iii. Les autres interférons	94
b) Alternatives à la Ribavirine	95
c) Immunothérapie	95
4- Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virale C	96
DEUXIEME PARTIE: ETUDE PRATIQUE.....	100
I. Objectifs de l'étude	101
1. Objectif principale	101

2. Objectifs spécifiques	101
II. Matériels et méthodes	101
1- Cadre d'étude.....	101
2- Type et période d'étude	101
3- Population d'étude	102
4- Recueil de données.....	103
5- Analyse statistique	104
III. Résultats	108
1- Données épidémiologiques.....	108
a) l'âge	108
b) Sexe	109
c) Antécédents.....	109
2- Caractéristiques de l'HVC	110
a) Facteurs de risque de contamination par HVC.....	110
b) Circonstances de découverte.....	113
c) Le profil biologique.....	114
d) Le profil virologique.....	116
i.La charge virale	116
ii.Virus associé.....	116
iii.Le génotype	117
e) Le profil histologique	118
3- aspects thérapeutiques	120
a) Réponse au traitement	120
i.Caractéristiques des malades en fonction de profil de réponse virologique	

ii. Type de réponse virologique en fonction de génotype	123
b) Tolérance au traitement	124
IV. Discussion	127
1- Aspects épidémiologique	127
a) L'âge et le sexe.....	127
b) Facteurs de risques de transmission de VHC	128
2- Aspect cliniques	133
a) Circonstances de découverte	133
b) Signes cliniques.....	133
3- Aspects paraclinique	134
a) La cytolyse.....	134
b) Le profil virologique.....	134
i. La charge virale	134
ii. Le génotype	135
iii. Virus associé	138
c) Le profil histologique.....	138
4- Aspects thérapeutiques	142
a) Réponse au traitement	142
b) Tolérance au traitement	147
CONCLUSION	151
RESUMES	154
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	161

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
ADN	: Acide Désoxyribo-Nucléique
ALAT	: Alanine Amino Transférase
AFEF	: association française d'étude de foie
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	: Adénosine MonoPhosphate
ARN	: Acide RiboNucléique
ARNm	: Acide RiboNucléique messenger
ARNt	: Acide RiboNucléique de transfert
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
ATP	: Adénosine TriPhosphate
CM	: cryoglobulinémie mixte
CHC	: Carcinome Hépato-Cellulaire
DAA	: directly acting antivirals
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPO	: Erythropoïétine
FDA	: Food and Drug Administration
GGT	: Gamma Glutamyl Transpeptidase
GP	: glycoprotéine
GTP	: Guanosine TriPhosphate
HLA	: Human Leucocyte Antigen = antigènes des leucocytes humains
HMMIM	: hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès
HVC	: Hépatite Virale C
HVR	: Région Hypervariable

IFN	: Interféron
IL	: InterLeukine
IMC	: Indice de Masse Corporel
IRES	: Internal Ribosomal Entry Site = site interne d'entrée du ribosome
ISGs	: Interferon Stimulated Genes
IV	: Intraveineuse
LDL	: Low Density Lipoprotein = lipoprotéine de basse densité
MST	: Maladie Sexuellement Transmissible
MUI	: Millions d'Unité Internationale
NC	: Non Codante
NS	: Non Structurale
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORF	: Open Reading Frame = cadre de lecture ouvert
p1NS1	: protéine 1 associée à NS1
PBH	: Ponction Biopsie Hépatique
PBP2	: Poly(rC) Binding Protein 2
PCR	: Polymerase Chain Reaction = réaction en chaîne par polymérase
PEG	: PolyEthylène Glycol
PKA	: Protéine Kinase A
PKR	: Protéine Kinase R
PTBP	: Polypyrimidine Tract-Binding Protéine
rASGP	: récepteur aux Asiaglycoprotéines
RE	: Réticulum Endoplasmique
RT-PCR	: Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction
RVP	: Réponse Virologique Prolongée

RVR	: Réponse Virologique Rapide
RVS	: Réponse Virologique Soutenue
SR-BI	: Récepteur Scavenger B de type I
STAT-C	: Specifically Targeted Antiviral Therapy for Hepatitis C
TGF B	: Transforming Growth Factor B = facteur de croissance transformant B
TLR	: Toll Like Receptor
TNF α	: Tumor Necrosis Factor α = facteur de nécrose tumorale α
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHC	: Virus de l'Hépatite C
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Structure schématique de la particule virale VHC.
- Figure 2 : Organisation génomique du VHC.
- Figure 3 : Organisation génomique et protéique du virus de l'hépatite.
- Figure 4 : Arbre phylogénique représentant les différents génotypes et sous-types de VHC (disponibles en 2010).
- Figure 5 : distribution mondiale des génotypes de HVC.
- Figure 6 : cycle de vie de virus de l'hépatite C.
- Figure 7 : étapes-clés de la recherche sur le virus de l'hépatite virale C.
- Figure 8 : prévalence mondiale de HCV 2010.
- Figure 9 : Représentation schématique de l'évolution naturelle de l'hépatite C.
- Figure 10 : stratégie diagnostique de l'hépatite virale C (HVC).
- Figure 11 : Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par le VHC.
- Figure 12 : équivalence de fibrose en stade de Métavir généré par FibroMètre.
- Figure 13 : histoire de traitements de l'hépatite chronique virale C.
- Figure 14 : Les cibles potentielles des agents antiviraux directs.
- Figure 15 : Taux de réponse virale soutenue au traitement chez les patients infectés par le VHC de génotype 1.
- Figure 16 : Schéma thérapeutique standard de la trithérapie par bocéprévir, interféron pégylé et ribavirine.
- Figure 17: Durée du traitement chez les patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement .
- Figure 18: Durée du traitement chez les patients cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement et chez les patients non

répondeurs à un précédent traitement.

Figure 19 : répartition des patients selon la tranche d'âge.

Figure 20 : répartition des patients selon le sexe.

Figure 21 : Répartition selon la présence ou l'absence de FDR.

Figure 22 : répartition des malades selon les circonstances de découverte de la sérologie VHC.

Figure 23 : répartition des cas selon la cytololyse.

Figure 24 : répartition des malades selon la charge virale.

Figure 25 : Répartition des génotypes viraux dans la population étudiée.

Figure 26: répartition des patients selon les techniques utilisées pour estimer le stade de fibrose.

Figure 27 : Répartition des malades selon le degré de fibrose.

Figure 28 : Répartition des malades selon le degré de l'activité nécrotico-Inflammatoire.

Figure 29 : répartition des patients selon le profil de réponse virologique.

Figure 30 : réponse virologique des patients atteints de génotype 1.

Figure 31 : réponse virologique des patients atteint de génotype 2.

Figure 32 : Répartition de génotypes de VHC au Maghreb.

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1: Estimation de la prévalence de l'infection par le VHC dans le monde par région, 2010.
- Tableau 2 : Prévalence des Ac anti -VHC chez la population générale Marocaine.
- Tableau 3 : manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C (HVC), avec leur prévalence au sein d'une population infectés.
- Tableau 4 : score de Métavir
- Tableau 5 : correspondance entre la valeur du score Fibrotest et le stade de fibrose.
- Tableau 6 : correspondance entre la valeur de l'Actitest et l'activité nécrotico-inflammatoire.
- Tableau 7 : Nouveaux antiviraux contre l'hépatite C chronique
- Tableau 8 : Options thérapeutiques actuelles pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, 2, 3, 4.
- Tableau 9 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux, chirurgicaux et toxique.
- Tableau 10 : répartition des patients selon les facteurs de risque de contamination
- Tableau 11 : valeurs des ALAT au moment de diagnostic dans la population étudiée
- Tableau 12 : répartition des patients selon le profil réponse virologique au traitement, tous les génotypes confondus.
- Tableau 13 : caractéristiques des malades selon le profil de réponse virologique ;
- Tableau 14 : principaux effets secondaires au traitement antiviral chez les patients traités.
- Tableau 15 : caractéristiques épidémiologique des malades traités pour l'hépatite c. chronique dans les séries marocaines.
- Tableau 16 : caractéristiques épidémiologique des malades atteints

d'hépatite C chronique dans les séries internationales.

Tableau 17 : caractéristiques paraclinique des malades atteints d'hépatite c chronique dans les séries nationales.

Tableau 18 : caractéristiques paraclinique des malades atteints d'hépatite C chronique dans les séries internationales.

Tableau 19 : réponse virale chez les malades traités à terme dans les séries Marocaines.

Tableau 20 : réponse virale chez les malades traités à terme dans les séries Internationales.

Tableau 21 : principaux effets indésirable du traitement antiviral dans les séries marocaines.

Tableau 22 : principaux effets indésirable du traitement antiviral dans les séries internationales.

INTRODUCTION

L'hépatite C est une maladie nécro-inflammatoire du foie, due à une infection par un virus hépatotropique, le virus de l'hépatite C, L'identification de ce virus (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 grâce à la technologie de DNA recombinant avant la mise en place d'un test sérologique mettant en évidence les anticorps anti-VHC spécifiques [1]. Le VHC appartient à la famille des Flaviviridae, c'est un ARN simple brin de polarité positive codant pour un seul cadre de lecture (ORF), seulement pour 11 protéines. Le VHC est transmis essentiellement par voie parentérale, principalement via la transfusion de produits sanguins avant 1990, et l'utilisation de drogues par voie intraveineuse, elle est reconnue comme l'agent responsable de la majorité des hépatites post-transfusionnelles [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 C est un problème majeur de santé publique à travers le monde. Il y aurait environ 130 à 210.000.000 d'individus infectés par le virus de l'hépatite C (VHC), soit environ 3% de la population mondiale, VHC 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 % [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 menée en 2008 par A. Benouda a rapporté que La prévalence des anti-HCV

varie de 0.9 à 1.2% dans la population générale avec un moyenne d'âge des cas positifs a été de 50,4 ans [4].

Le virus C présente une grande hétérogénéité génétique. Il peut être classé en 6 génotypes majeurs, eux-mêmes subdivisés en plus de 70 de sous types. La connaissance de cette variabilité est importante sur le plan épidémiologique et thérapeutique. Leur distribution varie selon les régions du monde, le génotype 1 étant le plus fréquemment rencontré dans nos régions, suivi par les génotypes 2. Le génotype 4 est le génotype le plus rencontré en Afrique Centrale et au Moyen Orient. Les génotypes 5 et 6 sont plus marginaux et prédominent en Afrique du Sud pour le premier, en Asie du Sud Est pour le second [6].

Le foie est l'organe cible principal du virus et l'hépatocyte, sa cellule cible. Le virus peut induire une hépatite aiguë. Celle-ci est le plus souvent asymptomatique, ce qui rend son diagnostic précoce difficile, le passage à la chronicité, survenant dans environ 70% des cas. Dans le long terme, cette hépatite chronique peut aboutir à l'apparition d'une cirrhose (20 %), avec des risques annuels accrus d'insuffisance fonctionnelle et de développement d'un carcinome hépatocellulaire (1 à 5 %), C'est aussi la première indication à la transplantation hépatique [5].

Le traitement de l'hépatite C chronique repose sur une bithérapie associant l'interféron alfa pegylée et la ribavirine. Même si cette association permet une éradication virale chez près de 80% des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, pour ceux infectés par un VHC de génotype 1 ou 4, moins d'un patient sur deux obtiendra une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN du VHC indétectable après 24 semaines de suivi post-thérapeutique . cette bithérapie est accompagnée d'effets indésirables impactant fortement sur la qualité de vie des patients (asthénie ,troubles hématologiques ,

troubles neuropsychologiques...), ce qui rend difficile l'adhésion du patient à la stratégie thérapeutique.

Afin de lutter efficacement contre le VHC et d'augmenter les chances de succès thérapeutiques De nombreuses molécules ont été découvertes et développées, Plus d'une soixantaine de molécules sont actuellement en développement pré-clinique et clinique ; Nous aborderons uniquement les AAD dirigés contre trois cibles majeures du VHC, la protéase, la polymérase et la NS5A du virus et utilisées en combinaison thérapeutique avec des succès virologiques atteignant 90 à 100 %, laissant entrevoir une éradication de l'infection à VHC dans les prochaines années .

L'objectif de ce travail a été de réaliser une étude rétrospective sur les différents cas d'hépatite chronique virale C dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire MOULAY ISMAIL de Meknès sur une période de 5 ans entre janvier 2009 et décembre 2014, nous analysons les aspects épidémiologiques et thérapeutiques de l'hépatite virale C notamment les facteurs de risque, le pourcentage de rémission, de complications, d'effets indésirables sous traitement, de résistance au traitement, d'échec thérapeutique, et de rechute. Dans un premier temps, une partie théorique, nous ferons le point sur les connaissances actuelles concernant l'infection et le virus responsable: virus de l'hépatite C, physiopathologie de l'infection virale, stratégies thérapeutiques disponibles et nouvelles perspectives de traitement. Puis, la méthodologie de l'étude et les résultats seront présentés , suivis d'une discussion sur l'apport de ces données pour les soignants en pratique clinique et pour les patients en termes d'optimisation et de personnalisation de leur prise en charge.

PREMIERE PARTIE :

Rappels sur l'hépatite C

I. Virologie

1- Structure

Le VHC appartient à la famille des Flaviviridae, il constitue à lui seul un nouveau genre, Hepacivirus, Cette famille rassemble les Flavivirus (virus de la fièvre jaune, de la dengue et de l'encéphalite à tique)

a) Particules virales

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre. Son génome est constitué d'un ARN (acide ribonucléique) monocaténaire de polarité positive. L'ARN viral est contenu dans une capsidie protéique à symétrie icosaédrique. Cette capsidie est entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées les protéines virales spécifiques E1 et E2 organisées en complexes dimériques [5].

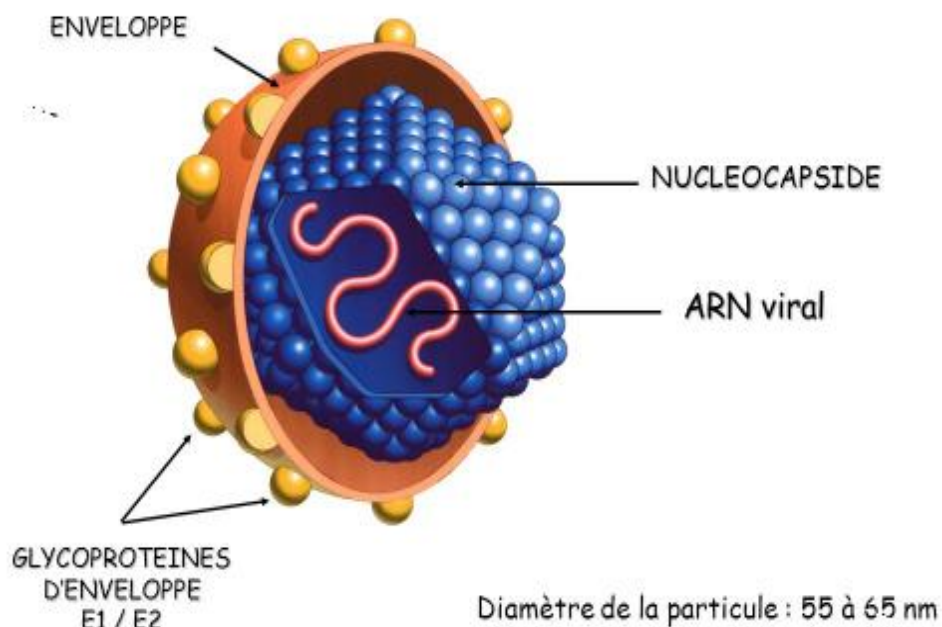


Figure 1 : Structure schématique de la particule virale VHC

b) Génome viral [5,6].

Le génome du VHC est constitué d'un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, d'une taille de 9600 nucléotides environ, et se divise en 4 parties. Les régions non codantes situées aux extrémités 5' et 3' du génome encadrent une phase de lecture qui code pour une polyprotéine de 3000 acides aminés environ. Chaque région a des fonctions ou porte des éléments essentiels à la multiplication du virus.

Région 5' non codante 5'NC :

L'extrémité 5' dénommée région non codante 5'NC n'est pas traduite, d'une longueur de 341 nucléotides. C'est la région la plus conservée du génome et surtout contient un site interne d'entrée du ribosome essentiel pour l'initialisation de la traduction de la polyprotéine.

Région 3' non codante 3'NC :

Structure tripartite. Cette région serait capable de fixer différentes protéines cellulaires notamment le PTB (polypyrimidine tract binding protein) et stimuler l'activité IRES.

Région codant les protéines virales :

Le génome du VHC possède une seule phase de lecture ouverte ORF de 9030 à 9099 nucléotides qui codent pour une polyprotéine. Cette dernière est clivée pendant et après sa traduction par des protéases structurales de capsid C d'enveloppe E1 et E2 et une protéine appelée P7, et les protéines fonctionnelles non structurale (NS2, NS3, NS4 et NS5).

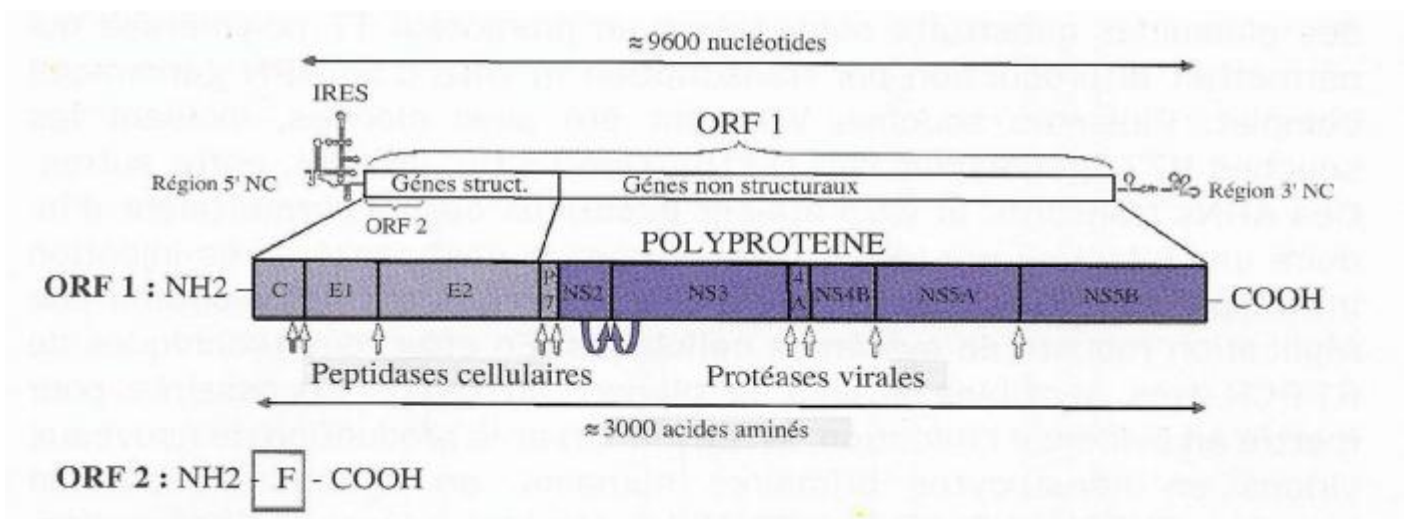


Figure 2 : Organisation génomique du VHC [6].

c) Protéines virales [6,7,8,9].

La polyprotéine virale traduite directement à partir du génome du VHC est clivée en protéines structurales et non structurales par des enzymes virales et cellulaires

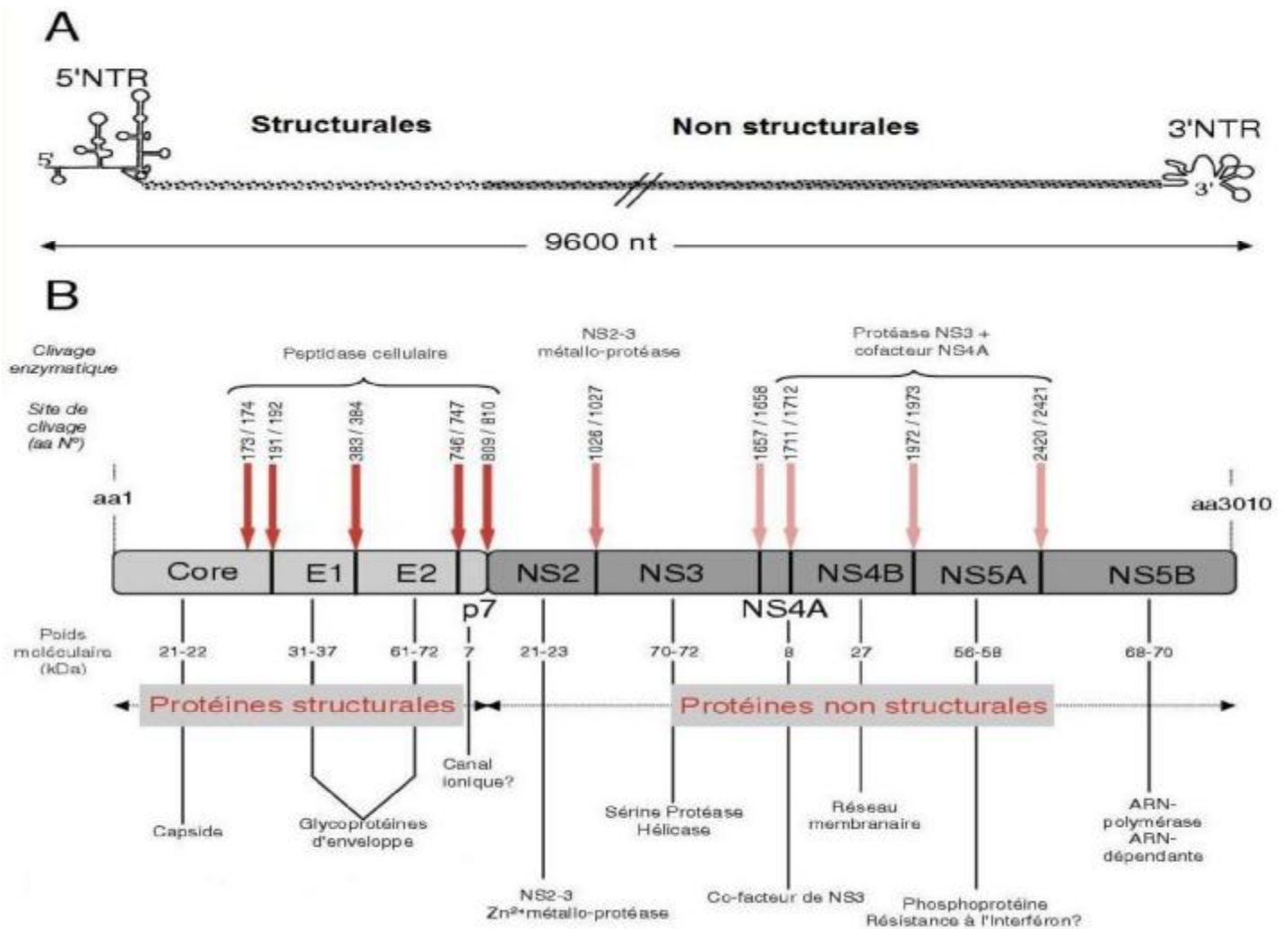


Figure 3 : Organisation génomique et protéique du virus de l'hépatite C.

A : Organisation du génome du VHC B : Maturation de la polyprotéine [8]

La protéine F :

Elle est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codante pour la capsid, appelée aussi ARFP pour alternative Reading frame protein, ou protéine F pour frameshift ; sa fonction reste à ce jour peu connue.

 Les protéines d'enveloppe :

Sur l'enveloppe virale sont ancrées deux glycoprotéines E1 et E2 associées en hétérodimères contenant des régions hypervariables. Ces protéines d'enveloppe semblent interagir avec la tétraspanine CD81 (présentée comme l'un des récepteurs potentiels au VHC).

 La protéine p7 :

Elle est localisée au niveau de l'extrémité C-terminale de la protéine E2. C'est un polypeptide très hydrophobe exclusivement membranaire du réticulum endoplasmique dont la fonction semble être, après polymérisation, la formation de canaux ioniques potentiellement impliqués dans la morphogénèse et la sécrétion du VHC.

 La région C-terminale de la polyprotéine du VHC :

Code les Protéines non structurales, La plupart d'entre elles ont une activité enzymatique et sont nécessaires à la réplication de l'ARN viral :

- NS2 : Aurait une fonction métabolique de clivage entre NS2 et NS3
- NS3 : De poids moléculaire 70 daltons, c'est la protéine majeure de réplication du virus avec une activité protéolytique intense, ce qui en fait un candidat de choix à un traitement spécifique antiviral.
- NS4 : scindée en 2 sous- unités NS4a et b, cette région joue un rôle d'activation de la réplication en s'associant à l'activité de la région NS3

- NS5 : Elle aussi est scindée en NS5a et b. la sous -région a serait impliquée aussi dans la résistance à l'interféron ; la sous-région b est très conservée et serait en fait la polymérase du virus.

d) Génétique

i. Variabilité virale ou quasi-espèces

L'extrême variabilité du génome viral est la seconde caractéristique essentielle du VHC après la réplication virale, La production quotidienne de virions est estimée à 10¹² particules virales au cours de la phase chronique de la maladie. Cette variabilité est la conséquence de l'absence de système de correction des erreurs de réplication de l'ARN polymérase virale. Chez le malade infecté, le VHC circule sous la forme d'un mélange de variant viraux apparentés définissant une distribution en "quasi-espèces"[9]. cette hétérogénéité, évolue au cours de la maladie, est impliqué dans la réponse au traitement et complique ainsi singulièrement la réalisation d'un vaccin contre l'hépatite C et la prévention des réinfections au cours de la transplantation hépatique par les immunoglobulines[11].

ii. Génotype [10].

En plus de la grande variabilité virale retrouvée au sein d'un même individu, il existe également une importante hétérogénéité génétique à travers une population d'individus. Une évaluation phylogénique, effectuée à travers de nombreuses zones géographiques, suggère la présence de 6 principaux génotypes. A l'intérieur même d'un génotype, une souche virale peut être regroupée en sous-types, lesquels ont en commun 75% à 85% de leurs séquences nucléotidiques

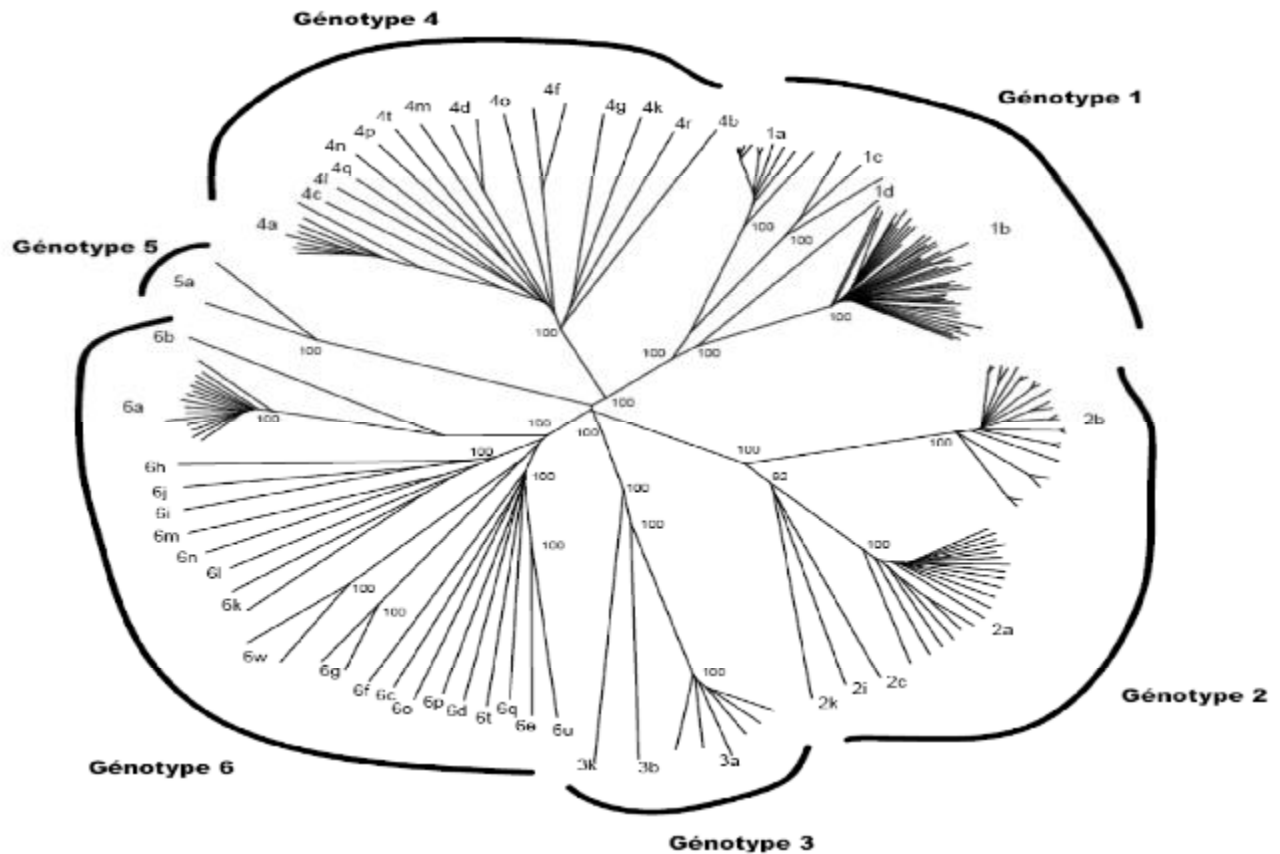


Figure 4 : Arbre phylogénétique représentant les différents génotypes et sous-types du VHC disponibles en 2010

iii. Répartition géographique du génotype [12].

La répartition géographique des différents génotypes n'est pas uniforme. En effet, la fréquence d'un type de VHC varie suivant les régions du globe. Les VHC de types 1a, 1b, 2a, 2b et 3a sont présents sur l'ensemble des continents avec des prévalences variables d'une région à une autre, le type 1 étant largement majoritaire dans la plupart des régions. Les virus de type 3 sont présents en Inde. A côté de ces trois principaux génotypes, la répartition des types 4, 5 et 6 apparaît confinée à des régions particulières du globe. Le VHC de type 4 infecte

principalement les populations d'Égypte, du Moyen -Orient et d'un grand nombre de pays d'Afrique centrale. Le type 5 est presque exclusivement retrouvé en Afrique du sud et les virus de type 6 sont essentiellement observés dans les populations d'Asie du sud -est. Dans les pays industrialisés. Certains génotypes sont associés aux modes de transmission. Le génotype 1b est associé aux transfusions tandis que les génotypes 1a et 3a sont associés à la toxicomanie intraveineuse. Au Maroc, le sous-type 1b paraît prévalent au sein des groupes des sujets âgés et des hémodialysés [13].

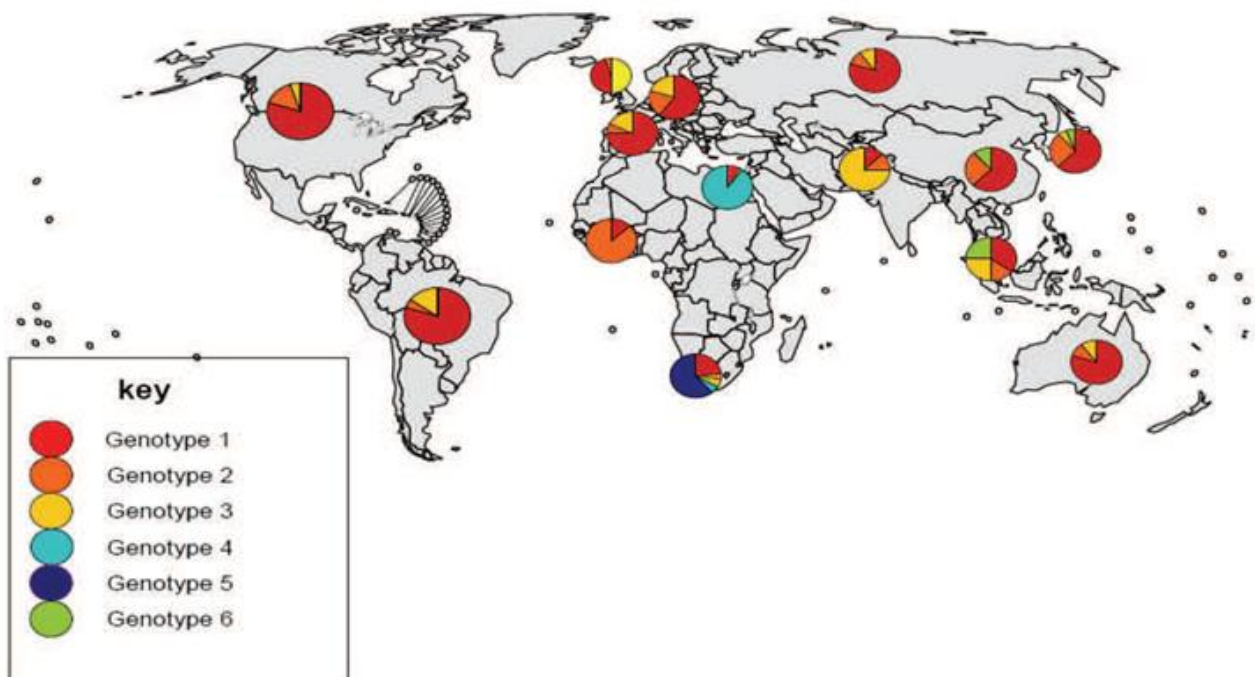


Figure 5 : distribution mondiale des génotypes de HVC [14].

2- Cycle de réplication du VHC [15,16].

Le virus de l'hépatite C se cultivant difficilement in vitro, une des grandes étapes de l'histoire de l'infection par le VHC a été l'établissement d'un système permettant une réplication d'ARN viraux plus ou moins efficace dans une lignée cellulaire d'hépatocarcinome humain 10 ans après l'identification du VHC, (Le

système réplicon). Ce système a connu son apogée en 2005 après obtention d'un clone permettant la réplication complète du VHC (souche JFH-1).

Les cellules hépatocytaires sont le site principal de réplication virale du HCV qui se déroule en différentes étapes [16]. :

- Ø □ L'entrée du virus dans la cellule se fait très probablement par un processus d'endocytose médiée par un ou plusieurs récepteurs spécifiques. À ce jour, plusieurs candidats récepteurs sont décrits dont le principal est probablement la tétraspanine CD81 dont l'un des partenaires cellulaires, EWI-wint, bloquerait l'entrée virale en cas de surexpression. D'autres candidats comme le récepteur « scavenger » de classe B type I, le récepteur des lipoprotéines de faible densité (rLDL), le récepteur aux asialoglycoprotéines ainsi que les molécules DC-SIGN semblent également impliqués dans le processus complexe d'entrée du virus.
- Ø □ Après endocytose du VHC, fixé à son récepteur, la fusion des membranes se ferait au niveau des endosomes tardifs à pH acide. La nucléocapside est alors relarguée dans le cytoplasme de la cellule avant d'être désassemblée. et Le génome viral est ainsi mis à la disposition de la machinerie cellulaire de traduction.
- Ø □ En effet, l'ARN viral est directement traductible en polyprotéine qui, après clivage donne les différentes protéines du VHC. Cet ARN viral sert également de matrice pour la synthèse de brins d'ARN de polarité négative grâce à l'action d'une ARN polymérase ARN-dépendante (codée par NS5B), et Le brin négatif sert de matrice pour la synthèse des brins d'ARN positifs, les brins d'ARN de polarité positive sont utilisés comme ARN messagers permettant la synthèse des protéines ou comme ARN génomiques

ultérieurement encapsidés et enveloppés pour constituer des particules virales infectieuses.

- Ø □ La formation de particules virales du VHC se fait dans la membrane du réticulum endoplasmique et l'appareil de sécrétion de l'hépatocyte. Ces organelles sont par ailleurs spécialisées dans la synthèse des lipoprotéines de très faible densité (VLDL).
- Ø □ L'association des virions VHC circulants avec des lipoprotéines suggère qu'il y a probablement une interconnexion entre ces deux voies de synthèse. Ces lipoprotéines seraient capables de s'associer aux particules virales et favoriseraient la pénétration cellulaire en interagissant avec leurs récepteurs spécifiques. Cette étroite interaction entre le VHC et le métabolisme lipidique est également illustrée par l'association préférentielle de gouttelettes lipidiques intracellulaires à proximité du site de réplication virale et de la localisation des protéines de capsid du VHC.

L'ensemble de ces interactions pourrait être à l'origine de la stéatose hépatique souvent observée au cours de l'infection chronique par le VHC (en particulier avec le génotype 3 de ce virus)

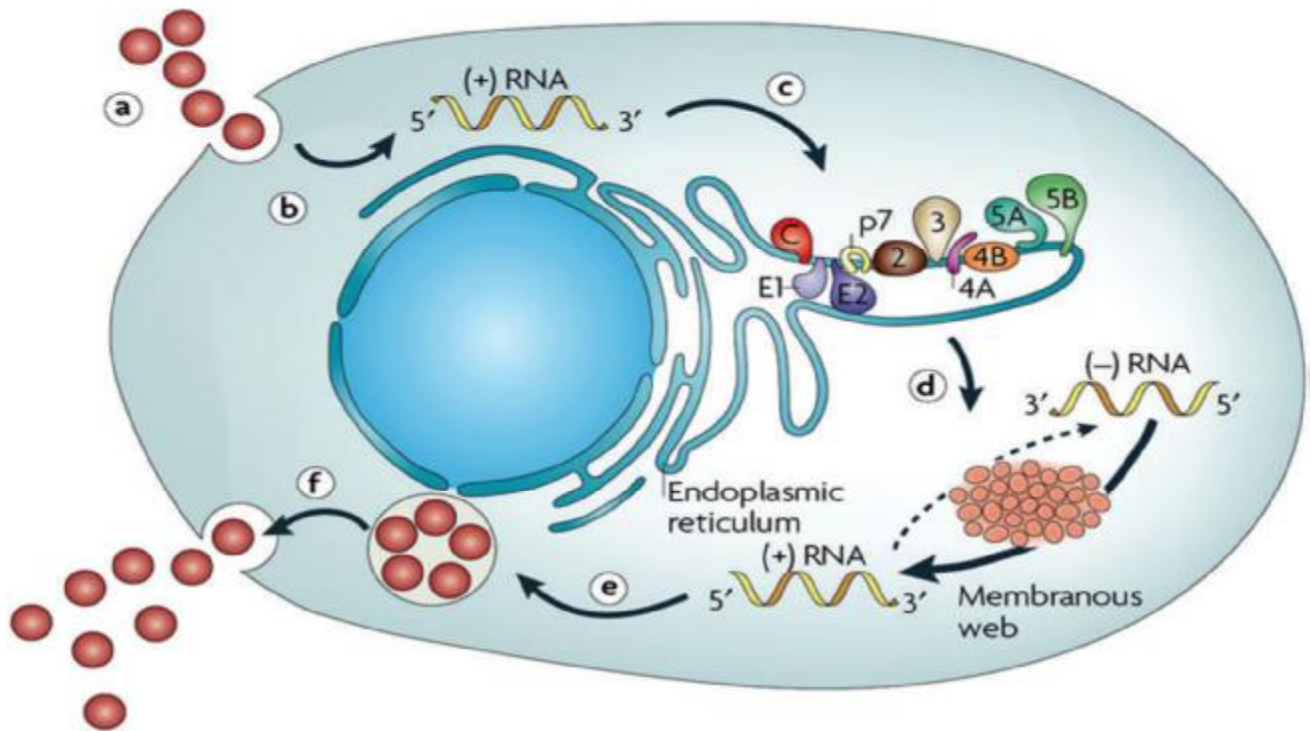


Figure 6 : cycle de vie de virus de l'hépatite C [15].

La figure comprend les étapes suivantes: (a) interaction avec une série de récepteurs et internalisation dans l'hépatocyte; (b) libération du génome viral dans le cytoplasme; (c) traduction et maturation de la polyprotéine; (d) réplication du RNA viral dans le complexe de réplication ; (e) formation et (f) sécrétion de nouvelles particules virales.

II. hépatite virale C

1 - Historique

L'agent étiologique de l'hépatite C (VHC) fut mis en évidence en 1989 par l'équipe de Michael Houghton (Chiron Corporation, Emeryville, Californie, Etats-Unis) [1]. L'ensemble de son génome viral cloné et comparé aux autres séquences connues a permis de le rapprocher de la famille des Flaviviridae, dans un nouveau genre, exclusivement réservé à ses variants, le genre Hepacivirus [2]. Ces dernières années, une recherche très active a permis non seulement de comprendre la structure du virus, son génome, son entrée, la fonction de ses protéines virales mais également de mieux appréhender les mécanismes de variabilité génétique, de tropisme cellulaire et de réplication adaptative. Devant cette perspective, d'énormes progrès dans la compréhension du cycle de vie du HCV ont été réalisés depuis sa découverte il y a 25 ans. Ces progrès se sont traduits dans le développement d'une multitude de nouvelles substances et stratégies antivirales qui sont en train de révolutionner le traitement de l'hépatite C chronique [17].

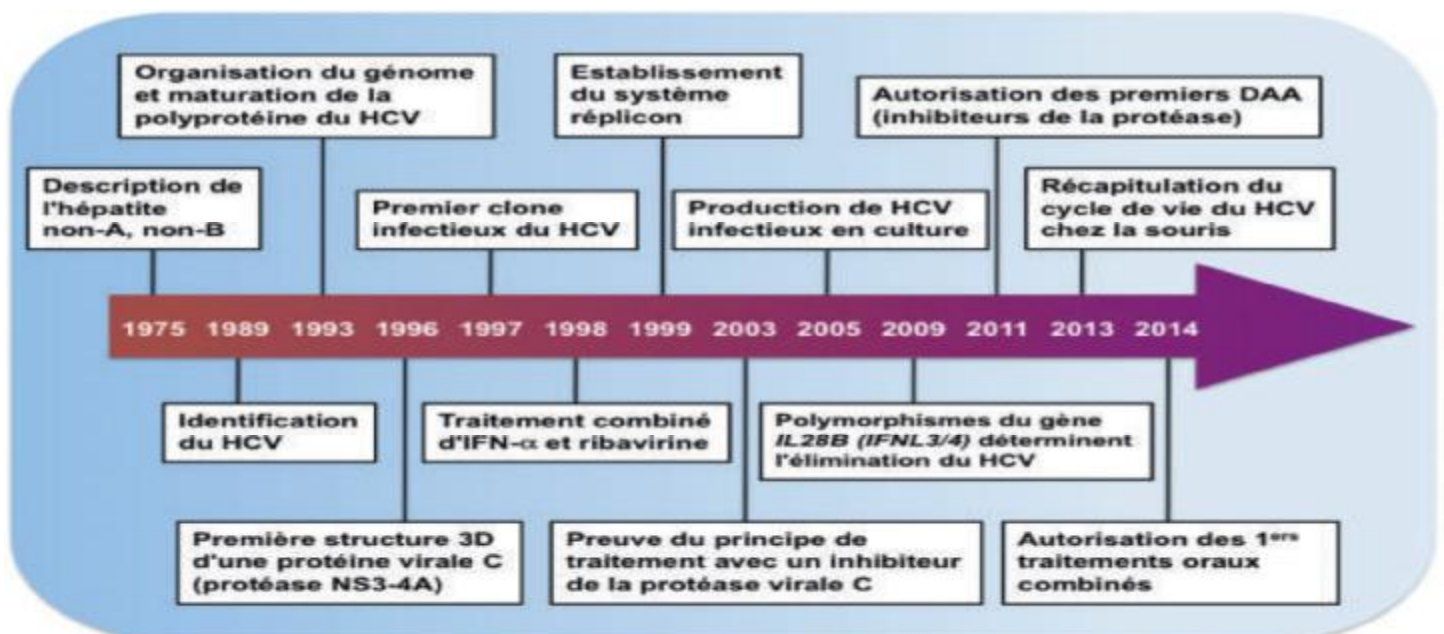


Figure 7: étapes-clés de la recherche sur le virus de l'hépatite virale C, adapté de [15].

2- Données épidémiologiques

a) Au niveau mondial

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.

À partir des données disponibles, l'OMS a estimé qu'en 1999, 170 millions de personnes, soit environ 3 % de la population mondiale, vivaient avec une infection à VHC, Il est estimé que 3 à 4 millions de personnes sont infectées chaque année . La distribution géographique de l'infection est variable avec des zones à prévalence élevée en Afrique ou en Asie où le taux dépasse les 10 % et des zones à faible prévalence en Europe occidentale avec une prévalence d'environ 1 % [3].

Le tableau 1 indique la prévalence de l'hépatite C dans les six régions définies par l'OMS: L'Afrique, l'Amérique, l'Asie , l'Australie , l'Europe et le moyen orient[18].

Tableau 1: Estimation de la prévalence de l'infection par le VHC dans le monde par région , 2010 [18].

Region	Anti-HCV (%)	No. HCV-infected
Africa	3.2	28 100 000
Americas	1.5	14 000 000
Asia	2.1	83 000 000
Australia and Oceania	1.2	2 400 000
Europe	2.3	17 500 000
Middle East	4.7	16 000 000
Total	2.35	159 000 000

Il existe un gradient entre le nord et le sud. Dans les pays du nord, la prévalence est de 0,5 % tandis que dans les pays du pourtour méditerranéen, elle est de plus de 2 %. Cette différence est liée par le taux de transmission nosocomiale et l'usage de drogue [19]. Dans des pays de forte endémie comme l'Égypte (18,1 %) [20], la multiplication des contacts contaminants entraîne une transmission du virus, dans la famille ou lors d'actes médicaux en dehors de toute notion de transfusion ou d'usage de drogue.

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, des hétérogénéités importantes peuvent être observées à l'intérieur d'une même continent, d'une même zone, voire à l'intérieur du même pays.

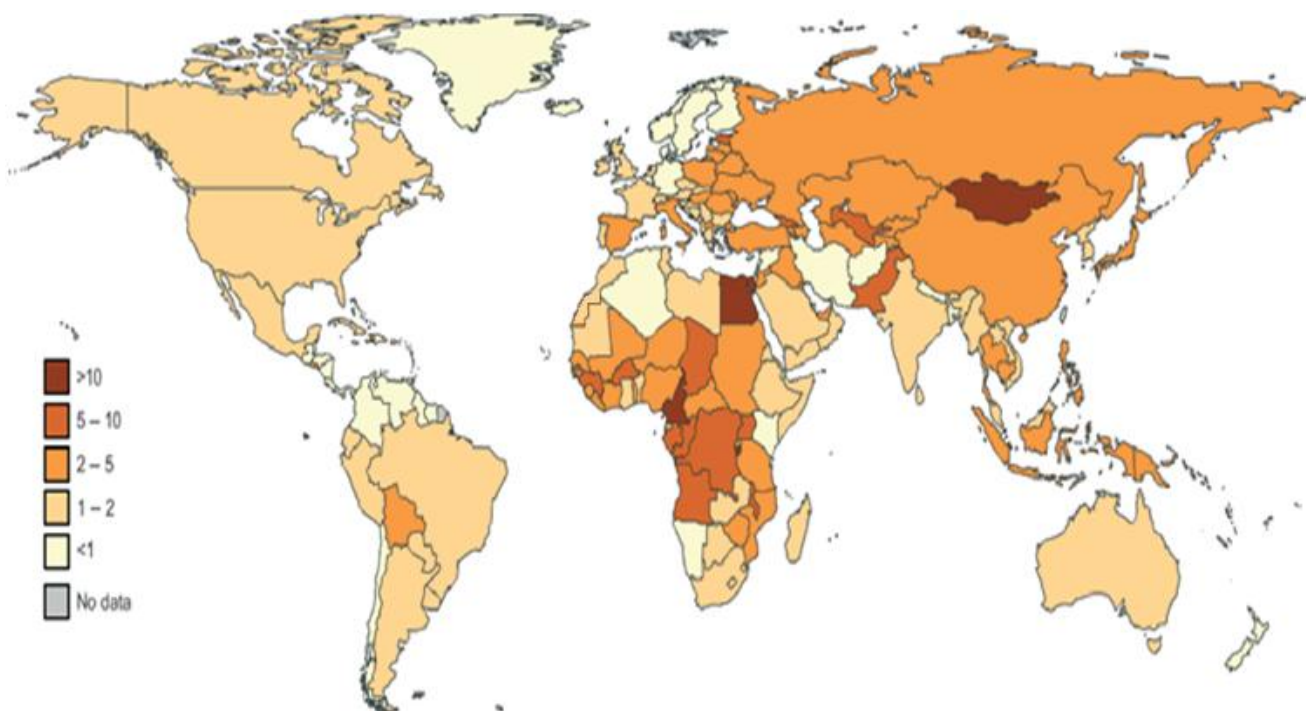


Figure 8 : prévalence mondiale de HCV 2010 [18].

b) La Situation au Maroc

Au Maroc, la prévalence exacte de l'infection par le VHC n'est pas bien connue, faute d'études épidémiologiques récentes concernant la population générale marocaine, on se dispose des estimations de l'OMS selon lesquelles la séroprévalence du VHC varierait de 1% à 2.49% , aurait, d'après ce classement, une prévalence moyenne. , 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 [3].

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 [21].

Tableau 2: Prévalence des Ac anti -VHC chez la population générale marocaine [21]

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 plus récente [4], 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% [21].

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 [22].

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.

3- Les facteurs de risque de transmission de l'infection par le VHC

L'HCV est transmis essentiellement par voie parentérale, avant l'introduction du dépistage anti-HCV (au Maroc en 1995), en premier lieu par la transfusion de sang ou l'administration de produits sanguins contaminés. Des nouvelles infections sont observées aujourd'hui en premier lieu comme conséquence de consommation de drogue IV et plus rarement par voies sexuelle, périnatale (verticale) et iatrogène ou d'autres voies de transmission. Des injections ou interventions avec du matériel contaminé jouent malheureusement toujours un rôle important au niveau global.

Toute personne qui peut avoir été exposée au virus de l'hépatite C dans une ou plusieurs de ces circonstances devrait subir des examens pour dépister une éventuelle hépatite C.

a) La transfusion de produits sanguins [23,24]

Elle a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection jusqu'en 1990, où l'hépatite post-transfusionnelle est devenue extrêmement rare avec la mise en place du dépistage systématique des anticorps antiVHC dans les produits du sang et aussi 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 [24], le risque résiduel de transmission du VHC par transfusion estimé à 1 pour 1 million de dons.

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.

b) L'usage de drogue intraveineuse [26] :

La toxicomanie par voie intra veineuse représente actuellement la première cause de contamination par le VHC, du fait du partage encore fréquent des éléments du matériel d'injection entre plusieurs utilisateurs: seringue, aiguille, cuillère, coton. Différentes études ont montré que la prévalence de l'infection par VHC chez les usagers de drogues par voie intraveineuse est de 25% à 89%. Dans notre pays l'usage des drogues comme l'héroïne par voie intraveineuse reste encore rare, et il se voit notamment dans certaines villes du nord du Maroc.

c) Usage de drogues par voie nasale [27] :

Les chercheurs ont suggéré que la transmission du VHC pouvait être possible par inhalation nasale de drogues illégales ou bien la consommation par voie orale. Les particules de sang infecté peuvent voyager par l'échange de pipes pour la consommation de crack ou de pailles utilisée pour "sniffer", pour la consommation de cocaïne et les cristaux de méthamphétamine.

d) Exposition au cours de soins médicaux, dentaires et personnels [26].

Les personnes peuvent être exposées au virus de l'hépatite C au cours Les soins dentaires, actes infirmiers, l'acupuncture, la mésothérapie, la pédicurie,

Piercings et tatouages par l'intermédiaire d'instruments mal stérilisés. Parmi le matériel qui peut être souillé par du sang contaminé, s'il est mal stérilisé, on compte les aiguilles ou les seringues, le matériel d'hémodialyse, les instruments dentaires et d'hygiène bucco-dentaire, brosses à dents, ciseaux à ongles, et d'autres instruments de manucure ou pédicure etc. L'utilisation de techniques scrupuleuses de stérilisation, et le respect des règles élémentaires d'hygiène d'élimination du matériel usagé peut réduire le risque d'exposition iatrogène au virus de l'hépatite C pratiquement à zéro.

e) Exposition professionnelle au Sang [28].

Les professionnels des soins médicaux et dentaires, les intervenants de premiers secours (par exemple, les pompiers, les ambulanciers, le personnel des services médicaux d'urgence, les agents des services de police), les militaires et les combattants peuvent être exposés au virus de l'hépatite C par le biais d'une exposition accidentelle au sang à l'occasion de piqûres accidentelles ou d'éclaboussures de sang sur les yeux ou des plaies ouvertes. 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. Le respect des mesures universelles et les recommandations de protection contre les risques de tels accidents permettent de réduire très sensiblement le risque d'exposition au VHC :

- Eviter les gestes à risque comme le recapuchonnage des aiguilles.
- Utiliser du matériel sécuritaire à usage unique ou encore des containers pour aiguilles usagées.
- Port de gants, de lunettes et de sur blouses, etc.

Mais, malgré ces précautions, un AES avec un patient source VHC positif survient, hormis la désinfection initiale, il n'y a pas de traitement d'urgence comme pour l'hépatite B ou le VIH par prophylaxie par gammaglobulines ou par traitement antirétroviral. Il faut que le patient soit suivi cliniquement et sérologiquement pendant 6 mois, car il est fondamental de dépister une primo-infection afin d'envisager un traitement antiviral précoce pour limiter le risque de passage à la chronicité (Robert et al, 2009).

f) La contamination nosocomiale

La contamination nosocomiale relève essentiellement de l'utilisation de matériel mal désinfecté [29]. En effet, des cas de transmission nosocomiale non transfusionnelle de malade à malade par l'intermédiaire d'objets souillés ont été démontrés dans les centres d'hémodialyse [29], au cours de procédures chirurgicales invasives (endoscopies avec biopsies, cathétérisme, coloscopie), de procédures anesthésiques (même flacon d'anesthésique utilisé pour plusieurs malades), de soins dentaires, d'acupuncture ou encore avec l'utilisation d'auto-piqueurs pour le dosage de la glycémie. Par ailleurs, de rares cas (de l'ordre de 4 pour 10 000) de transmission de médecin à malade ont été signalés à l'occasion d'interventions chirurgicales sanglantes. Le mode de contamination nosocomial pu être très fréquent jusqu'en 1970, époque où les actes se faisaient avec du matériel non jetable et mal stérilisé [27].

Aujourd'hui, un meilleur respect des règles 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.

g) La transmission entre partenaires sexuels [31].

La transmission sexuelle du VHC est considérée comme une éventualité rare (moins de 3 % des cas). Des études montrent que le risque de transmission sexuelle dans les relations hétérosexuelles monogames est extrêmement faible, voire nul. Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ne recommande pas l'utilisation de préservatifs entre partenaires vivant en couple monogame stable (lorsqu'un des partenaires est positif et l'autre est négatif). Toutefois, en raison de la forte prévalence de l'hépatite C, ce risque faible est susceptible de se traduire par un nombre non négligeable de cas transmis par voie sexuelle en cas de pratique sexuelle impliquant le contact avec le sang : rapport traumatique, de lésions génitales le plus souvent associées à des IST (herpès++), ou encore lors de rapport pendant les règles, ou du partage d'objets de toilette contaminés.

h) La transmission verticale (mère-enfant)

La transmission de l'hépatite C de la mère à l'enfant a bien été décrite, mais elle se produit relativement rarement et uniquement chez les femmes qui sont positives pour l'ARN du VHC au moment de la l accouchement, le risque de transmission dans ce contexte étant d'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 [32] . en cas de séropositivité à la fois pour le VHC et pour le VIH au moment de l'accouchement, le risque de transmission au nouveau-né d'hépatite C est d'environ 20 à 30 % [33].

Le risque de transmission verticale du virus de l'hépatite C semble liée à l'importance de la charge virale chez la mère favorisée par l'utilisation de forceps, épisiotomie ,et ventouse 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 [34].

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

i) La transmission entre sujets vivant sous le même toit [35]

La transmission intra-familiale est également très faible. Elle semble se faire par l'intermédiaire des objets de la vie quotidienne souillés par le sang de la personne contaminée (ciseaux, peigne, rasoirs, brosse à dents, coupe-ongles) favorisée par une promiscuité forte et des conditions d'hygiène défectueuses. Il n'y a pas de risque lié au partage de la vaisselle ou lors des contacts sociaux ordinaires.

j) Modes de transmission non identifiés

La dissimulation d'un comportement à risque par le malade comme l'usage de drogue, ou un facteur de risque méconnu ou oublié comme un épisode transfusionnel suite à une chirurgie lourde, ou encore la méconnaissance d'une transmission lors de soins médicaux, de vaccinations de masse, de tatouages et de piercings, font que dans environ 20 % des cas, l'origine de l'infection virale n'est pas retrouvée (Roudot-Thoraval, 2008).

k) Autres contextes à risque [36].

Certains facteurs contextuels ou environnementaux augmentent la probabilité de transmission du VHC. Le fait d'avoir séjourné en milieu carcéral, avoir des antécédents d'infection sexuellement transmissible ou avoir partagé le domicile avec une personne infectée font partie de ces contextes.

I) 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 [37], en France la séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH se situe actuellement entre 16,4% et 19% , Les usagers de drogue représentent 54 à 63% des personnes co-infectées et les homosexuels masculins 13 à 23% [38] . 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 [39]. 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 [33].

4- Histoire naturelle et pathogénèse

L'évolution de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est variable. Toutefois, les données épidémiologiques montrent qu'en moyenne 70 % des patients (de 55 % à 90 %) ayant été en contact avec le virus deviendront des porteurs chroniques. Et contrairement à ce qui a été observé pour l'hépatite B, il n'existe pas d'extinction spontanée de la réplication virale. La persistance de l'ARN du virus six mois après la date de contamination témoigne d'une infection chronique. Parmi les patients atteints d'hépatite C chronique, de 15 % à 20 % auront une affection fruste, des taux de transaminases normaux et des lésions histologiques minimales tandis que 60 % auront une perturbation du bilan hépatique associée à une inflammation importante et à une fibrose progressive observées à la biopsie hépatique. 20 % de ces derniers souffriront d'une cirrhose vingt ans plus tard [40].

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC est schématiquement représentée dans la figure 9 qui indique, pour un malade donné, le risque minimal et le risque maximal de chaque état, en fonction des données de la littérature.

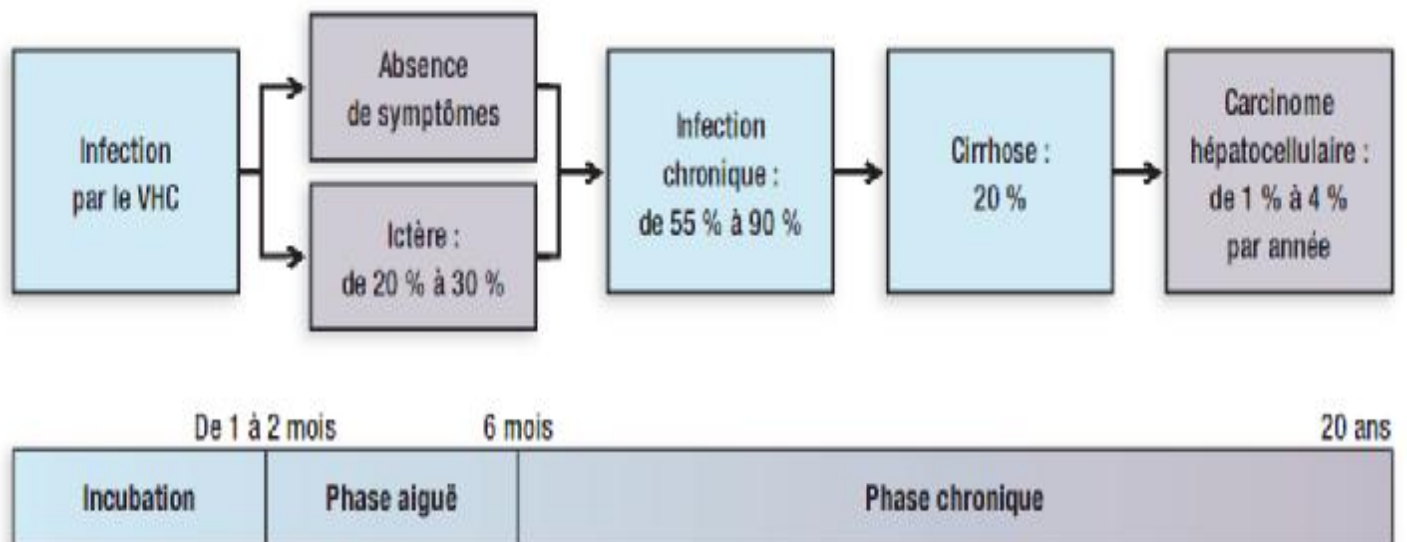


Figure 9 : Représentation schématique de l'évolution naturelle de l'hépatite C [40].

a) L'infection aiguë [41].

La contamination par le VHC est suivie par l'apparition d'une hépatite aiguë après un délai d'incubation de 30 à 100 jours. Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition de l'ARN viral. Celui-ci est détectable dans le sérum une à trois semaines après la contamination. En revanche, l'augmentation des transaminases sériques survient au-delà du 15^{ème} jour et elles sont souvent supérieures à 10 fois la normale. Les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination. Cette séroconversion est l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë qui est souvent fortuit et parfois fait à un stade tardif de la maladie. L'infection aiguë par le VHC est cliniquement inapparente

dans la plupart des cas, seuls 10% des patients présentent des symptômes cliniques 2 à 12 semaines après la contamination. La forme symptomatique se caractérise par un ictère, une asthénie, des nausées, des vomissements, des myalgies, de la fièvre et des douleurs de l'hypocondre droit. La guérison de l'infection aiguë est définie par la disparition spontanée de détection de l'ARN du VHC, il devient indétectable dans un délai médian de 19 mois et le demeure ultérieurement. Néanmoins, dans 80 % des cas le patient ne guérit pas spontanément et l'hépatite devient chronique.

b) L'infection chronique [42, 43]

L'infection chronique est définie par la persistance de l'ARN du VHC détectable dans le sérum pendant plus de 6 mois après le début de la contamination. Les mutations apparues lors de la réplication du virus lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire. Suite à l'agression virale, il se développe une réaction inflammatoire chronique, on parle d'hépatite chronique active. Ce passage à la chronicité semble dépendre de plusieurs facteurs, il est plus élevé chez les patients âgés, les hommes, les sujets de race noire et les sujets ayant un déficit immunitaire. En cas de passage à la chronicité, les transaminases peuvent se normaliser ou rester discrètement ou modérément élevées, cependant, l'ARN viral reste détectable malgré une négativation transitoire dans certains cas. On peut distinguer trois formes d'hépatite chronique C : l'hépatite chronique avec transaminases normales, l'hépatite chronique minime et l'hépatite chronique modérée ou sévère.

c) Hépatite chronique à transaminases normales [42, 43]

Environ 25% des patients porteurs chronique du VHC ont des transaminases normales de manière persistante malgré la présence d'ARN viral

déTECTABLE par PCR dans le sérum. Ces sujets n'ont habituellement aucun symptôme mais 80% des sujets ont des lésions histologiques d'hépatite chronique et seulement 20% ont un foie normal. Chez ces patients, le pronostic paraît favorable, mais l'évolution à long terme est mal connue et une surveillance des transaminases deux fois par an est recommandée.

d) Hépatite chronique C minime [42, 43]

Dans ce groupe de patients, l'ARN viral est détectable dans le sérum par PCR et les transaminases sont très modérément élevées. C'est la biopsie hépatique qui permet de définir le caractère minime de l'hépatite chronique. En effet, dans ce groupe de patients, elle montre des lésions d'activités et de fibroses minimales. Avec le score Métavir, le score de fibrose est F0 ou F1 et le score d'activité A0 ou A1. L'hépatite chronique C minime est la forme la plus fréquente chez les malades jeunes, et en particulier chez les femmes. Les patients de ce groupe sont généralement asymptomatiques mais la fatigue reste le symptôme le plus fréquent. L'hépatite chronique C minime semble évoluer très lentement et le risque de développement d'une cirrhose est très faible à court et moyen terme.

La prévalence des hépatites chroniques minimales a été estimée lors d'une étude italienne à environ 10% [44]. 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.

e) Hépatite chronique modérée ou sévère [42, 43]

Le groupe de patients atteints d'une hépatite chronique modérée ou sévère représente environ 50% des patients atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases élevées. Comme pour l'hépatite chronique C minime, c'est la biopsie hépatique qui permet de définir la sévérité de l'infection. Les patients avec

un score de fibrose F2, F3 ou F4 et/ou un score d'activité A2 ou A3 avec le score Métavir, appartiennent à ce groupe. Bien que la maladie hépatique soit plus sévère, les patients sont là encore généralement asymptomatiques. Outre la fatigue, des douleurs articulaires et musculaires sont souvent évoquées ainsi que de la dépression et de l'anxiété. Cette forme d'hépatite chronique C est plus fréquente et progresse plus vite chez les patients âgées, chez les hommes et chez les patients ayant un cofacteur tel que l'alcool ou un déficit immunitaire. La sévérité de la maladie peut être évaluée par l'augmentation de la γ -glutamyl-transpeptidase, de la ferritine ou des immunoglobulines et par une thrombopénie. Chez les patients atteints d'hépatite C chronique modérée ou sévère, le risque d'évolution vers la cirrhose, à court et à long terme, est élevé et justifie l'indication d'un traitement. Les patients infectés de manière chronique par le VHC sont exposés à deux complications majeures : la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

f) La cirrhose [15]

Pour réagir contre l'agression virale, le foie met en place un mécanisme de défense, C'est un processus dynamique, réactionnel et précoce, caractérisé par la synthèse de molécules constitutives de la matrice extracellulaire (la fibrogenèse). Au début, la fibrogenèse est un processus physiologique bénéfique pour l'organisme puisqu'elle fait partie intégrante de la cicatrisation et perdure tant que le virus est présent dans le foie. Or, elle s'accompagne du remodelage de la matrice extracellulaire existante, ce qui aboutit à la destruction de la matrice extracellulaire normale et à son remplacement par une matrice extracellulaire pathologique. Ainsi, lors d'infection chronique, la fibrogenèse se prolonge et devient pathologique. La fibrose est la conséquence de ce processus. Elle se

caractérise par un dépôt anarchique et en excès de matrice extracellulaire qui perturbe l'architecture du tissu hépatique. L'extension de cette fibrose va entraver le bon fonctionnement du foie notamment en perturbant les échanges entre les cellules et le sang ainsi que les connexions vasculaires. Plusieurs facteurs influencent le mode de progression de la fibrose hépatique notamment l'âge du patient, son sexe, sa consommation d'alcool, son système immunitaire, sa stéatose et certains facteurs génétiques. La vitesse de progression de la fibrose est beaucoup plus rapide en cas de contamination après 40 ans, chez les hommes, et en cas de stéatose, d'immunodépression ou de consommation d'alcool supérieure à 50g par jour. Enfin, certains polymorphismes génétiques sont associés à l'évolution de la maladie. Après plusieurs années d'évolution, cette fibrose hépatique aboutit à un stade ultime : la cirrhose, dont la définition est histologique. C'est une affection irréversible et diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle, évolutive ou non, qui désorganise l'architecture lobaire normale et aboutit à la formation de nodule. Elle est définie par un score Métavir ou de F4. Le diagnostic est fait sur la biopsie hépatique, on retrouve des bandes de tissu fibreux qui isolent des nodules hépatocytaires de régénération. La sévérité de la cirrhose est évaluée grâce à la classification de Child -Pugh. On estime qu'environ 20% des patients présentant une hépatite C chronique développeront une cirrhose en 20 ans. Une cirrhose compensée peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. L'examen clinique, les tests biologiques et l'échographie hépatique peuvent être normaux mais parfois on retrouve une hépatomégalie, des signes d'hypertension portale ou des symptômes cutanés d'insuffisance hépatocellulaire. La mortalité due à l'hépatite C est surtout liée aux complications qui surviennent à ce stade, et qui

définissent la décompensation de la cirrhose. Il s'agit de l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique, l'association des deux qui aboutit à la décompensation ascitique, et le carcinome hépatocellulaire. Les signes cliniques de cette décompensation sont une ascite, un ictère, une encéphalopathie hépatique ou une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes.

g) Le carcinome hépatocellulaire

Le CHC est une complication tardive de l'hépatite C chronique survenant chez 1 à 4% des patients. Elle est associée majoritairement à une fibrose importante [45]. Parmi les 500 000 nouveaux cas de CHC par an dans le monde, plus de 20 % sont dus au VHC [46]. Il représente le 5^{ème} cancer le plus fréquent avec 1,3 millions de nouveaux cas chaque année [47]. Il est le plus souvent sous forme multifocal, nodulaire ou infiltrant. Cette incidence élevée justifie un dépistage systématique par une échographie hépatique et un dosage de l'Alphafœtoprotéine tous les 6 mois. Le pronostic quoique très variable est globalement mauvais. Son pronostic spontané demeure péjoratif car la plupart des sujets ne sont pas traités (accès aux soins dans les pays émergents) ou ne sont pas traitables (insuffisance hépatique limitant les thérapies). Néanmoins, traités à une phase précoce, des survies prolongées peuvent être obtenues. La meilleure prévention de ce cancer est le traitement précoce du VHC.

h) Manifestations extra-hépatiques [48].

Le VHC est un virus hépatotrope, mais il a également un tropisme pour d'autres cellules de l'organisme comme les lymphocytes B et T et les cellules de la lignée monocyttaire causant ainsi de nombreuses manifestations extra-hépatiques principalement d'origine immunologique.

La production d'une cryoglobulinémie mixte est la manifestation extra-hépatique la plus clairement liée au VHC. Les CM sont des complexes immuns circulants composés d'immunoglobulines, de protéines virales et de lipoprotéines qui précipitent au froid et se resolubilisent au réchauffement. Selon la classification de Brouet, il existe trois types de cryoglobulines, mais seules les cryoglobulines de type II (composées d'immunoglobulines monoclonales de type IgM kappa et d'immunoglobulines polyclonales) et III (composées d'immunoglobulines polyclonales) sont associées à l'infection par le VHC. Bien qu'une cryoglobulinémie soit détectable chez 36 à 55 % des patients ayant une hépatite chronique C, elle est le plus souvent asymptomatique. Cependant les cryoglobulinémies mixtes peuvent entraîner chez environ 20 % des patients des vascularites des petits vaisseaux notamment de la peau, des reins ou des nerfs périphériques se traduisant respectivement par un purpura des membres inférieurs, une glomérulonéphrite membranoproliférative ou des troubles de la sensibilité dans les mains ou les pieds.

La prise en charge thérapeutique des vascularites cryoglobulinémiques repose sur un traitement antiviral efficace parfois associé à un anti-CD20 (Rituximab).

D'autres atteintes extra-hépatiques cliniques et biologiques liées avec certitude au VHC ont été mises en évidence, il s'agit de l'asthénie, des arthralgies ou myalgies, des syndromes secs provoquant une xérophtalmie et une xérostomie, des maladies lymphoprolifératives telles que le lymphome non hodgkinien de bas grade de malignité, le prurit, le diabète non insulino-dépendant, les porphyries cutanées tardives, les vascularites systémiques de type périarthrite noueuse, la production d'auto-anticorps, les thrombopénies auto-immunes, etc.

En revanche, d'autres manifestations extra-hépatiques comme la leucoencéphalopathie multifocale progressive, l'ulcère cornéen de Mooren, la fibrose pulmonaire, l'érythème noueux ou la polyradiculonévrite chronique ont été rapportées, mais le lien de cause à effet avec le VHC n'a pas été prouvé.

Enfin, certaines manifestations extra-hépatiques comme la sarcoïdose, le lichen, le psoriasis, les vascularites cutanée ou la Dysthyroidie, peuvent être induites par l'interféron [48].

Tableau 3: manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C, avec leur prévalence au sein d'une population infectés [48].

<p>1. Atteint extra hépatiques liées au VHC :</p> <ul style="list-style-type: none">• Cryoglobulinémie mixtes (36-55%)• Neuropathie périphériques (9-45%)• Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives (4-6%)• Fatigue (35-67%)• Arthralgies – myalgies (23-35%)• Syndrome secs (9-67%)• Production d'auto-anticorps : antinucléaires (17-41%), anti-cardiolipine (3-44%), anti-muscle lisse (9-40%), anti thyroglobuline (8-13%), anti-LKM1(3-6%)• Vascularites systémiques de type périartérite noueuse (1-2%)• Lymphoprolifération malignes (0-39%)• Prurit (15-20)• Thrombopénies auto-immunes (10%)• Porphyries cutanées tardives (1-5%)• Diabète sucré (14-33%)
<p>2. Atteintes extra-hépatiques dont l'association au VHC parait fortuite</p> <ul style="list-style-type: none">• Leucoencéphalite multifocale progressive• Ulcère cornéen de Mooren• Polyradiculonévrite chronique• Erythème noueux• Fibrose pulmonaire
<p>3. Atteintes extra-hépatiques induites par l'interféron</p> <ul style="list-style-type: none">• Sarcoïdose• Lichen• Vascularites cutanée• Dysthyroidie• Thrombopénie auto-immune

5- Diagnostic, bilan et suivi de l'infection virale C

Depuis 1989 (1), la date de la découverte du virus de l'hépatite C (VHC), les méthodes de diagnostic ont nettement progressé au cours du temps.

a) Enquête Clinique [47,48].

L'interrogatoire du sujet doit porter sur les 2 facteurs de risque potentiellement à l'origine d'une infection virale C, antécédent de transfusion sanguine avant 1994 et/ou antécédent actuel ou passé de toxicomanie intraveineuse voire nasale. L'antécédent de transfusion sanguine peut être méconnu par le sujet, il convient de demander une sérologie virale C en cas d'antécédent d'actes médicaux ou chirurgicaux lourds et/ou de séjour en réanimation avant 1994. Le dépistage de l'hépatite C doit également être demandé aux patients hémodialysés, aux enfants nés de mère ayant une sérologie de l'hépatite C positive, au(x) partenaire(s) sexuels des personnes atteintes par le virus C, aux patients ayant une augmentation même modérée des transaminases (ALAT ou SGPT), aux patients porteurs du VIH et/ou du virus de l'hépatite B.

On peut proposer un test de dépistage aux personnes ayant été incarcérées ou incarcérées (partage d'objets coupants, tatouages non professionnels, injections de stupéfiants). Un dépistage viral C sera envisagé au cas par cas chez les personnes ayant eu des actes avec effractions cutanées sans utilisation de matériel à usage unique ou personnel (piercing, tatouages, acupuncture, mésothérapie...) ou des personnes ayant eu des soins dans des pays à forte prévalence du virus C (Asie, Moyen Orient, Afrique, Amérique du Sud).

Le diagnostic de l'hépatite C est rarement fait au cours de la phase aiguë de la maladie parce qu'il est le plus souvent asymptomatique.

Les signes sont, par ailleurs très souvent non spécifiques (ictère, asthénie, arthralgies, pruritetc.)

b) Diagnostic biologique_[48,50].

Le diagnostic de l'hépatite C repose sur deux types de tests sanguins : des tests dits indirects qui mettent en évidence les anticorps spécifiques dirigés contre le virus C et des tests directs qui mettent en évidence des constituants de la particule virale C.

i. Les tests sanguins indirects

✓ test de dépistage :

Il s'agit des tests ELISA de troisième génération, Ces tests permettent la détection d'anticorps dirigés contre un mélange de peptides synthétiques ou de protéines recombinantes correspondant aux protéines du VHC : capsid, NS3, NS4 et NS5, dont la spécificité est de l'ordre de 99% et la sensibilité chez des patients porteurs du virus C, en moyenne de 98% [49]. A la différence des tests de première et de deuxième génération qui ne sont plus commercialisés en France, la sensibilité des tests de troisième génération semble satisfaisante chez les hémodialysés et les sujets infectés par le VIH en dehors d'immunodépression. Le test peut être faussement négatif en cas d'immunodépression sévère ou d'hépatite aiguë C (délai d'apparition des anticorps). Un résultat en test ELISA avec un ratio supérieur à 2 ou un titre élevé est souvent positif ou indéterminé en test de validation RIBA. Un résultat de sérologie virale C positif ou douteux oblige réglementairement à réaliser un deuxième test sérologique (en général un test ELISA) sur un deuxième prélèvement sanguin [48].

Un test de dépistage rapide du VHC (TROD) est possible, C'est un test immunochromatographique utilisant comme matrice biologique la salive, le liquide

cravulaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres) ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt est développé. Il permet la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques sur carte ou bandelettes. Du fait de sa facilité d'utilisation et de l'absence de besoin d'équipement spécifique, il pourrait être utilisé directement dans les cabinets médicaux, les structures de prévention, les structures associatives. A terme, ce test pourrait être utilisé pour dépister massivement la population dans les pays industrialisés ou encore utilisé comme alternative au diagnostic dans les pays en voie de développement ne disposant pas d'appareillages de biologie moléculaire performants. Mais il reste encore à évaluer ses performances analytiques, ses avantages et ses limites [50].

En cas d'hépatite C aiguë, le délai moyen de séroconversion est environ de 2 à 3 mois après le contage, soit 2 à 3 semaines après le pic de transaminases. Durant cette période, seuls la PCR qualitative ou l'antigénémie du VHC permettront d'établir le diagnostic d'hépatite aiguë C. En cas de guérison virale C spontanée, les anticorps dirigés contre le VHC soit disparaissent au cours du temps soit persistent pendant une durée indéfinie. Dans ce dernier cas la sérologie virale C reste positive mais la recherche du virus C par PCR qualitative est négative (sérologie virale C séquellaire) [50].

▼ test de validation :

Ces tests permettent de préciser le profil des anticorps anti-VHC dirigés contre différents antigènes du VHC par une technique d'immunoblot. Les tests RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) sont actuellement de troisième génération et testent 4 protéines (en général protéine de capside ou du core et 3 protéines non structurales). Ces tests ont une meilleure spécificité que les tests ELISA. En pratique,

un test RIBA sera demandé en cas de test de dépistage ELISA douteux. Cependant, dans ce cas il sera souvent nécessaire de rechercher l'ARN viral C par PCR qualitative [49].

ii. Les tests sanguins directs

Les techniques classiques de détection et quantification de l'ARN viral comme les méthodes d'amplification de la cible par PCR ou les méthodes d'amplification du signal par ADN branché sont actuellement remplacées par les techniques de PCR « en temps réel ».

✓ détection qualitative de l'ARN du VHC : [50].

La technique la plus employée est la PCR avec amplification de la région 5' non codante. Ce test est plus sensible que le test quantitatif (environ 10 fois). Le seuil est de l'ordre de 100 copies de génome par mL soit environ 50 UI/ml. Les inconvénients de cette méthode sont la possibilité de faux positifs due à une contamination soit de l'échantillon soit lors de la réalisation du test ou de faux négatifs (présence d'inhibiteurs de PCR) qui imposent un contrôle interne pour chaque échantillon analysé. Un test positif confirme l'existence d'une infection virale C.

Ces techniques sont en effet plus sensibles que celles de PCR classique avec un seuil inférieur de détection de l'ordre de 10 à 15 unités internationales (UI)/mL. De plus, elles offrent un intervalle de quantification linéaire étendu permettant de couvrir l'essentiel des charges virales observées en clinique et peuvent être entièrement automatisées réduisant ainsi considérablement le temps d'analyse.

Aujourd'hui, plusieurs trousse de PCR « en temps réel » sont commercialisées : Cobas Ampliprep-Cobas Taqman HCV ,CAP-CTM, Roche

Diagnostics et Abbott Real-time HCV Assay, Abbott diagnostic. Les performances de ces trousse sont variables. Une seconde génération de trousse de PCR « en temps réel » est actuellement en développement : CAP-CTM, Mastermix 1 (MMx1) et 2 (MMx2). Ces nouvelles trousse permettent une meilleure détection et quantification de l'ARN du VHC[51].

▼ détection de l'antigène de capsid du VHC [50] :

Il s'agit d'un nouveau test ELISA qui permet une quantification de l'antigénémie du VHC. Ce test est simple, peu coûteux, rapide (5 heures). L'antigénémie est très bien corrélée à la virémie du VHC, quelque soit le génotype mais a un seuil de détection plus élevé (8 à 10 000 UI/mL). Un test positif permet de confirmer la présence du virus C. Par contre, un test négatif ne permet pas d'éliminer une hépatite C avec un faible niveau de virémie. La place de ce nouveau test dans le dépistage de masse est à préciser.

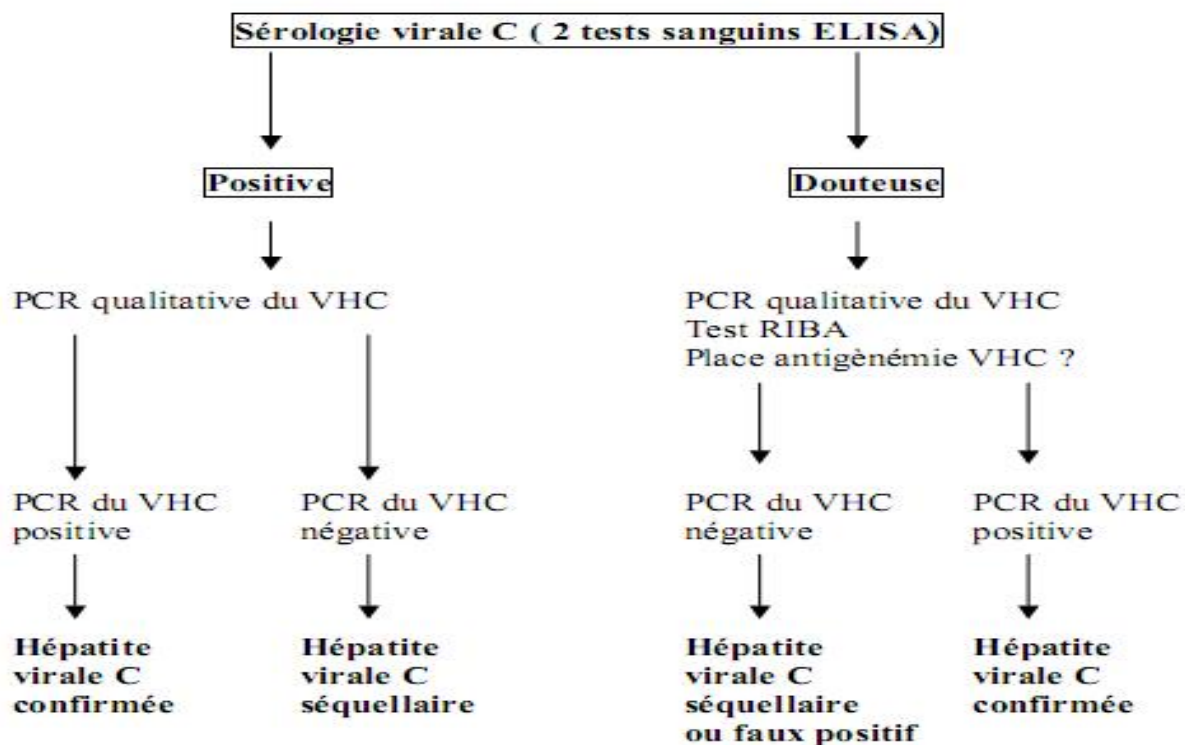


Figure 10 : stratégie diagnostique de l'hépatite virale C (HVC)

iii. Interprétation des résultats

ü Hépatite aiguë C

En cas de suspicion d'hépatite aiguë chez un malade, deux marqueurs d'infection par le VHC doivent être recherchés : les anticorps anti-VHC et l'ARN viral. Selon la présence ou l'absence de chaque marqueur, on distingue quatre profils d'interprétation :

- Si aucun des deux marqueurs n'est présent, le diagnostic d'une hépatite aiguë est improbable.
- Si les anticorps anti-VHC sont présents et que l'ARN viral est absent, le diagnostic d'une hépatite aiguë est peu probable, mais il faudra tout de même refaire une recherche de l'ARN viral ultérieurement, car il peut être indétectable de façon transitoire au cours de l'évolution d'une hépatite aiguë et réapparaître plus tard lorsque l'infection devient chronique.
- La présence de l'ARN viral en l'absence d'anticorps anti-VHC signe le diagnostic d'une hépatite aiguë, la détection d'une séroconversion survenant quelques jours à quelques semaines plus tard confirmera le diagnostic.
- Enfin, si les deux marqueurs sont présents simultanément, cela permet d'affirmer la présence du virus, mais il sera difficile de différencier une hépatite aiguë d'une exacerbation aiguë d'une hépatite chronique ou d'une hépatite aiguë d'autre origine chez un patient atteint d'hépatite chronique (figure11).

ü Hépatite chronique C

Le diagnostic d'hépatite chronique C repose sur la recherche des deux mêmes marqueurs. Ce diagnostic est fait avec certitude lorsque les deux marqueurs

sont présents chez un malade ayant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatopathie chronique (figure 11). Cependant, dans de rares cas, il est possible de ne pas détecter d'anticorps anti-VHC, cela peut s'observer notamment chez les malades présentant une immunodépression sévère ou les malades dialysés ou agammaglobulinémiques.

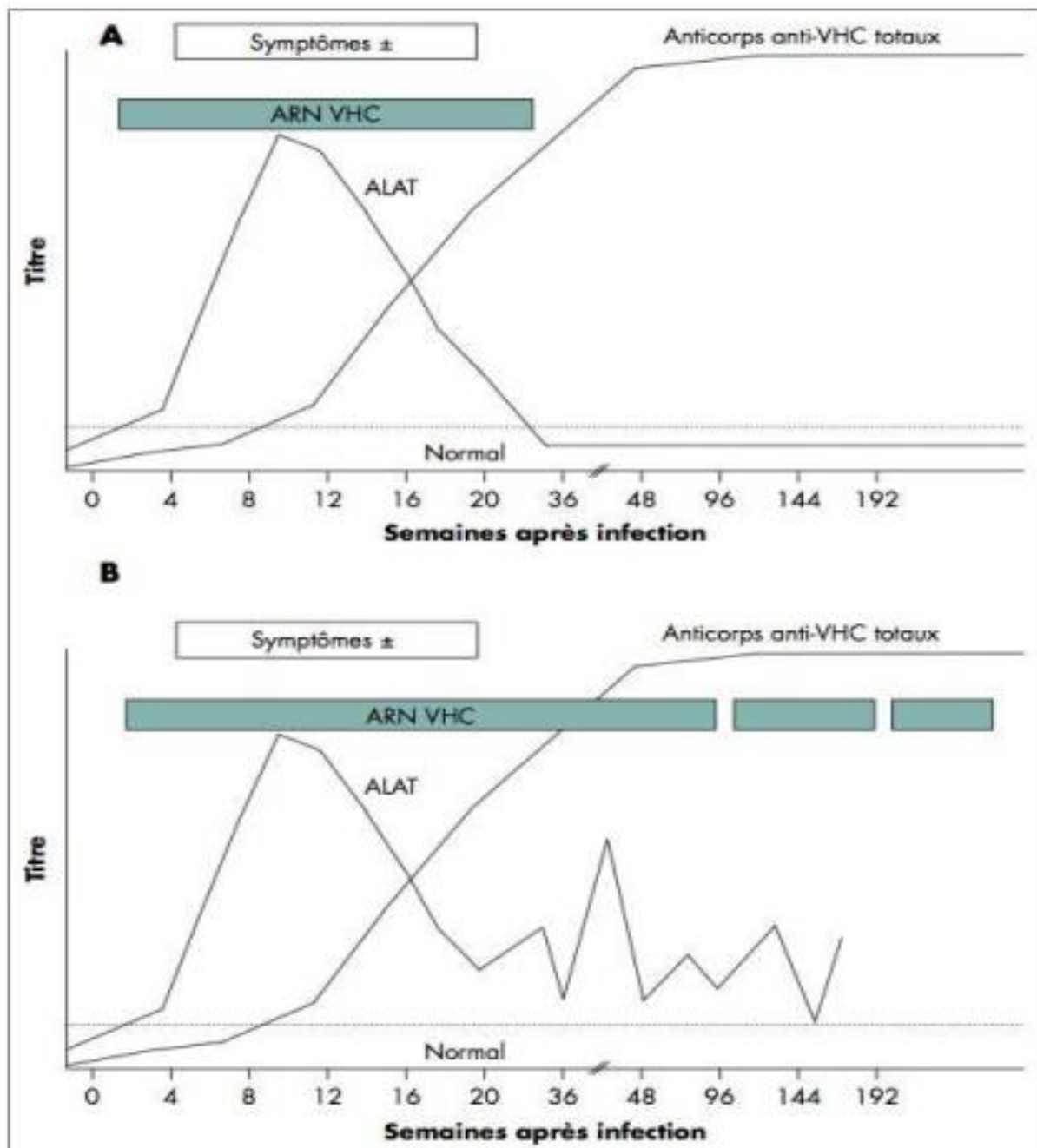


Figure 11 : Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par VHC :

A) infection aiguë C ; B) infection chronique C [52].

c) Bilan pré thérapeutique

Lorsque le diagnostic d'infection par le VHC est établi, d'autres examens sont requis pour préciser les caractéristiques de la maladie. Cela permet ensuite d'adapter la prise en charge médicale.

i. Typage du génome viral

la détermination du génotype doit être réalisée, car ce dernier influence la durée de traitement, la dose de ribavirine à administrer et le suivi de l'efficacité antivirale.

Une méthode de détermination indirecte peut être réalisée par sérotypage identifiant les anticorps dirigés contre les épitopes viraux spécifiques des différents types. En revanche, ce test ne différencie pas les sous-types. Ce test donne un résultat concordant avec les tests moléculaires dans plus de 95 % des cas. Il est souvent ininterprétable chez les patients VIH et il ne permet pas le sous typage [52].

Une méthode directe est réalisée par la biologie moléculaire par la mise en évidence de séquences spécifiques des principaux génotypes et sous-types de régions conservées (5'NC, NS5B). Le génome est dans un premier temps amplifié par RT-PCR, les séquences sont identifiées soit par hybridation inverse, permettant d'identifier plus de 95 % des virus, soit par séquençage direct des produits de PCR. Cependant, ces techniques qui reposent sur l'étude de la région 5'NC sont responsables d'erreurs de sous-typage de génotype dans environ 20 % des cas [50].

Actuellement, une nouvelle méthode (VERSANT HCV Genotype 2.0 (LiPa)) qui analyse à la fois la région 5'NC et la région de la capside par hybridation inverse a donné de très bons résultats de sous-typage avec plus que 4 % d'erreurs de sous-types. Cette deuxième génération de test Inno-LiPa permet une meilleure

discrimination des souches de génotype 1a et 1b, ainsi que des souches de génotype 6 par rapport à la première génération. Or il est désormais important de distinguer les patients infectés par un génotype 1a des patients infectés par un génotype 1b, car le pronostic n'est pas le même. [50]

ii. La charge virale. [50,51].

Elle correspond à la quantité de virus présent dans le sang d'une personne infectée par le VHC. Cependant, cette quantité n'a pas d'impact sur l'évolution de la maladie. La mesure de la charge virale sert uniquement lorsqu'un traitement anti-hépatite C est envisagé afin de disposer d'un point de comparaison. En la mesurant à nouveau pendant le traitement, il est ainsi possible de savoir si le traitement est efficace (si la charge virale baisse de façon importante) ou non (si la charge virale baisse peu ou pas).

Classiquement, la mesure de la charge virale se fait en début de traitement permettant de définir la charge virale initiale ou pré-thérapeutique, puis à la 4^{ème}, 12^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement pour les patients infectés par un génotype 2 ou 3, plus une mesure supplémentaire à la 48^{ème} semaine pour les patients infectés par un génotype 1, 4, 5 ou 6. Enfin, une mesure en fin de traitement, puis 24 semaines après l'arrêt de celui-ci seront faites pour attester ou non d'une réponse virologique soutenue [51].

La quantification de l'ARN du VHC dans le sang fait appel à des techniques spécifiques qui peuvent se classer en deux groupes : les techniques d'amplification de la cible et les techniques d'amplification du signal, ces deux tests sont actuellement commercialisés et largement utilisés pour la quantification de l'ARN du VHC quel que soit le génotype [50].

- techniques d'amplification de la cible : il s'agit d'une transcription inverse

- PCR quantitative non compétitive (Amplicor HCV Monitor) pour lequel il existe maintenant une version automatisée sur l'automate.
- la technique d'amplification du signal : on dispose maintenant de la 3e génération du test VERSANT HCV RNA 3.0 Assay (bDNA). Cobas Amplicor évitant là encore le risque de contamination croisée [51].

iii. L'évaluation de la fibrose :

L'infection par le VHC se traduit par une atteinte progressive du foie, ce que l'on appelle la fibrose, qui peut conduire à la cirrhose. Avant de débiter un traitement, il est nécessaire de connaître le degré de la fibrose et l'activité de l'hépatite. L'examen classique pour cela consiste à effectuer une ponction-biopsie hépatique, c'est-à-dire à prélever un fragment du foie pour l'examiner ensuite au microscope. Compte tenu du caractère invasif de cette intervention, différentes techniques ont été développées ces dernières années pour évaluer la fibrose à partir d'une prise de sang. Les résultats de cette évaluation se présentent sous la forme d'un score, appelé Métavir, qui comporte deux valeurs : A indique l'activité de l'hépatite et est graduée de 0 (aucune activité) à 3 (activité très importante), F représente le degré de la fibrose, allant de 0 (absence de lésion) à 4 (présence d'une cirrhose).

iv. Ponction Biopsie Hépatique : [53, 54, 55].

La ponction biopsie hépatique (PBH) a un intérêt diagnostique et thérapeutique. Elle nécessite le consentement éclairé du patient et qu'il faut vérifier l'absence de contre indication à sa réalisation. Pour s'assurer qu'il n'y a pas de contre indication, on réalise une échographie à la recherche d'un angiome, d'une ascite que d'une étude de la coagulation (TP, plaquette, TCK...). Elle représente le

seul moyen d'évaluer précisément la lésion de foie : nécrose, inflammation et fibrose. Elle est donc indiquée lors de bilan initial et dans le suivi de la maladie.

Elle est réalisée par voie transpariétale intercostale. La morbidité de cet examen est de 0,3% et le taux de mortalité est de 0 à 0,03%. Pour les malades souffrant de troubles de l'hémostase, en dialyse, on la réalise en passant par la voie transjugulaire. Il faut un échantillon d'au moins 10 mm comportant au moins 6 espaces porte [55].

Selon la conférence de consensus de 2002, il n'est pas nécessaire de la proposer si la décision de traiter a été prise et qu'elle ne dépend pas du résultat histologique. Les indications générales sont donc :

- une infection par les génotypes 2 ou 3 en absence de comorbidité
- une femme enceinte
- cryoglobulinémie symptomatique
- une co-infection VHC/HIV quand il n'y a pas besoin du traitement anti HIV et que le traitement anti-HVC devient donc la priorité

De même il n'est pas nécessaire de la réaliser lorsque les signes cliniques, biologiques et échographiques rendant le diagnostic de cirrhose évident.

L'étude anatomopathologique des fragments de la PBF recherche

Les éléments histologiques suivants :

- La nécrose des hépatocytes.
- Les infiltrats inflammatoires dans les espaces portes et/ou dans les lobules hépatocytaires.
- L'importance de la fibrose et sa topographie (limitée aux espaces portes ou extensive dans les lobules hépatiques modifiant alors l'architecture du foie).

L'évaluation quantitative de ces éléments histologiques permet d'établir certains scores, développés ces dernières années, utilisés dans la classification de la fibrose, ils ont l'avantage de la rapidité et de la simplicité de la cotation, de la reproductibilité sensible inter- et intra observateurs et permettent ainsi de suivre l'évolution de l'hépatopathie, spontanée ou après traitement.

- Le score de Knodell prend en compte la nécrose péri portale (cotée de 0 à 10)
- Le score Métavir réunit les activités nécrotico-inflammatoires d'une part et la fibrose d'autre part (cotées respectivement de 0 à 3 et de 0 à 4 sous les signes A et F) :

§ A (activité) traduit l'activité de l'hépatite, donc sa rapidité d'évolution.

§ F (fibrose) caractérise les lésions fibreuses déjà existantes sur le foie.

Le score ou plutôt la classification de Métavir tend à remplacer le score de Knodell. Elle a été élaborée par un groupe d'anatomopathologistes français (groupe Métavir) afin d'éviter l'écueil des classifications antérieures.

Tableau 4: score de Métavir [55]

Activité nécrotico-inflammatoire : A			
	Nécrose intralobulaire		
	Absente ou minime	Modérée	Sévère
Nécrose périportale			
Absente	A0	A1	A2
Minime	A1	A1	A2
Modérée	A2	A2	A3
Sévère	A3	A3	A3
Absence d'activité nécrotico-inflammatoire			A0
Activité nécrotico-inflammatoire minime			A1
Activité nécrotico-inflammatoire modérée			A2
Activité nécrotico-inflammatoire sévère			A3
Fibrose : F			
Absence de fibrose portale et périportale			F0
Fibrose portale et périportale sans septums			F1
Fibrose portale et périportale avec de rares septums fibreux			F2
Fibrose portale et périportale avec de nombreux septums fibreux			F3
Cirrhose			F4

v. Les tests non invasifs

Il donne des résultats indirects sur le niveau de fibrose, ces examens ont l'avantage de n'être pas traumatisants et de pouvoir être répétés aussi souvent que nécessaire.

Ø Le Fibrotest [56].

C'est un index estimatif de fibrose hépatique établi d'après les valeurs de dosages de 5 paramètres, et en fonction de l'âge et du sexe du patient. Les marqueurs du Fibrotest sont les suivants : alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine-A1, bilirubine totale, g-glutamyl-transpeptidase. Ce score est établi à l'aide d'une formule mathématique brevetée combinant les

dosages précédemment. Pour la prédiction de fibrose significative (METAVIR \geq F2), la performance diagnostique est d'environ 80%.

Tableau 5: correspondance entre la valeur du score Fibrotest et le stade de fibrose[56].

Fibrotest	Estimation du stade de fibrose
0.75 – 1.00	F4
0.73 – 0.74	F3 – F4
0.59 – 0.72	F3
0.49 – 0.58	F2
0.32 – 0.48	F1 – F2
0.28 – 0.31	F1
0.22 – 0.27	F0 – F1
0.00 – 0.21	F0

Ø L'ActiTest [57].

Cet index utilise les 5 marqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des transaminases ALAT (SGPT). Et l'estimation est établie d'après les valeurs de dosages de ces 6 paramètres et en fonction de l'âge et du sexe.

L'ActiT est donne une estimation de l'intensité de l'inflammation, et de l'activité de destruction des cellules hépatique.

Tableau 6: correspondance entre la valeur de l'Actitest et l'activité nécrotico-inflammatoire [57].

Actitest	Estimation du grade d'activité
0.64 – 1.00	A3
0.61 – 0.63	A2 – A3
0.53 – 0.60	A2
0.37 – 0.52	A1 – A2
0.30 – 0.36	A1
0.18 – 0.29	A0 – A1
0.00 – 0.17	A0

Ø Le Fibroscan [57].

Le Fibroscan utilise le principe de l'élastométrie impulsionnelle et donc mesure l'élasticité des tissus. Le principe repose sur la création d'une petite vibration à la surface de la peau qui va se propager jusque dans le foie, Plus cette vibration se déplace rapidement, plus le foie est dur, plus la fibrose est importante.

Ses limitations sont l'ascite et la graisse thoracique, et il ne doit pas être réalisé chez les femmes enceintes. Il permet le diagnostic de la fibrose significative au cours de l'hépatite C avec une bonne performance diagnostique.

Ø Le FibroMètre [58].

Le FibroMètre est un score non invasif de fibrose basé sur la mesure de neuf marqueurs sanguins : alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique,

numération plaquettaire, taux de prothrombine, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, urée, bilirubine totale et gamma-glutamyl-transpeptidase, avec un ajustement sur l'âge et le sexe (HAS, 2008).

Le FibroMètre est adapté à chaque étiologie et précise, en plus du score de fibrose, le pourcentage de fibrose dans le foie, appelé aire de fibrose. Il existe un FibroMètre spécifique pour les hépatopathies d'origine virale, alcoolique et métabolique (stéatose). Ce test génère un score de fibrose avec une équivalence en stade Métavir F.

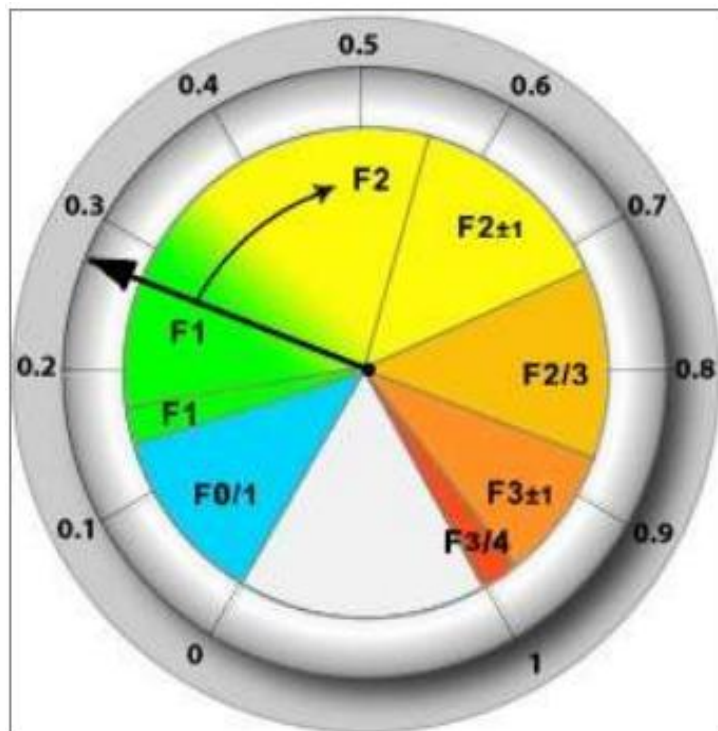


Figure 12 : équivalence de fibrose en stade de Métavir F généré par FibroMètre [58].

vi. Le bilan hépatique. [53,54].

Ce bilan repose sur différents examens sanguins qui permettent d'évaluer l'état du foie.

-Les transaminases (ALAT et ASAT). Ces enzymes ont tendance à augmenter en présence de lésions hépatiques. Cette augmentation n'est toutefois pas systématique. Ainsi, 25 % environ des personnes atteintes d'hépatite C chronique ont des ALAT normales. L'hypertransaminasémie survient dès la période pré ictérique, où elle est souvent maximale, L'importance de l'hypertransaminasémie initiale n'a aucune valeur pronostique.

-Les phosphatases alcalines (PAL) : Il s'agit d'enzymes qui sont excrétés par la bile produite par le foie. Leur mesure est donc un indicateur de la fonction d'élimination assurée par le foie. Leur niveau peut être normal à élevé (jusqu'à trois fois la valeur normale) au cours d'une hépatite C chronique.

- Les gamma glutamyl transférases (gamma GT) : Le taux de ces enzymes augmente en cas de maladie du foie. Cet examen complète la mesure des PAL pour évaluer les capacités d'élimination du foie.

-La bilirubine : La concentration de ce pigment jaune orangée, présent dans la bile et issu de la dégradation naturelle de l'hémoglobine, augmente au cours des maladies du foie. Elle varie évidemment en fonction de l'ictère, mais ne dépasse que rarement 200 mol/L et porte essentiellement sur la fraction conjuguée. Elle reste élevée dans les formes choléstatiques

-Le taux de prothrombine (TP) ou temps de Quick : La prothrombine est une protéine sanguine intervenant dans la coagulation. Sa mesure est une indication de la capacité du foie à produire certains facteurs impliqués dans la coagulation. Chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique, le taux de TP est discrètement perturbé dans les formes communes. Dans les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave, des taux inférieurs à 10 % sont habituels.

-L'Albumine : Est normale ou légèrement abaissée.

-Les Gammaglobulines : Ou les IgG et IgM sont normales ou peu augmentées

vii. Les autres examens [54].

Différents examens complémentaires peuvent être prescrits afin de rechercher d'autres maladies ou des complications de l'hépatite.

-La numération formule sanguine (NFS ou hémogramme). Il s'agit d'examen usuels qui renseignent sur l'état général. Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée, assez fréquemment le fer sérique est élevé : cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent.

-L'échographie doppler hépatique : Examen systématique, souvent normale ; retrouvant un parenchyme hépatique homogène souvent avec un épaississement indolore de la paroi vésiculaire, sans valeur pathologique. Il permet d'éliminer les diagnostics différentiels : Tumeur ou abcès intra hépatique, Obstacle biliaire extra hépatique, Syndrome de Budd-Chiari.

-la sérologie VIH et de l'hépatite B : pour savoir si l'un et/ou l'autre de ces deux infections ne sont pas associées à l'hépatite C chronique.

-Le dosage de la TSH et la recherche d'auto-anticorps antithyroperoxydase visent à vérifier le fonctionnement de la thyroïde.

-Un bilan lipidique pour évaluer les risques de maladies cardiovasculaires peut être également prescrit.

-la créatininémie et de la recherche de protéines dans les urines afin de contrôler le fonctionnement des reins.

Enfin, pour les femmes, un test de grossesse est effectué car les traitements anti-hépatite C présentent des risques pour le fœtus.

d) Les examens pendant le traitement [59].

Les différents examens prescrits pendant un traitement anti hépatite C visent, d'une part, à s'assurer de la bonne tolérance du traitement, d'autre part, à évaluer l'efficacité de celui-ci.

- Le premier mois : Tous les quinze jours, il est nécessaire d'effectuer une numération formule sanguine, afin de contrôler que le traitement n'induit pas d'effets indésirables hématologiques trop importants.

- Tous les mois suivants : Toujours pour surveiller la tolérance du traitement, il est nécessaire de réaliser une NFS mensuelle pendant la durée de la prise des médicaments anti-hépatite C. Parallèlement, un test de grossesse est effectué pour les femmes sous traitement. Un tel test est également conseillé pour les partenaires féminines des hommes traités.

- Tous les trois mois : En complément aux examens mensuels, trois autres mesures sont réalisées selon un rythme trimestriel. Il s'agit de la créatinine pour surveiller le fonctionnement des reins, du taux de TSH pour contrôler l'absence d'anomalie de la thyroïde. Enfin, comme un des médicaments fréquemment prescrits contre l'hépatite C est susceptible d'augmenter l'acide urique, celle-ci doit être également mesurée.

- L'évaluation de l'efficacité du traitement : Se fait par la mesure de la charge virale se fait en début de traitement permettant de définir la charge virale initiale ou pré-thérapeutique, puis à la 4ème, 12ème et la 24ème semaine de traitement pour les patients infectés par un génotype 2 ou 3, plus une mesure supplémentaire à la 48èmesemaine pour les patients infectés par un génotype 1, 4, 5 ou 6. Enfin, une mesure en fin de traitement, puis 24 semaines après l'arrêt de celui-ci seront faites pour attester ou non d'une réponse virologique soutenue [51].

III. prise en charge thérapeutique de l'infection par HVC

L'infection par le VHC a un impact important sur la morbi-mortalité des patients (fibrose hépatique, cirrhose, CHC). L'objectif du traitement est d'obtenir une éradication virale permettant la guérison de l'infection, et aussi de prévenir, de stabiliser, voire de faire régresser les lésions de fibrose hépatique. De plus, même si l'hépatite C chronique est généralement peu symptomatique, la fatigue chronique ainsi que les manifestations extra hépatiques peuvent être pesantes pour le patient. Un autre objectif du traitement est donc d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

1- historique de traitement

Le traitement de l'hépatite C chronique était initialement limité à l'interféron alpha en monothérapie mais moins de 20% des patients établissaient une réponse virologique durable. Jusqu'à 2002 (consensus 2002) ou il repose sur l'association de deux molécules : l'Interféron alpha pégylé (Pegasys® et ViraferonPeg®) et la Ribavirine (Copegus® et Rebetol®), ce qui a permis d'augmenter considérablement la réponse virologique soutenue

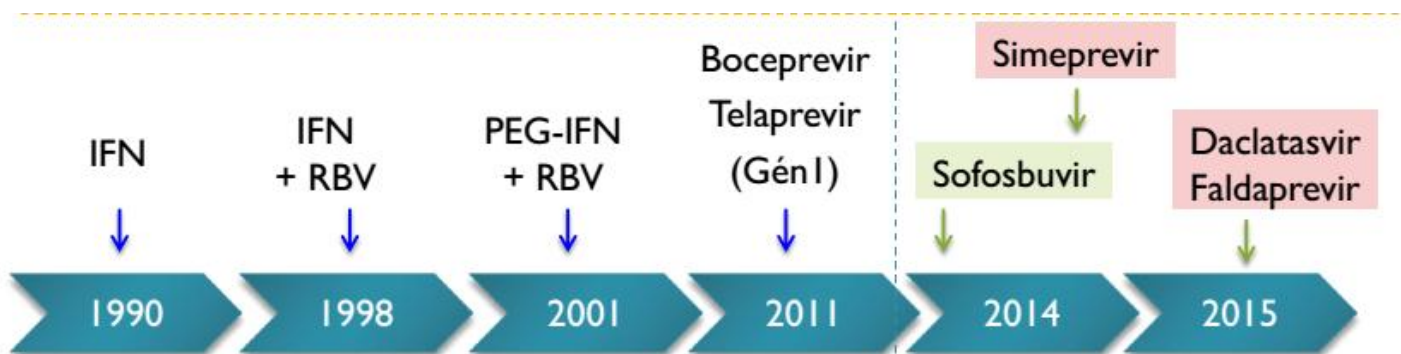


Figure 13: histoire de traitements de l'hépatite chronique virale C [60].

2- Traitements utilisés

a) Mécanisme d'action des molécules :

i. Mécanisme d'action et pharmacologie de l'interféron

L'interféron a été mis en évidence en 1957 par Isaacs et Lindenmann pour ses propriétés antivirales. Puis en 1986 Jay Hoofnagle a démontré l'efficacité de l'interféron alpha dans le traitement de l'hépatite chronique non-A non-B, avant même la découverte du VHC. Les interférons sont des glycoprotéines appartenant à la famille des cytokines endogènes secrétées en réponse à de nombreux stimuli, notamment les infections virales. On en distingue deux types : les interférons de type I, qui regroupent l'interféron α sécrété principalement par les leucocytes et l'interféron β sécrété par les fibroblastes ; et les interférons de type II qui regroupent l'interféron γ sécrété principalement par les lymphocytes T activés. Récemment un troisième groupe a été ajouté: les interférons de type III ou λ . Ils diffèrent par leurs caractéristiques physico-chimiques, structurales, antigéniques et par leur origine cellulaire. Chaque catégorie d'interféron peut comprendre plusieurs sous-types. Il a par exemple été mis en évidence au moins 20 sous-types au sein de la classe des interférons alpha [61, 62].

Les deux IFN α ayant l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le traitement de l'hépatite C chronique sont les IFN α 2a et α 2b. Ils diffèrent par la position de leur acide aminé en position 23. Afin d'améliorer leurs propriétés pharmacodynamiques, les interférons alpha standards sont désormais conjugués à un résidu chimiquement inerte de polyéthylène glycol (PEG). On obtient ainsi de l'interféron alpha pégylé. Cette pégylation permet de diminuer la clairance rénale de l'interféron et d'aboutir à une augmentation importante de sa demi-vie. La concentration plasmatique d'interféron est ainsi prolongée, permettant

l'administration du traitement en une injection par semaine. Les deux interférons alpha commercialisés sont le ViraferonPeg (IFN α -2b pégylé) et le Pegasys (IFN α -2a pégylé). Ils sont administrés une fois par semaine par voie sous-cutanée à la dose de 180 μ g pour l'IFN α -2a et de 1,5 μ g/kg pour l'IFN α -2b. Les différentes actions biologiques de l'interféron ainsi que leur induction sont sous la dépendance de mécanismes biochimiques et cellulaires complexes [63].

Dans l'hépatite C chronique, l'interféron alpha agit par différents mécanismes : une activité antivirale, immunomodulatrice, antifibrosante et antiproliférative.

ü Activité antivirale[63].

En effet, la fixation de l'interféron, sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules infectées par le VHC, déclenche une cascade de signalisation intracellulaire aboutissant à l'induction de différentes protéines effectrices comme la protéine kinase dépendante de l'ARN double brin (PKR), le système 2'5' oligoadénylate synthétase/RNase L et certaines formes de protéine Mx. L'activation de ces voies enzymatiques entraîne respectivement une inhibition de la synthèse protéique, une dégradation de la synthèse des acides nucléiques viraux et un blocage de la transcription des ARNm viraux au niveau nucléaire, diminuant ainsi la réplication virale.

ü Activité immunomodulatrice [63].

L'IFN α est un promoteur de l'immunité cellulaire Th1, il favorise la différenciation Th1 par rapport à la Th2, la réponse Th1 étant plus efficace pour combattre le VHC. L'IFN α est ainsi capable de moduler la sécrétion cytokinique des lymphocytes CD4, en stimulant en particulier les cytokines Th1 (IL2 (interleukine 2), IFN γ). L'IFN α stimule l'expression des antigènes HLA

(Human Leucocyte Antigen) de classe I en surface des cellules hépatiques infectées. Elles sont alors mieux reconnues par les lymphocytes T cytotoxiques, les cellules Natural Killer, les cellules dendritiques et les macrophages. De plus, l'IFN α pourrait avoir une activité antiinflammatoire propre par le biais de l'inhibition de la production périphérique d'IL -1, d'IL-8 et de TNF α et par la stimulation de la production d'IL-10.

ü Activité antiproliférative et antifibrosante [63].

L'IFN α a également une activité antiproliférative en prolongeant les étapes du cycle cellulaire des cellules tumorales. Il inhibe l'expression d'un certain nombre de gènes impliqués dans les mécanismes anormaux de prolifération cellulaire. D'autre part, l'IFN α pourrait diminuer le risque de développement d'un CHC du fait de son action anti-fibrosante pouvant amener une amélioration histologique, même chez les patients n'ayant pas d'effet antiviral. Cet effet antifibrosant pourrait être lié à une inhibition du TGF B.

ii. Mécanisme d'action et pharmacologie de la ribavirine [63, 64,65].

La ribavirine est un analogue nucléosidique, guanosine synthétique, ayant des propriétés antivirales . Dont le mécanisme d'action reste en partie non élucidé. Néanmoins, plusieurs hypothèses sur le mécanisme d'action in vivo de cette molécule sont avancées pour expliquer son activité anti-VHC[64]. :

- La ribavirine inhiberait l'inosine monophosphate deshydrogénase qui régule les stocks cellulaires de GTP et de dGTP (désoxyguanosine triphosphate) indispensable à la réplication virale, elle bloquerait également l'ARN polymérase virale, exerçant ainsi un effet d'inhibition sélective sur la réplication virale.

- elle a une action immunomodulatrice en favorisant la réponse T auxiliaire de type Th1 aux dépens de la réponse Th2.

- la ribavirine aurait également une action indirecte en induisant des mutations virales létales pour le VHC.
- des modifications du cycle cellulaire ont été mises en évidence avec des retards de progression vers la phase S.

La ribavirine est administrée par voie orale en deux prises quotidiennes à 12h d'intervalle. Sa biodisponibilité est de 45 à 65% augmentée par la prise d'un repas riche en graisses, afin d'obtenir des concentrations plasmatiques optimales il est donc recommandé de prendre la ribavirine pendant un repas, avec une Cmax obtenue 1 à 6 h après l'administration. Sa demi-vie d'élimination est de 70 h après l'administration d'une dose unique et en fin de traitement. Il existe deux spécialités commercialisées : le Rebetol (gélules à 200mg ou solution buvable dosée à 40mg/ml) qui s'administre en association avec l'IFN pégylé α -2b et le Copegus (comprimés pelliculés à 200 ou 400mg) qui s'administre avec l'IFN pégylé α -2a. La posologie de ribavirine dépend du génotype viral et du poids du patient, elle se situe entre 800 mg et 1200 mg/j. Sa biodisponibilité est très variable d'un patient à l'autre, rendant difficile l'ajustement posologique à une dose efficace et bien tolérée.. La ribavirine s'accumule progressivement dans le plasma jusqu'à atteindre un état d'équilibre à environ quatre semaines de traitement.

La RBV est métabolisée par deux voies, la phosphorylation réversible, uniquement dans les cellules nucléées, et par dégradation impliquant une déribosylation et une hydrolyse de la fonction amide pour donner un métabolite carboxyacide triazolé. Ses métabolites sont ensuite éliminés par voie rénale [65].

L'efficacité antivirale directe de la ribavirine sur le VHC reste modeste et transitoire chez les patients atteints d'hépatite chronique C traités par la ribavirine

en monothérapie. L'intérêt de son utilisation réside dans son association avec l'interféron dont elle potentialise l'effet antiviral [64].

b) Indications thérapeutiques [65,67].

Étant donné les effets indésirables potentiellement graves du traitement, une évaluation préliminaire de l'état du patient est primordiale. La décision de traiter dépendra du souhait de la personne atteinte, de son âge, de ses autres maladies, la consommation chronique d'alcool, l'usage de drogues, la co-infection VIH-VHC des chances de succès du traitement et des contre-indications.

Selon les recommandations de la conférence de consensus française de février 2002, le traitement s'adresse aux malades adultes atteints d'une infection chronique par le VHC authentifiée par la présence de l'ARN viral dans le sérum, un traitement par interféron pégylé et ribavirine sera proposé [66]:

- Aux patients atteints d'hépatite chronique modérée ou sévère (Métavir F2 ou F3) ;
- Aux patients ayant une cirrhose compensée (Métavir F4) ;
- Aux patients transplantés pour cirrhose ou CHC liés au VHC ;
- Aux patients rechuteurs ou non répondeurs après monothérapie par interféron

une simple surveillance, sans traitement, est recommandée aux patients atteints d'hépatite chronique minime correspondant à un score Métavir F0 ou F1 ou d'hépatite chronique associée à des transaminases normales, sauf s'ils existe des facteurs aggravants (obésité, consommation excessive d'alcool, co-infection VIH-VHC), ou s'ils présentent manifestations extra-hépatiques de type vascularites qui peuvent justifier un traitement afin de faire régresser les symptômes (HAS, 2002).

En revanche, le traitement antiviral est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée en raison de la toxicité élevée de l'interféron.

Le traitement de référence recommande par la HAS associe la ribavirine à l'interféron alfa pegylée (Peg-IFN), selon deux schémas thérapeutiques possibles:

- Pég-IFN a-2a (180 mg par semaine) + ribavirine (800 à 1200 mg/j selon le poids et le génotype) ;
- Peg-IFN a-2b (1,5 mg/kg par semaine) + ribavirine (800 à 1200 mg/j selon le poids).

La durée de traitement préconisée varie de 24 à 48 semaines selon le génotype et l'évolution de la charge virale :

- pour les infections liées à un génotype 1, si la diminution de l'ARN viral à la 12eme semaine de traitement est supérieure ou égale à 2 log, la durée de traitement recommandée est de 48 semaines (dans le cas contraire, l'arrêt du traitement peut être proposé en raison de la forte probabilité d'échec virologique) ;
- pour les infections liées aux génotypes 2 et 3, la durée de traitement est de 24 semaines ;
- pour les génotypes 4, 5 et 6, un traitement de 48 semaines peut être proposé, en fonction du rapport bénéfice/risque.

Il est précisé que cette bithérapie pegylée peut être proposée aux patients rechuteurs ou non-répondeurs à un premier traitement par interféron seul, mais qu'il n'existe pas de schéma validé pour la prise en charge des patients rechuteurs ou non-répondeurs à cette bithérapie. Cependant, il est admis en pratique courante que le retraitement des patients non-répondeurs

à une bithérapie pegylée doit être envisagé et discuté selon la cause de non-réponse au traitement.

En cas d'insuffisance thérapeutique, le retraitement doit être envisagé en prévenant les effets indésirables et en améliorant les facteurs de non-réponse (surpoids, consommation excessive d'alcool). En cas de résistance virologique, le degré de fibrose détermine l'indication d'un retraitement, voire d'un traitement de maintenance par interféron en monothérapie, en cas de nouvel échec.

Aujourd'hui, l'expérience acquise par les cliniciens, et surtout l'arrivée de nouvelles molécules, laissent envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques qui pourraient donner lieu très prochainement à la diffusion de nouvelles recommandations

c) Facteurs prédictifs de réponse au traitement [68, 69, 70].

Depuis 2002, de nombreux facteurs prédictifs de réponse au traitement ont été mis en évidence et plusieurs études récentes, qui n'ont pas encore fait l'objet de validation par des conférences de consensus, ont évalué la possibilité d'optimiser le traitement de référence en fonction de ces facteurs prédictifs de réponse au traitement.

i. Facteurs favorables [68,69].

ü Facteurs liés à l'individu :

- âge : jeune
- sexe : féminin
- Les données générales, le terrain psychologique, la motivation : date et mode de contamination, les souhaits du malade (après information complète sur les modalités, les effets secondaires et les résultats attendus du traitement)

- Données cliniques : asthénie et autre symptômes peu marqués

ü Facteur lié à la maladie : courte durée d'évolution

ü Facteurs histologiques :

- activité histologique faible
- absence de cirrhose
- absence de cholestase

ü Facteurs virémiques :

- génotypes 2 et 3
- charge virale faible avant traitement (taux sérique d'ARN inférieur à 1 million copies/ml)

ü Facteurs biologiques :

- taux en fer hépatique faible (coloration de Perls et quantification du fer sur la biopsie)
- ferritinémie normale
- transaminases normales

ii. Facteurs défavorables [68,70].

ü Facteurs individuels

- Toxicomanie et la consommation excessive d'alcool
- présence des troubles psychiatriques
- les contre indications aux différents traitements antiviraux : la grossesse, dépression sévère, cirrhose décompensée, insuffisance médullaire, maladie auto-immune, cardiopathie sévère...etc.

ü Facteurs virémique :

- génotype 1b: réponse prolongée de 5 à 7 % en monothérapie - et un peu plus en bithérapie -, probablement due à une organisation génomique de la région NS5A, codant pour la polymérase (20, 36, 70),- fréquence

élevée de mutation au cours du temps dans la région hypervariable HVR1 du génome viral ; elle serait associée à une mauvaise réponse.

- charge virale élevée avant traitement (taux sérique d'ARN supérieur à 5 millions copies/ml).
- rôle des quasi espèces : variant du VHC, dont le nombre augmente avec le taux de répllication du virus ; cette hétérogénéité du virus aurait un rôle dans la résistance au traitement par l'interféron.

Ü Facteurs biologiques :

- présence avant traitement d'IgM anti capsid de VHC (absence de réponse à long terme).
- production d'Ac anti-interféron,
- surcharge en fer (hépatosidérose, thalassémie), reflet d'une cytolysse hépatique.
- co-infection VIH-VHC.
- Troubles constitutionnels de l'hémostase.
- les personnes âgées, enfants, insuffisance rénale.

d) Tolérance au traitement

Le traitement par interféron pégylé et ribavirine engendre de nombreux effets indésirables, variables dans leur survenue et leur sévérité, conduisant à une diminution de posologie dans près d'un tiers des cas et à un arrêt du traitement près d'une fois sur dix, ce qui compromet les chances d'obtenir une éradication virale [71].

i. Effets indésirables induits par l'interféron: [71, 72, 73].

Parmi les effets secondaires de l'interféron on a :

Le syndrome pseudo grippal, il est présent dans plus de 50% des cas et regroupe plusieurs symptômes : de la fièvre, des frissons, des sueurs, des

céphalées, des arthralgies et des myalgies, Il est habituellement modéré et bien contrôlé par la prise de paracétamol.

L'asthénie, retrouvé dans près de 70% des cas, elle peut être très invalidante dans la vie quotidienne du patient et peut être majorée par d'autres effets indésirables comme l'anémie et l'insomnie.

Des manifestations hématologiques telles qu'une neutropénie ou une thrombopénie sont observées dans 30% des cas, elle représente la cause majeure de réduction de posologie d'interféron [71].

Les troubles psychiatriques et de neurotoxicité se manifestent principalement par une asthénie chronique, une insomnie (30% des cas), une altération de l'humeur, de la nervosité, de l'anxiété (10 à 20% de s cas), de l'irritabilité (20 à 30% des cas), des difficultés de concentration, une diminution de la libido, mais peuvent aussi parfois entraîner une dépression (16 à 31% des cas) avec idées suicidaires, des états psychotiques ou maniaques et des suicides [71].

Les lésions cutanés sont fréquentes mais restent modérées et bien tolérées, on observe des réactions au point d'injection à type de rougeur ou parfois d'inflammation, L'alopecie est une autre manifestation cutanée fréquente près de (30% des cas) mais reste légère et complètement réversible à l'arrêt du traitement. D'autres manifestations sont possibles comme xérose cutanée, sécheresse cutanée et muqueuse et prurit.

Les symptômes digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ou encore constipation, dans 20 à 30 % des cas.

Des Dysthyroidie peuvent apparaître sous traitement, il s'agit plus fréquemment d'une hypothyroidie et elles touchent surtout les femmes.

Des troubles cardiovasculaires à type de troubles du rythme cardiaque.

D'autres effets indésirables plus rares peuvent également s'observer à type de neuropathies, d'atteintes neurosensitives comme des lésions rétiniennes ou une perte brutale d'audition, d'atteintes auto-immunes, pneumopathies interstitielles ou encore syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale aiguë.

ii. Pour la ribavirine : [71,74].

La ribavirine peut entraîner :

L'atteinte hématologique est la toxicité principale de la ribavirine par l'induction rapide et fréquente d'une anémie hémolytique qui nécessite une surveillance régulière de l'hémogramme, imposant parfois la diminution de posologie, La prescription d'érythropoïétine est parfois nécessaire.

La ribavirine peut également entraîner l'hyperuricémie et aussi nombreuses manifestations cutanées : éruptions cutanées, prurit, sécheresse cutanée, alopecie, photosensibilisation.

Par ailleurs, les risques tératogènes de la Ribavirine nécessitent une contraception efficace durant le traitement, qui doit être poursuivie 4 mois chez la femme avec b-HCG mensuelles, et 7 mois chez l'homme après la fin du traitement.

D'autres manifestations sont possible tout comme l'interféron : l'insomnie, le prurit, l'anorexie, plus rarement une toux et/ou dyspnée, troubles digestifs, d'anorexie, d'atteintes psychiatriques, myalgies, arthralgies, vertiges, acouphènes...etc.

e) Autres mesures thérapeutiques [75].

i. 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. Une charge virale élevée, la survenue d'une hépatite symptomatique ou une forte immunosuppression seraient des facteurs d'évolution défavorable, justifiant l'inclusion des patients dans les protocoles thérapeutiques pour juguler cette réinfection.

ii. Accompagnement psychiatrique et psychologique

La prise en charge psychiatrique et psychologique aura pour objectif de dépister tout trouble psychiatrique, informer sur les principaux effets secondaires psychiques du traitement, aider le patient à repérer ceux qui doivent alerter (annonciateurs d'une décompensation dépressive en particulier), mais surtout avoir établi un premier contact dédramatisant la situation, il est préférable de traiter et de stabiliser le patient avant d'instaurer le traitement par interféron en cas de trouble psychiatrique avéré (psychose, trouble majeur de l'humeur).

iii. mesures d'accompagnement :

- ü Sevrage complet ou réduction maximale de la consommation d'alcool ;
- ü Perte de poids en cas d'obésité ; il réduit les chances de succès thérapeutique
- ü Equilibre du diabète ;
- ü Réduction voire arrêt du tabac,
- ü Vaccination contre l'hépatite B, en raison du risque de co-infection avec le VHC qui est un facteur pronostique péjoratif

IV. Nouvelles perspectives thérapeutiques pour l'hépatite C chronique

Malgré l'association d'interféron pégylé et Ribavirine, la moitié environ des patients porteurs du VHC sont non répondeurs au traitement ou présentent une récurrence à l'arrêt de la thérapie. La bithérapie entraîne par ailleurs des effets secondaires importants, altérant la qualité de vie des patients, et conduisant parfois à l'arrêt prématuré du traitement. Le développement de nouvelles molécules est donc nécessaire pour obtenir l'éradication du VHC chez une proportion plus élevée de patients. Quatre classes médicamenteuses sont actuellement en cours d'étude : les inhibiteurs spécifiques du VHC, les nouveaux interférons, les alternatives à la Ribavirine, les immunomodulateurs.

1 - les inhibiteurs spécifiques du VHC

ces molécules ciblent directement le VHC en inhibant une des étapes du cycle viral et en empêchant la production de particules virales par les hépatocytes infectés, contrairement au traitement standard qui vise à augmenter les réponses immunes à l'encontre du virus. Plusieurs cibles sont envisagées mais pour l'instant les plus prometteuses sont les inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC et les inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B AR N dépendante du VHC.

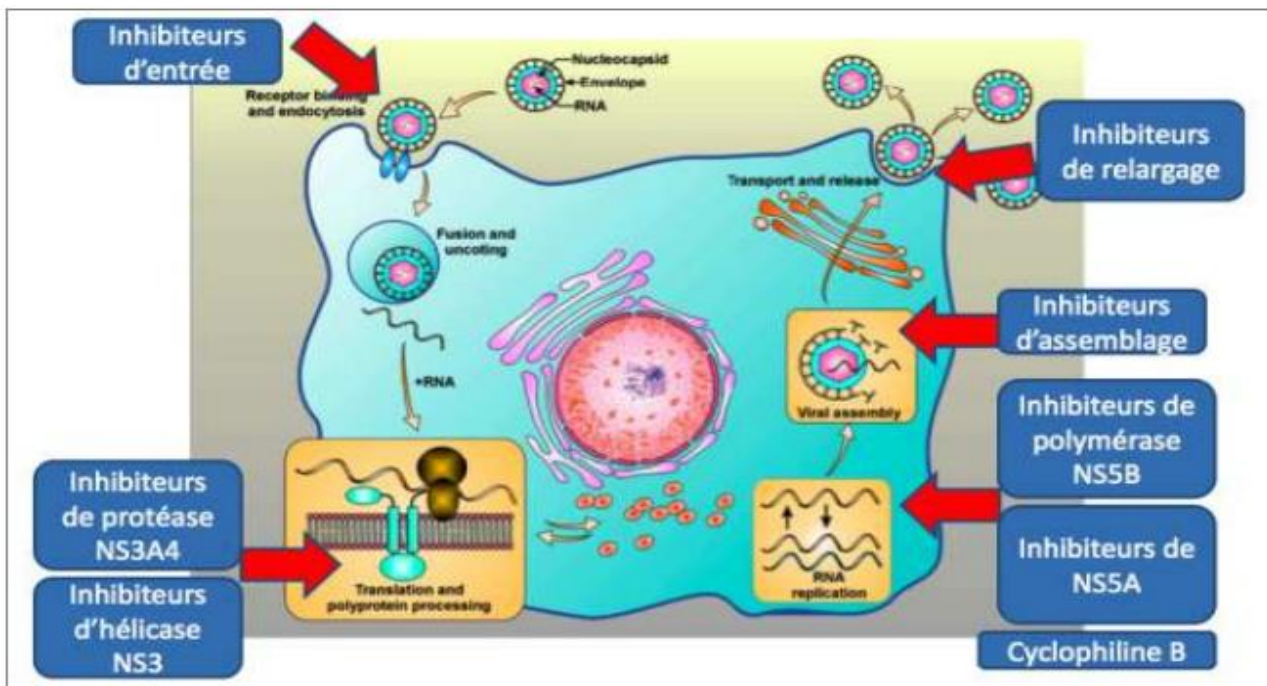


Figure 14: Les cibles potentielles des agents antiviraux directs [76]

Tableau 7: Nouveaux antiviraux contre l'hépatite C chronique [77].

Classe	Noms	Mécanisme d'action	Exemples
Inhibiteurs de la protéase	-previr	Inhibent la protéase virale C NS3-4A	Télaprévir (Incivo®), bocéprévir (Victrelis®), siméprévir (Olysio®) ¹ , paritaprévir (Viekirax®) ² , asunaprévir ³ , grazoprévir ³
Inhibiteurs de la protéine NS5A	-asvir	Inhibent NS5A, une protéine virale C impliquée dans la réplication et la production de particules virales	Daclatasvir (Daklinza®) ¹ , ombitasvir (Viekirax®) ² , lédipasvir (Harvoni®) ⁴ , elbasvir ³ , GS5816 ³
Inhibiteurs de la polymérase	-buvir	Inhibent la polymérase virale C	Sofosbuvir (Sovaldi®), dasabuvir (Exviera®), béclabuvir ³ , MK3682 ³

¹ Pas encore autorisé en Suisse. ² Viekirax® est composé de paritaprévir/ritonavir et ombitasvir.³ Pas encore autorisé (études cliniques de phase 3). ⁴ Harvoni® est composé de lédipasvir et sofosbuvir.

a) Les inhibiteurs de protéase NS3/4A Les recommandations d'utilisation [78, 79, 80].

le blocage de la protéase du VHC interrompt le cycle de réplication virale par absence de clivage de la polyprotéine. Les inhibiteurs de protéase de première génération, télaprévir et bocéprévir, ont ouvert la nouvelle voie des trithérapies dans la prise en charge du VHC. Ces deux molécules permettent d'obtenir des taux de RVS très proches même si Les schémas thérapeutiques sont en revanche différents.

L'adjonction de ces nouvelles molécules (bocéprévir et télaprévir) fait passer le taux de guérison à plus de 70 % chez les patients infectés par le génotype 1. Ces agents permettent également de réduire la durée du traitement chez les personnes présentant une fibrose modérée. Les résultats sont moins spectaculaires, mais tout aussi significatifs dans le cas des rechutes (75 % -85 % de guérison) ou même chez les patients qui ne répondent pas au traitement (partiels 50 %, nuls 30 %)[79,80].

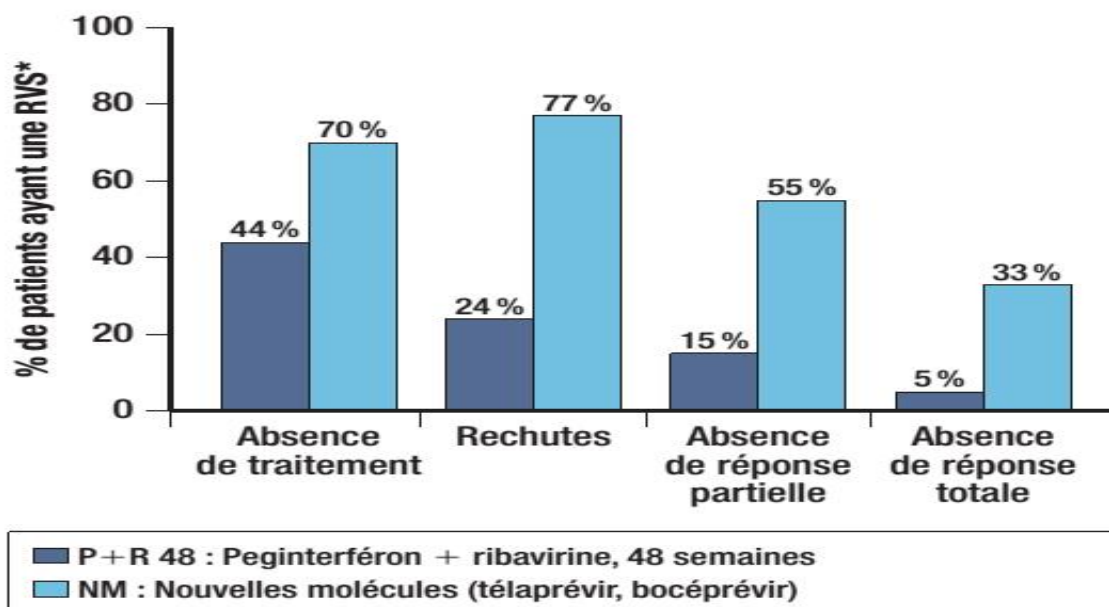
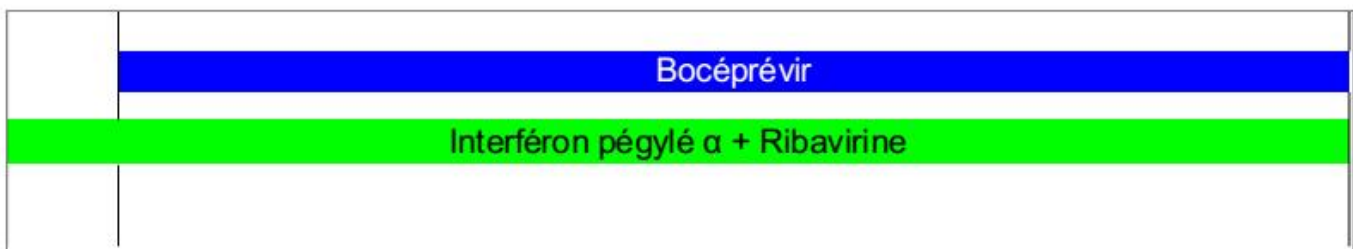


Figure 15: Taux de réponse virale soutenue au traitement chez les patients infectés par le VHC de génotype 1[79,80].

i. Le bocéprévir [81,83].

La posologie du bocéprévir est de 4 gélules de 200 mg 3 fois/j, administrées par voie orale, soit 12 gélules par jour à prendre pendant les repas, car l'administration sans nourriture peut être associée à une perte d'efficacité du médicament. Le bocéprévir est ajouté après 4 semaines de bithérapie par interféron pégylé α -2b et ribavirine, donc la trithérapie ne débute qu'à partir de la 5^{ème} semaine de traitement et sera poursuivie pendant 44 semaines, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.



J0 S4

S48

Figure 16: Schéma thérapeutique standard de la trithérapie par bocéprévir, interféron pégylé et ribavirine [81].

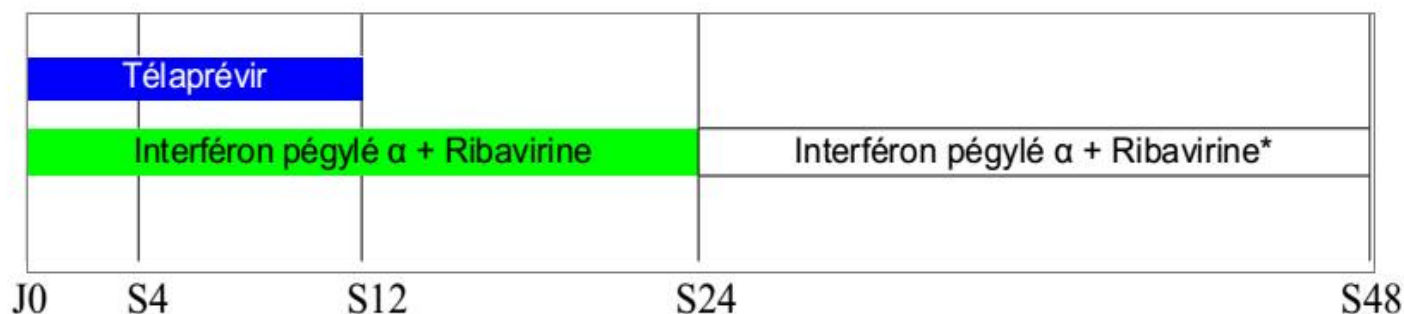
Cependant la durée du traitement peut être adaptée pour les patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement en fonction de la cinétique virale précoce. En effet, pour les patients naïfs de traitement présentant une réponse virologique rapide étendue définie par une PCR indétectable à la quatrième semaine de trithérapie (semaine 8) et maintenue jusqu'à la 24^{ème} semaine de traitement, le traitement peut être arrêté au bout de 28 semaines sans compromettre les chances de RVS. Dans les autres cas, la trithérapie est arrêtée à la fin de la 36^{ème} semaine de traitement, mais la bithérapie est maintenue jusqu'à S48 (tableau 10). Pour les patients cirrhotiques

(F4) ou non répondeurs, le schéma thérapeutique standard est maintenu. En revanche, si l'ARN du VHC est toujours détectable à la 12^{ème} semaine de traitement, il est recommandé d'arrêter les trois médicaments, car il y a un risque élevé de développement de résistance virale.

ii. Le télaprévir [81,83].

La posologie du télaprévir est de deux comprimés de 375 mg trois fois par jour, soit six comprimés par jour. L'administration se fait par voie orale et pendant les repas, car l'administration sans nourriture peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques pouvant réduire l'effet thérapeutique. Contrairement au bocéprévir, le télaprévir est administré en association avec l'interféron pégylé alpha et la ribavirine dès le premier jour de traitement et pendant une durée de 12 semaines, puis en fonction des antécédents thérapeutiques des patients et de la mesure des taux d'ARN du VHC aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines de traitement, la trithérapie sera suivie d'une bithérapie par interféron pégylé et ribavirine pendant une durée plus ou moins longue. En effet, les patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement pour lesquels l'ARN du VHC est indétectable aux semaines 4 et 12, recevront 12 semaines supplémentaires d'interféron pégylé alpha et de ribavirine seuls, soit une durée totale de traitement de 24 semaines. En revanche pour ceux ayant un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 4 ou à la semaine 12, ils recevront 36 semaines supplémentaires de traitement par bithérapie pégylée, soit une durée totale de 48 semaines de traitement (figure 17). Ce schéma thérapeutique de 48 semaines est également valable pour les patients naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement ayant une cirrhose, et pour les

patients non répondeurs à un précédent traitement, même si leurs taux d'ARN du VHC étaient indétectables aux semaines 4 ou 12 (figure 18).



*Si ARN du VHC détectable aux semaines 4 ou 12

Figure 17: Durée du traitement chez les patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement [81].

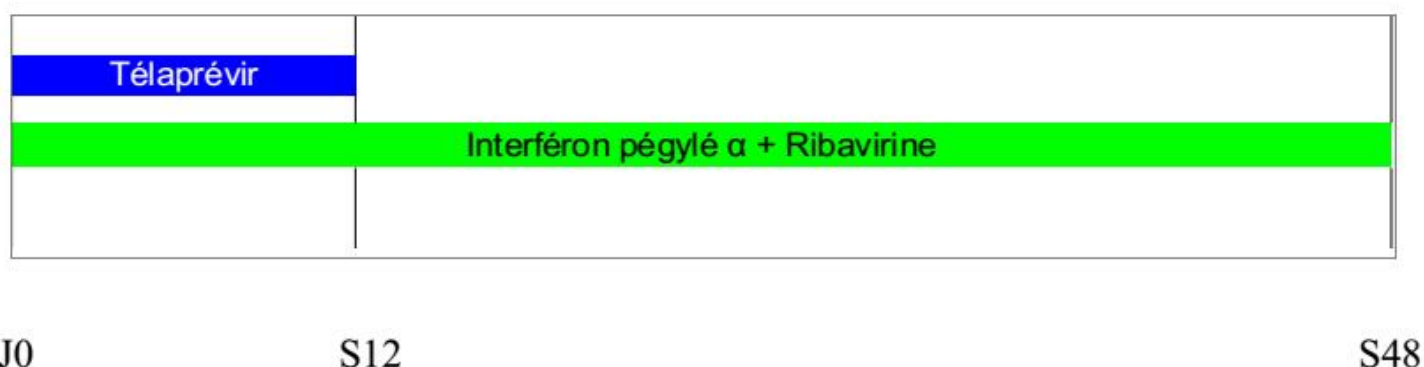


Figure 25 : Durée du traitement chez les patients cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement et chez les patients non répondeurs à un précédent traitement [81].

Enfin, pour les patients ayant des réponses virales insuffisantes (taux d'ARN du VHC > 1 000 UI/mL à la semaine 4 ou 12), leur chance d'obtenir une RVS est très faible, donc il est recommandé d'arrêter la trithérapie.

iii. Inhibiteurs de protéase de seconde génération

A ce jour, de nombreux autres inhibiteurs de protéase antiVHC, de seconde génération, sont encore en cours de développement : le simeprevir (plus connu sous le nom de TMC-435), le BI-201335, l'ABT-450, le danoprevir (RG7227/ ITMN-191), le narlaprevir (SCH-900518), le vaniprevir (MK-7009).

Le télaprévir et le bocéprévir, inhibiteurs de protéase de première génération, se différencient des inhibiteurs de protéase de 2^{ème} génération par leur structure chimique linéaire leur mécanisme d'action, leur moindre puissance antivirale, leur barrière de résistance virologique moins élevée, leur fréquence d'administration plus élevée la plus grande fréquence de leurs effets indésirables, leurs interactions médicamenteuses plus fréquentes, leurs règles d'arrêt de traitement et de lead in phase, leur spectre d'activité antivirale limitée au génotype 1 (vs pan-génotypique excepté le génotype 3) et leur taux de RVS obtenu en combinaison avec le PegIFN et la ribavirine de 60 à 70 % (vs 80 à 90 %). Les inhibiteurs de protéase de première génération sont seulement utilisés en combinaison thérapeutique avec PegIFN/ribavirine. Les inhibiteurs de protéase de 2^{ème} génération peuvent être utilisées avec ou sans PegIFN/ribavirine mais aussi en combinaison thérapeutique avec d'autres AAD, en trithérapie ou quadruple thérapie.

b) Les inhibiteurs de NS5A [78].

La NS5A est une phosphoprotéine Zn-dépendante, faisant partie du complexe de réplication virale et ancrée dans le réticulum endothélial de la cellule. En inhibant la protéine NS5A, le complexe de réplication virale devient non fonctionnel et le cycle de réplication du VHC est interrompu. Les principales caractéristiques des inhibiteurs de la NS5a sont leur importante

puissance virologique (de l'ordre du picomolaire) et leur barrière de résistance faible. Elles sont actuellement en phase 2 et phase 3 de développement, Pour exemple, citons le daclatasvir (BMS-790052, et sont utilisées principalement sans interféron et en combinaison avec d'autres AAD [82]. Certaines différences existent entre les molécules en développement, notamment une activité sur les sous-types 1a et les types 3, le nombre de prise par jour, et la fréquence des effets secondaires.

c) Les inhibiteurs de ARN polymérase [78].

Parmi les inhibiteurs de polymérase, deux sous-classes sont distinguées : les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non nucléosidiques. Les inhibiteurs nucléosidiques sont les molécules les plus prometteuses. Elles se comportent comme un leurre vis-à-vis de la polymérase du VHC, en s'intercalant à la place des nucléotides naturels et en interrompant la formation de la chaîne nucléotidique (terminateur de chaîne). Ces molécules ont de nombreuses propriétés intéressantes notamment la particularité d'être pan-génotypique, de ne pas ou peu engendrer de phénomènes de résistances virologiques, d'être administrées une fois par jour, de ne pas engendrer d'effets secondaires majeurs et d'entraîner peu d'interactions médicamenteuses. La molécule dont le développement est le plus avancé est le sofosbuvir. Utilisée en combinaison avec PegIFN et ribavirine, elle permet d'obtenir une RVS de plus de 90 % [82]. En combinaison IFN-free avec la ribavirine, une RVS de près de 60 % est obtenue chez les patients infectés par un génotype 2 et 3. Une préparation est en développement avec une fixe-dose combinant le sofosbuvir à un inhibiteur de NS5A (lédipasvir) dont les résultats préliminaires semblent très prometteurs. Les inhibiteurs non nucléosidiques se

comportent comme des inhibiteurs conformationnels allostériques de la polymérase virale. Ces molécules ont une puissance antivirale très modérée, une barrière de résistance faible, une activité limitée au génotype 1 et sont utilisées en combinaison thérapeutique avec d'autres AAD.

d) Inhibiteurs de cyclophiline

Identifiées comme des cofacteurs essentiels à l'étape de réplication virale, les cyclophilines constituent une cible thérapeutique potentielle du VHC. Parmi les composés en cours de développement, on peut citer notamment l'alisporivir (DEB025), en cours d'étude dans un essai clinique de phase III

2- Les autres cibles thérapeutiques potentielles [84,85].

Théoriquement, chaque étape du cycle de réplication du VHC pourrait constituer une cible thérapeutique.

a) Inhibiteurs d'entrée virale [84].

Actuellement, seule l'utilisation d'anticorps spécifiques antiVHC, polyclonaux et monoclonaux a été testée dans des essais cliniques. Ces anticorps ont pour vocation de neutraliser les particules virales et d'empêcher leur attachement aux récepteurs cellulaires. Une autre voie d'action pourrait être envisagée pour bloquer l'entrée cellulaire du VHC : l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques, tels que des inhibiteurs compétitifs du récepteur cellulaire du VHC [86].

b) Inhibiteurs de la traduction [84].

Une inhibition de la traduction virale pourrait être obtenue avec des oligonucléotides antisens (certains ont déjà été étudiés dans des essais cliniques, mais les résultats n'ont pas encouragé la poursuite de leur

développement) ou des inhibiteurs ribosomiaux du complexe traductionnel du VHC.

c) Inhibiteurs d'assemblage des virions [84].

Les iminosucres possèdent des propriétés inhibitrices de l'aglycosidase qui pourraient être mises à profit pour altérer la glycosylation des protéines d'enveloppe du VHC et interférer avec l'assemblage des particules virales. Des dérivés d'iminosucres pourraient donc constituer des inhibiteurs potentiels de l'assemblage des virions.

d) Les trois « vagues » du traitement du virus de l'hépatite C (VHC) [78].

La révolution thérapeutique du VHC est en marche, à un rythme accéléré. Schématiquement les AAD vont arriver en trois vagues (Tableau 1) qui se succéderont et se chevaucheront dans un temps extrêmement court, dans le cadre de multiples combinaisons thérapeutiques, finalement sans IFN. Ces nouveaux AAD permettront un succès avoisinant les 100 % de RVS, sur presque tous les génotypes et avec un raccourcissement de la durée de traitement à 6 voire 3 mois. La combinaison de molécules ayant une forte puissance antivirale permettra de s'affranchir des facteurs de mauvaise réponse liés à l'hôte (génotype TT de l'IL28B, présence d'une cirrhose, échec à un traitement antérieur) ou au virus (génotype du VHC, charge virale). Certaines de ces nouvelles combinaisons cibleront le génotype 1b et s'adresseront à des populations très exposées à ce sous-type comme au Japon (90 % de génotype 1b). D'autres combinaisons seront spécifiques au génotype 2 (sofosbuvir plus ribavirine) et permettront d'obtenir une RVS de 100 % après une durée de 3 mois seulement.

Tableau 1 :Les trois « vagues » de développement des nouveaux traitements anti-virus de l'hépatite C (VHC) [78].

Vagues	Date présumée de disponibilité	Type de traitement	Activité sur génotype du VHC	Durée de traitement (mois)	RVS (%)	Effets secondai
Première	2012	B+P+R	1	6-12	65-70	++
		T+P+R	1	6-12	65-70	++
Deuxième	2014-2015	IP+P+R	1	6	65-80	± +
		lpol+R	2	3	100	± +
		lPol+P+R	Pan	3-6	90	± +
		IP+lPol+INS5A	Pan	3-6	90	± +
Troisième	2014-	lpol+INS5A+R	Pan	3-6	90-95	±
		lPol+IP+R	Pan	3-6	90-95	±
		INS5A+lPol	Pan	3-6	90-95	±

B : bocéprévir ; P : Peg-interféron ; R : ribavirine ; IP : inhibiteur de protéase ; lpol : inhibiteur de polymérase ; INS5A : inhibiteur de NSSA ; RVS : réponse virologique soutenue

Les dernières recommandations pour la prise en charge de l'hépatite C chronique suggèrent d'envisager plusieurs schémas thérapeutique (tableau), mais sa prescription reste limitée, Au vu de Son coût très élevé, aux patients avec une fibrose avancée, voire une cirrhose (stades Métavir F3 et F4, à ceux avec une manifestation extra-hépatique de l'infection HCV chronique (par exemple cryoglobulinémie symptomatique) et à ceux en attente d'une transplantation hépatique.

Tableau 8: Options thérapeutiques actuelles pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, 2, 3, 4. [77].

Génotype viral	Schéma thérapeutique
1	LDV + SOF pour 8–12(–24) sem. PTV/r + OBV + DSV ± RBV pour 12(–24) sem. Alternatives: SOF + PEG-IFN- α + RBV pour 12 sem. SOF + SMV ± RBV pour 12(–24) sem. SOF + DCV ± RBV pour 12(–24) sem.
2	SOF + RBV pour 12(–16–20) sem. Alternatives: SOF + PEG-IFN- α + RBV pour 12 sem. PEG-IFN- α + RBV pour 24 sem.
3	SOF + PEG-IFN- α + RBV pour 12 sem. Alternatives: SOF + RBV pour 24 sem. SOF + DCV ± RBV pour 12(–24) sem. LDV + SOF + RBV pour 12(–24) sem.
4	LDV + SOF pour 12(–24) sem. PTV/r + OBV + RBV pour 12 sem. Alternatives: SOF + PEG-IFN- α + RBV pour 12 sem. SOF + SMV ± RBV pour 12(–24) sem. SOF + DCV ± RBV pour 12(–24) sem. SOF + RBV pour 24 sem.

DCV = daclatasvir; DSV = dasabuvir; LDV = lédipasvir; OBV = ombitasvir; PEG-IFN- α = interféron- α pegylé; PTV/r = paritaprévir boosté par du ritonavir; RBV = ribavirine ; SMV = siméprévir; SOF = sofosbuvir.

3- Autres volets thérapeutique en développement

a) Nouveaux interférons pegylés [85,87].

Différents types d'interféron alpha sont actuellement en cours de développement, à la recherche de molécules avec une plus grande efficacité antivirale et une meilleure tolérance clinique.

i. Albuféron®

Des études de phases III sont en cours, testant un nouvel interféron, l'Albuféron® (interféron alpha-2b lié à l'albumine). L'avantage de cette molécule est sa longue demi-vie (141 h) permettant une réduction du nombre d'injections à une fois Tous les 14 jours. Une étude de phase II antérieure a démontré que l'association d'Albuféron® et de Ribavirine résultait en une diminution de la charge virale de 3,2 log au moins, chez 69 % des patients recevant les doses les plus élevées (900 et 1 200 mg), avec une tolérance clinique similaire à celle de l'interféron pégylé.

ii. Interféron « consensus » (interféron alfacon-1, Infergen®)

L'interféron « consensus » est un interféron de synthèse possédant une activité antivirale équivalente à celle des interférons existants, avec une meilleure affinité pour les récepteurs cellulaires et une activité biologique plus importante. Une première étude effectuée chez des patients naïfs a démontré que l'interféron « consensus » induisait une clairance de l'ARN du VHC plus importante et plus rapide que l'interféron alpha-2b. Ceci semble indiquer que les patients rechuteurs à un premier traitement par interféron alpha-2b pourraient présenter un meilleur taux de réponse soutenue sous interféron « consensus ». Cependant, bien que les données initiales testant l'interféron « consensus » en comparaison avec l'interféron standard aient montré des résultats très encourageants (RVS 52 % versus 17 % à la 48e semaine), l'utilisation combinée d'interféron « consensus » et Ribavirine n'a montré aucun avantage par rapport à une monothérapie d'interféron (RVS 25 %).

iii. Les autres interférons

De nombreuses autres molécules avec des stratégies de développement différentes sont actuellement à l'étude. En effet, des chercheurs se sont intéressés à

d'autres cytokines produites par l'organisme ayant des propriétés antivirales comme les interférons oméga ou gamma.

b) Alternatives à la Ribavirine [85].

Son utilisation est limitée par l'apparition fréquente d'une anémie hémolytique nécessitant la réduction de la posologie ou l'arrêt total du médicament. Deux molécules alternatives à la Ribavirine sont actuellement en cours de développement, la viraquine et la lévovirine.

- La viraquine est une prodrogue de la Ribavirine. Une étude de phase II, comportant 180 patients souffrant d'hépatite chronique C, a évalué la viraquine administrée à différentes doses, en comparaison avec la Ribavirine, les deux bras de traitement associant de l'interféron alpha-2a. Les résultats montrent une différence indéniable dans la fréquence de survenue d'anémie hémolytique. En revanche, elle est non significative en ce qui concerne l'efficacité antivirale, les taux de réponse durable s'avérant même inférieurs dans le groupe des patients traités par viraquine.

- La lévovirine est un analogue lévogyre de la Ribavirine qui, n'étant pas phosphorylée, n'entraîne pas d'anémie hémolytique. Elle est actuellement testée dans une étude de phase III.

c) Immunothérapie [88].

L'intensification de la réponse immune dirigée contre le virus C représente un champ de recherche important dans le traitement de l'hépatite chronique C. Les premières études utilisant des inducteurs de l'interféron endogène (agonistes des toll-like récepteurs) ont montré des résultats prometteurs. D'autres molécules spécifiques telles que la thymosine alpha-1 (thymalfasine) restent en cours d'évaluation. Plusieurs stratégies de vaccins pré thérapeutiques sont actuellement à

l'étude. Ils reposent sur l'administration de protéines recombinantes associées à divers adjuvants, qui pourraient modifier la réponse immune chez le patient porteur du virus.

4-Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales

C [127].

Les recommandations (AFEF) sur la prise en charge des hépatites chroniques virales C ont pour but d'aider les soignants, l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge des patients, et les patients eux-mêmes à la meilleure démarche thérapeutique possible en vue de contrôler l'épidémie d'infection virale C, Ces recommandations ont été établies par un panel d'experts désignés par le Conseil d'Administration de l'AFEF en juin 2015, et ils sont basées sur les publications écrites dans des revues à comité de lecture et sur les publications orales ou affichées des congrès internationaux.

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été évalués en fonction de génotypes dont les résultats sont indiqués ci-dessous.

Tableau 23 : traitement de l'hépatite chronique virale C selon les recommandations

AFEF juin 2015

Génotype 1	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Génotype 1 non cirrhotique			
Naïfs	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
	Pré-traités PEG ribavirine ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b, échec PEG ribavirine)	12
Sofosbuvir + Daclatasvir		12	A
Sofosbuvir + Ledipasvir		12	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)		12	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b échec PEG ribavirine)		12	A
Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine		12	A
Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b échec PEG ribavirine)		12	C
Sofosbuvir + GS-5816		12	B

Génotype 1 avec cirrhose compensée			
Naïfs	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
	Pré-traités PEG RBV ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12
Sofosbuvir + Daclatasvir		24	A
Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine		12	A
Sofosbuvir + Ledipasvir		24	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)		24	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1b échec PEG ribavirine)		12	A
Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine		16	C

Génotype 1 avec cirrhose décompensée Child B			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	AE

Génotype 2	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
Cirrhose compensée			
Naifs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE

Génotype 3	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
Cirrhose compensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	B
	Sofosbuvir + GS-5816 + ribavirine	12	B
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	AE

Génotype 4	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + ribavirine	12	A
Naifs	Grazoprevir + Elbasvir	12	C
	Sofosbuvir + GS-5816	12	C
Cirrhose compensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	AE
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C

Génotype 5 et 6	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs ou pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
Cirrhose compensée			
Naifs ou pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	AE
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	C

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE PRATIQUE

I. Objectifs de l'étude

1. Objectif principale

Le but de ce travail est de contribuer à l'étude des différents aspects de l'HVC à travers les patients atteints d'hépatite chronique virale C suivis dans le service de médecine interne de HMMIM.

2. Objectifs spécifiques :

Au cours de travail nous analyseront successivement :

- les caractéristiques sociodémographiques et épidémiologiques de l'HVC.
- les aspects cliniques, virologiques et histologiques.
- L'efficacité des traitements, les effets indésirables et les motifs d'arrêt de traitement.
- le taux de RVS, d'échec, de résistance, et de rechute.

II. Matériels et méthodes

1. cadre d'étude

Notre étude a été réalisée dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

2. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossier et uni centrique regroupant tous les cas d'HVC diagnostiquées et traitées dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail durant une période de 05 ans allant de janvier 2009 à décembre 2014.

3. Population d'étude

Elle est constituée de patients atteints d'hépatite C chronique ayant consultés ou hospitalisés au sein du service.

Tous les malades ont été recruté à partir :

- De la consultation des malades externes.
- Référés par un autre service.
- Centre de transfusion.

ü Critères d'inclusion :

Notre série concerne tous les malades atteints d'hépatite C chronique dont le diagnostic d'hépatite virale chronique C a été confirmé virémie positive.

ü Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- Les patients ayant été perdus de vue avant la réalisation du bilan pour confirmer le portage chronique du VHC.
- Les patients guéris en gardant un Ac anti-VHC positif avec une charge virale négative.
- Les patients ayants présenté la cirrhose décompensé.
- les patients qui n'ont pas encore achevé leur traitement, et qui ne sont pas encore évaluer après la fin de traitement.

ü Explorations :

Tous les patients ont bénéficié de :

- La recherche des anticorps anti-HVC a été réalisée par un test ELISA troisième génération.
- Le génotypage du VHC.
- Mesure de la charge virale par PCR en temps réel.

- Echographie abdominale.
- Evaluation du degré de fibrose et d'activité par méthode invasif et/ou non invasif.
- Recherche d'une co-infection par VHB et/ou VIH.
- Bilan préthérapeutique : NFS, dosage des transaminases, créatinine, glycémie, TSH-T3-T4, ECG.
- Recherche d'une contre indication au traitement.
- une consultation en cours de traitement à J15 puis tous les mois jusqu'à la fin du traitement sauf en cas d'effets indésirables majeurs.
- NFS tous les mois. TSH, créatinine, glycémie et charge virale tous les 03 mois.
- une charge virale à l'arrêt du traitement, au 3ème et au 6ème mois.

4. Recueil de données

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation en consultant Le dossier médical de chacun des cas, le dossier médical était consulté sur place dans le service de médecine interne.

Les informations recueillies sont:

ü Données épidémiologiques :

- l'âge et le sexe du patient.
- Antécédents médicaux, chirurgicaux et facteur de risque de contamination : transfusion sanguine, hémodialyse, rapports sexuels non protégés, toxicomanie, Tatouages, exposition au sang, soins dentaire.
- date de diagnostic et date de la prise en charge.

ü Données cliniques :

- Circonstances de découverte.
- Symptomatologie clinique (subictère, douleur abdominale, prurit ou autre).

ü Données biologiques :

- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine totale, conjugué, non conjugué).

ü Données virologiques:

- Sérologie virale, la charge virale, génotype.

ü Données histologiques:

- Ponction biopsie hépatique et marqueurs non invasifs (Fibroscan, Fibrotest- Actitest).

ü Prise en charge thérapeutique :

- Effets secondaires sous traitement.
- Réponse au traitement.
- Evolution clinique et biologique.
- RVS.
- Résistance au traitement.
- Rechute.

L'ensemble de ces données était rapporté sur une fiche d'exploitation (ci jointe) appliquée pour chaque cas permettant ainsi d'analyser les différents paramètres.

5. Analyse statistique

Les données ont été saisies, codées et analysées sur un fichier Excel. L'analyse s'est déroulée par la description de l'échantillon étudié selon les caractéristiques sociodémographiques, épidémiologiques, paraclinique, thérapeutique, et cliniques.

Fiche d'exploitation

Hépatite Chronique virale C (HVC)

* Identité: Nom : _____ prénom: _____ N :

Âge : _____ sexe : M F

* ATCDs ou facteurs de risque :

Transfusion ou produits sanguins : oui non

Toxicomanie ou UDIV : oui non

Accident professionnel : oui non

Rapport sexuelle non protégé : oui non

Soins dentaire : oui non

Chirurgie : oui non

Diabète : oui non

Alcool : oui non

Tabac : oui non

Tatouage : oui non

Source présumé de contamination :

* Date du diagnostic :

* Circonstances de découverte:

Fortuite :

Surveillance post -transfusionnelle :

Don de sang :

Accident contaminant

* Signes cliniques :

Ictère :

Asthénie :

Syndrome pseudo-grippale :

Autre symptôme : Préciser : _____

Fortuit : Préciser : _____

* **BIOLOGIE:**

- ALAT = x N ASAT = x N Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$) =
- Ac anti-VHC (ELISA) : Positif Négatif
- ARN du VHC : Positif Négatif non fait :

Valeur =

- GENOTYPE : 1a 1b 2 3 4
- Virus associés : Aucun : VHB : VIH :
- autres examens : PBF Fibrotest -Actitest Fibroscanner
- score de métavir : F0 1 2 3 4
- A0 A1 A2 A3

* **Suivi sous traitement :**Ø **Traitement :**

- Date de début du traitement :
- Molécules :
- INTERFERON : Type = dose =
- RIBAVIRINE: dose = durée=
- AUTRE TRAITEMENT :
- Durée de traitement = 24 S : 48 S :

Ø **Effets indésirable sous traitement :**

- Syndrome pseudo-grippale : oui non : durée =
- Troubles digestifs : oui non:
- Cytopénie : Anémie =
- Leucopénie =
- Thrombopénie =
- Dysthyroïdie : oui non type :
- Maladie auto-immune : oui non laquelle :
- Atteinte psychologique : oui non : type :
- Autres : précisé :

Ø **Arrêt de traitement :**

- Arrêt de traitement : oui non
- Motif : durée :
- Reprise de traitement : oui non

Ø Résultats : réponse virologique :

Charge virale =0 à :

4 S : oui non 12 S : oui non 24 S : oui non 48 S : oui non A l'arrêt de traitement : oui non

Ø Résistances au traitement : oui non Prolongation de traitement : oui non durée =Traitement d'induction : oui non

Ø Rechute : oui non

Durée de rémission =

Retraitement : INTERFERON : Type : dose = durée=

RIBAVIRINE: dose= durée=

III. Résultats :

Nous avons colligé 97 cas de VHC.

1 - Profil épidémiologique

a) L'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 60,37 ans avec des extrêmes allant de 25 ans à 85 ans.

Le pic de fréquence se situe entre 60 et 79 ans. Cette tranche représente 60,5% des cas. Les tranches d'âge 20-39 et \geq à 80 ans sont les moins touchées, représentant respectivement 5,15 et 2,06% des cas. Aucun cas n'a été découvert avant 19 ans.

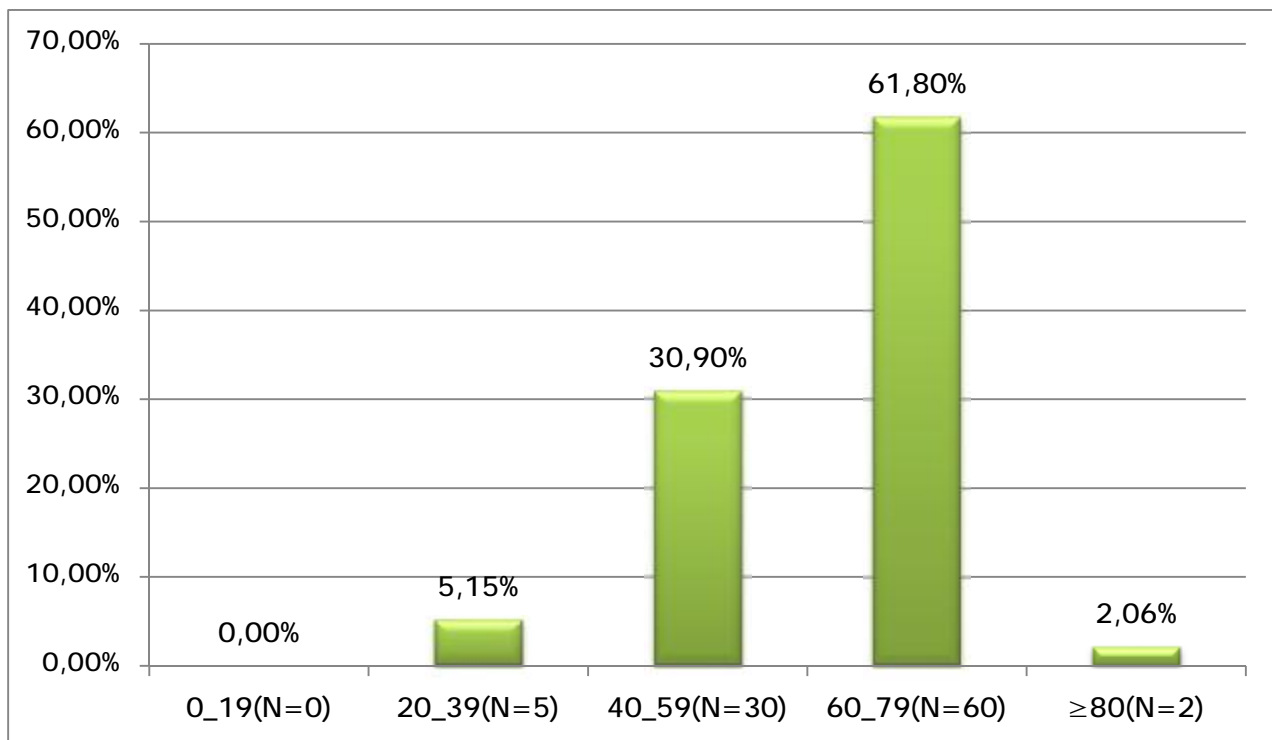


Figure 19 : répartition des patients selon la tranche d'âge

b) Le sexe :

La répartition selon le sexe est de 54 hommes (55,7 %) et 43 femmes (44,3%), avec un sexe ratio (homme /femme) de 1,25.

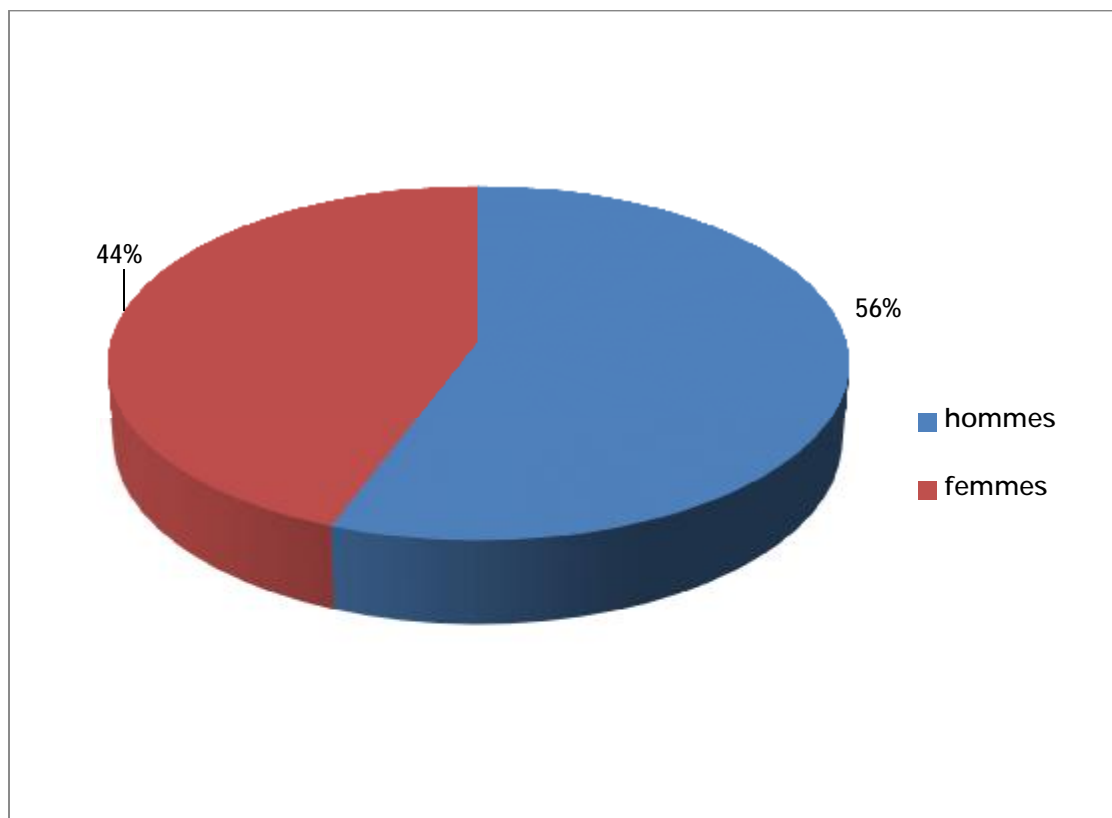


Figure 20 : répartition des patients selon le sexe

c) Les antécédents :

Tableau 9: Répartition des patients selon les antécédents médicaux, chirurgicaux et toxique

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage
Médicaux	34	35,1 %
Chirurgicaux	26	26,8 %
Toxiques	22	22,7 %

On note 43 cas, présentant des antécédents médicaux et/ou chirurgicaux, ce qui représente 44,3 % de l'ensemble des cas.

55,7 % des cas étudiés n'ont pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux

✓ Antécédents Médicaux :

Diabète : Il a été retrouvé chez 30 malades soit 30,9 % de total de notre patients tous des diabètes non insulino-dépendants.

Hypothyroïdie : 4 malades ont présenté dans leurs antécédents une hypothyroïdie pour laquelle ils ont été sous traitement, soit 4,12% de total de notre patients.

✓ Antécédents chirurgicaux

Vingt six malades, soit 26,8 %, avaient des antécédents chirurgicaux divers à type de chirurgie ORL, chirurgie viscérale (appendicite,...), gynécologique... la notion de transfusion demeure imprécise durant ces interventions.

✓ Antécédents toxiques

13,4 % des patients ont déclaré être tabagique actif.

9,3% des patients ont déclaré d'avoir des antécédents de consommation d'alcool.

2- caractéristiques de l'HVC

a) facteurs de risque de contamination par HVC :

✓ 24 patients (23,5 %) avaient comme facteur de risque des soins dentaires chez le mécanicien dentiste.

✓ 10 patients (10,3 %) avaient bénéficié de transfusion de sang ou de ses dérivés avant l'année 1994.

- ✓ 4 patients (4,12 %) ont été dialysés de manière transitoire, les circonstances et l'indication de l'hémodialyse n'ont pas été bien précisées.
- ✓ 3 patients portaient (3,1 %), un tatouage.
- ✓ Chez 2 patients (2,06 %), on a noté d'antécédents de rapports sexuels non protégés.
- ✓ Une profession à risque (infirmière) a été notée chez une patiente (1,03%).
- ✓ la toxicomanie intraveineuse : aucun cas.

Tableau 10: répartition des patients selon les facteurs de risque de contamination

Facteurs de risque	Nombre de cas	pourcentage
chirurgie	26	26,8 %
Soins dentaire	24	24,7 %
Transfusion ou produits sanguins	10	10,3 %
hémodialyse	4	4,12 %
tatouage	3	3,1 %
Rapport sexuel non protégé	2	2,06 %
Exposition professionnelle	1	1,03
Toxicomanie IV	0	0,00 %

On note que 59 cas, présentant un ou plusieurs facteurs de risque précités, soit mixte, ce qui représente 60,8% de l'ensemble des cas.

39,2 % des cas étudiés n'ont pas de facteurs de risque identifiable.

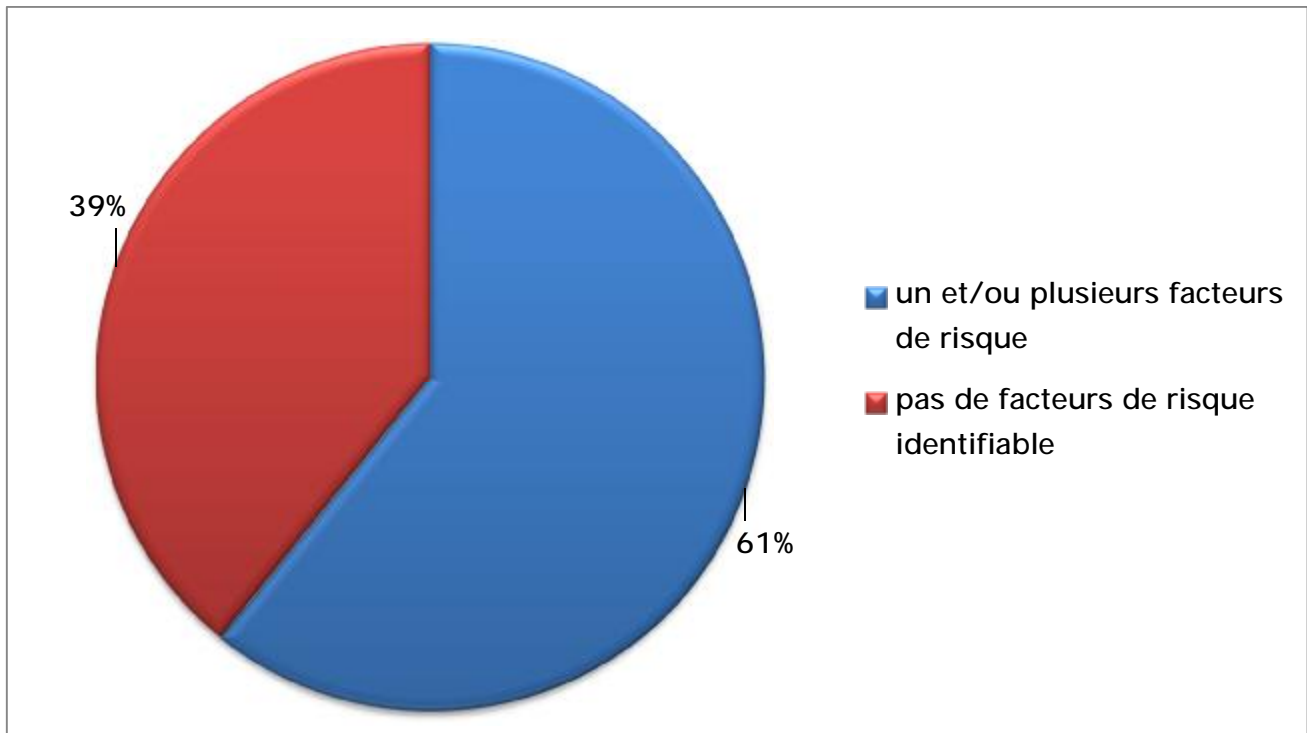


Figure 21 : Répartition selon la présence ou l'absence de FDR

b) circonstances de découverte de l'infection par le VHC :

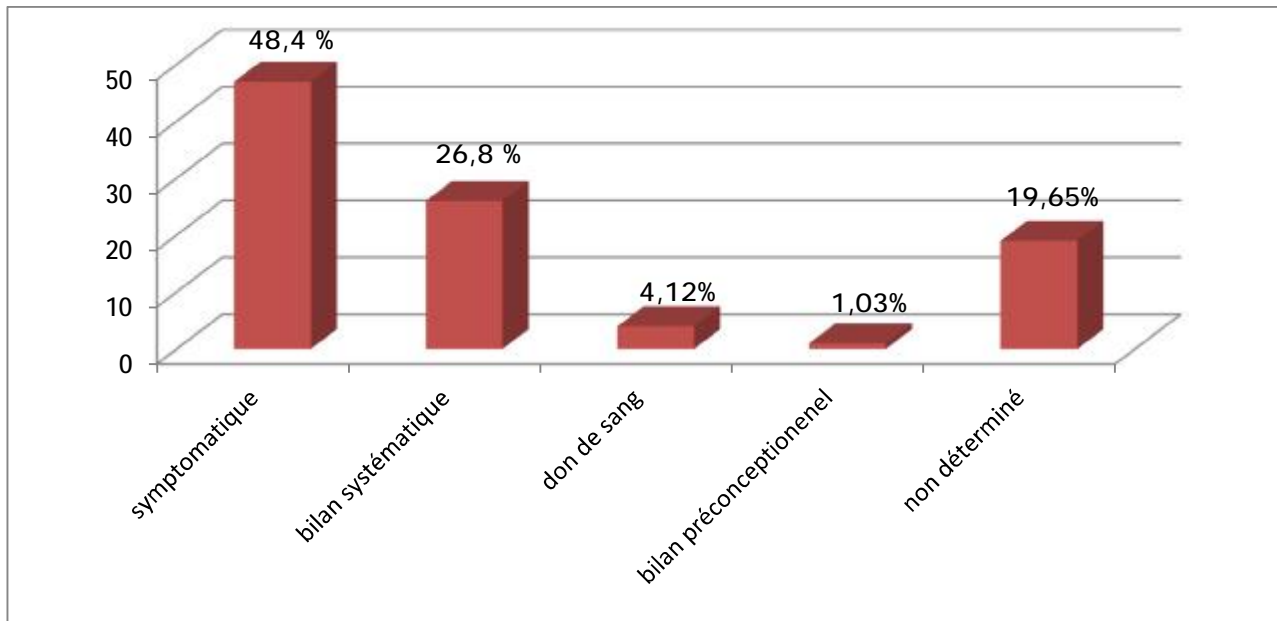


Figure 22 : répartition des malades selon les circonstances de découverte de la sérologie VHC

Ø Pour 48,4 % des cas, la découverte est faite suite à des symptômes :

- le symptôme le plus rencontré est l'asthénie durable qui constitue un motif de consultation pour 23 patients, soit un taux de 23,7 %.
- suivi de subictère avec un taux de 13,4 % soit 13 patients.
- Douleur de l'hypochondre droit, à type de colique hépatique, simple picotement ou pesanteur, avec un taux de 4,12% soit 4 patients.
- prurit avec un taux de 4,12 % soit 4 malades.
- myalgie et arthralgie avec un taux de 2,06 % soit 2 patients.
- 2 patients ont présenté des paresthésies des membres inférieurs soit 2,06 %.

Ø Les formes asymptomatiques, de découverte fortuite lors d'un bilan systématique représentaient 26,8 % soit 26 malades. ces bilans ont été demandés

dans le cadre de la recherche étiologique d'une cirrhose, d'une maladie auto-immune ou bien d'autres pathologies.

Ø 4,12 % des patients soit 4 patient ont été référé par le centre de transfusion suite a la découverte d'une sérologie VHC positive.

Ø L'hépatite chronique virale C a été diagnostiquée chez une patiente (1,03%) a l'occasion d'un bilan de préconception.

Ø Chez 19,65 % des patients le mode de découverte est non déterminé.

c) Le profil biologique

🚦 La cytolyse:

Dans notre étude, on ne relève que la cytolyse au moment du diagnostic de l'HVC dont l'importance est variable d'un sujet à l'autre.

Les valeurs de transaminases " ALAT" ont été exprimées par rapport à la valeur normale "N" qui est comprise entre 9 à 35 UI/L.

Les résultats se résument dans le tableau :

- ü Un taux d'ALAT normale est été noté chez 10 patients soit 10,3 %
- ü Les ALAT étaient à des taux faibles compris entre 1 et 1,9N chez la majorité des patients (41), soit dans 42,26% des cas
- ü Des taux d'ALAT compris entre 2 et 2,9 N on été ont été notés chez 29 patients, 29,8 % des cas.
- ü Enfin des taux d'ALAT très élevés (≥ 3 N) chez 17 patients, soit 17,52 % des cas

Tableau 11 : valeurs des ALAT au moment de diagnostic dans la population étudiée

Taux des ALAT au moment de diagnostic	Nombre de cas	Pourcentage %
N	10	11,1 %
1-1,9 N	41	42,26 %
2-2,9 N	29	29,8 %
≥ 3 N	17	17,52 %

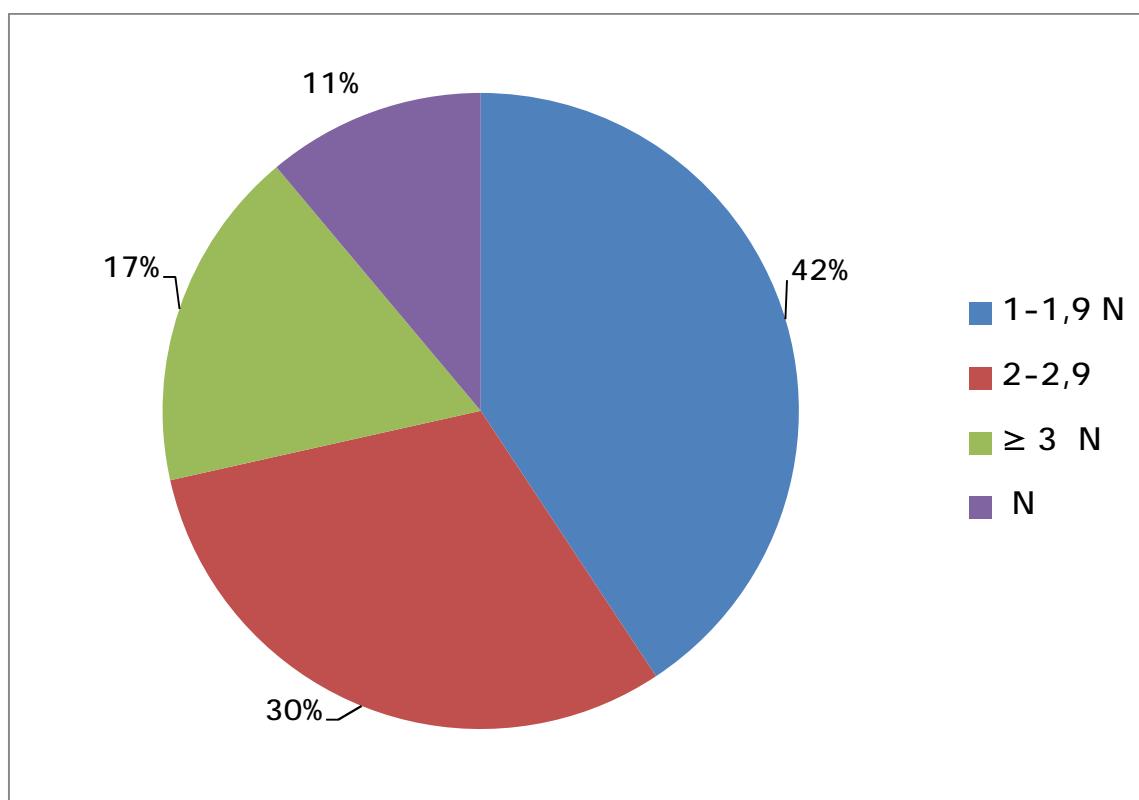


Figure 23: répartition des cas selon la cytololyse

d) Le profil virologique

i. La charge virale :

La recherche de la charge virale (tous génotypes confondus) a été faite chez tous patients inclus dans notre étude.

Une forte charge virale ($CV \geq 800000$ UI /ML) a été retrouvée chez 32 cas soit 32,9 % des patients.

Une faible charge virale ($CV \leq 800000$ UI/ML) a été retrouvée chez 65 patient soit 67,1 % des patients.

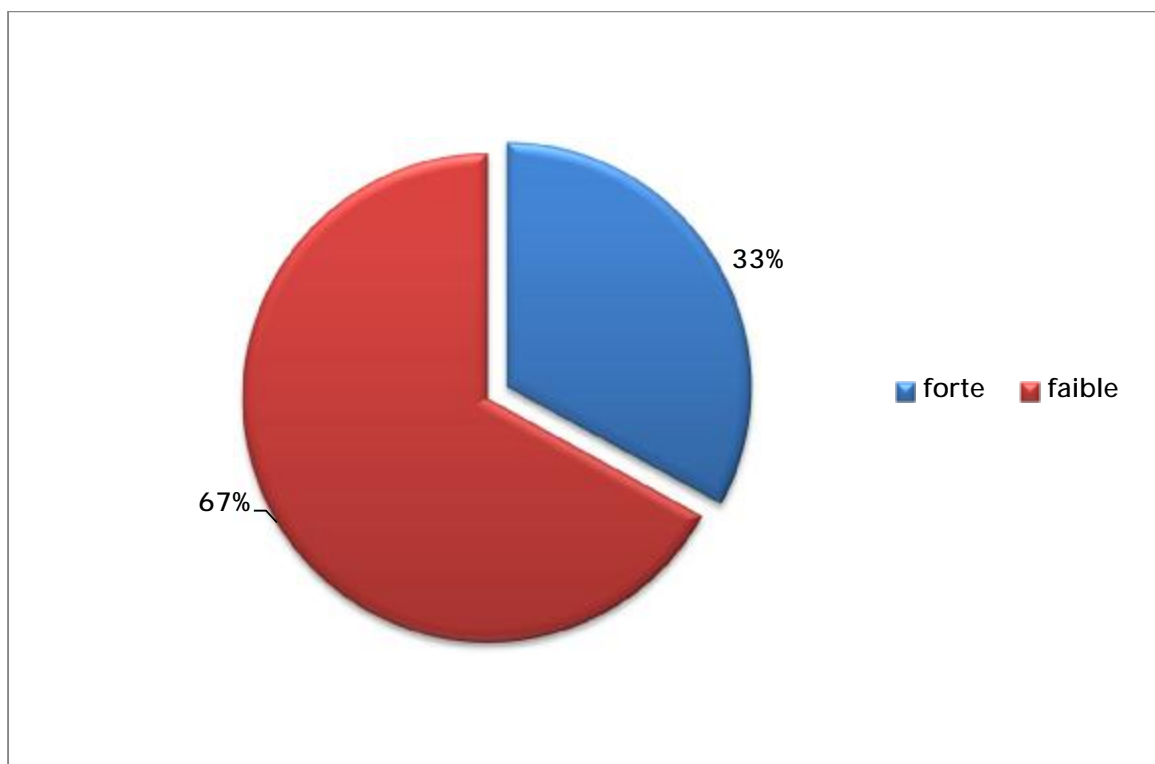


Figure 24 : répartition des malades selon la charge virale

ii. Virus associé :

- Deux malades (2,06 %) avaient l'Ag HBS positive.
- Aucun malade n'a de sérologie HIV positive.

iii. Le génotype

Dans notre série, Les génotypes ont été retrouvés avec la fréquence suivante :

Les patients infectés par le génotype 1 représentaient 42,3 % de notre population d'étude, 56 patients (57,7 %) étaient infectés par un génotype 2. Les autres génotypes n'ont été retrouvés chez aucun patient.

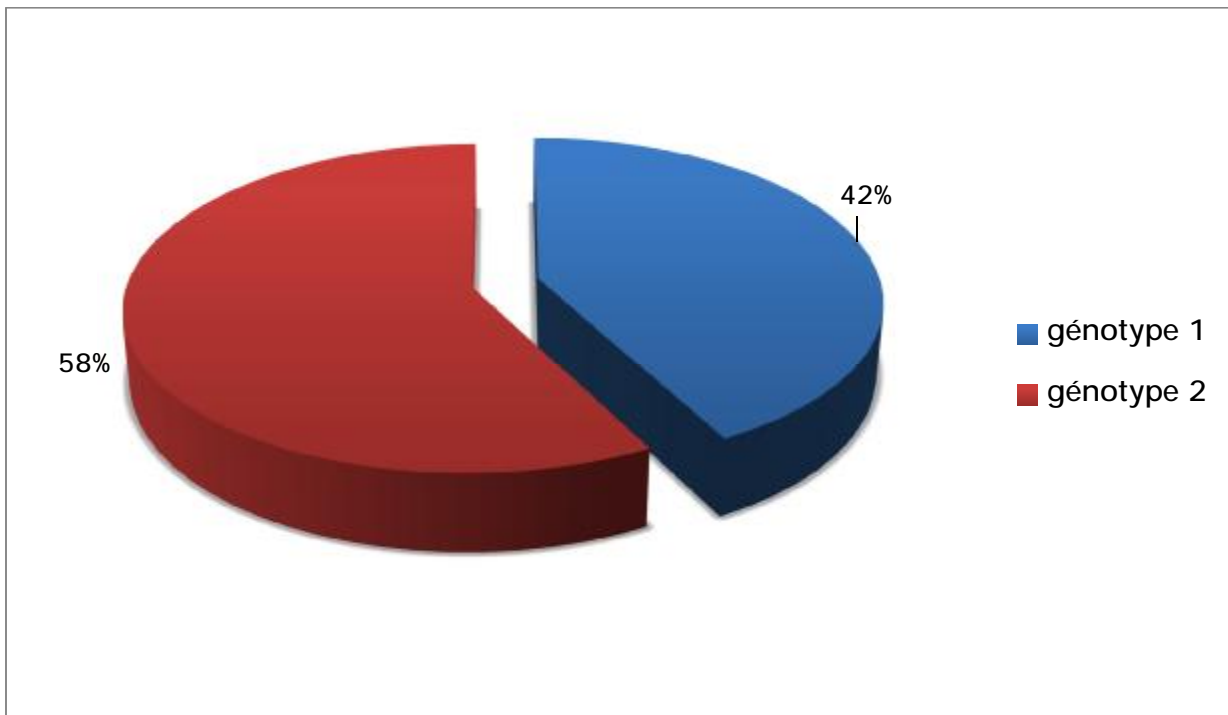


Figure 25 : Répartition des génotypes viraux dans la population étudiée

a) Le profil histologique

Tous les patients ont pu bénéficier d'une évaluation de l'activité nécrotico-inflammatoire et de degré de fibrose (score de Métavir)

Cette évaluation a été faite à l'aide de plusieurs moyens :

- 50 patients (51,5 %) ont bénéficié de Fibrotest – Actitest.
- 31 patients (32%) ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique.
- 16 patients (16,5 %) ont bénéficié de Fibroscan.

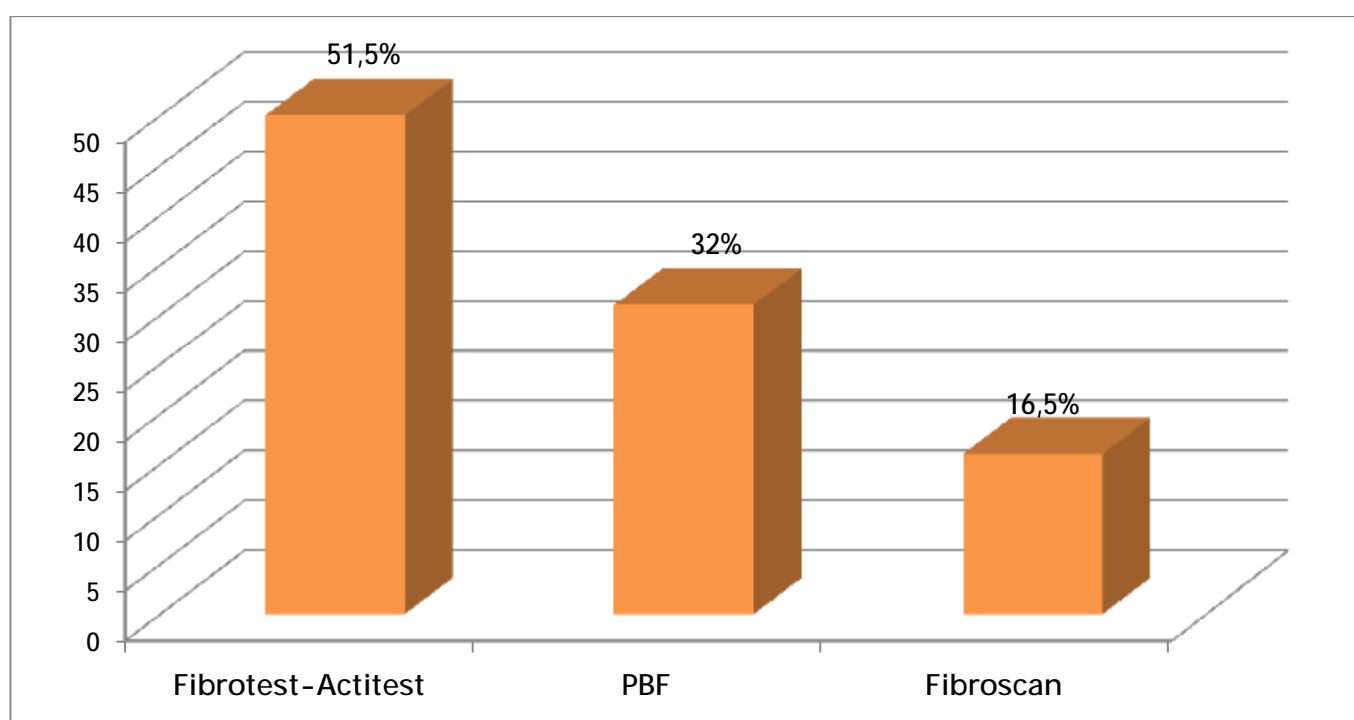


Figure 26: répartition des patients selon les techniques utilisées pour estimer le stade de fibrose

ü Répartition selon le Score de Métavir :

La proportion de patients ayant une fibrose minime (F1-F2) est 59,8% (53 cas)

La proportion de patients ayant une fibrose (F3-F4) est 40,2 % (44 cas)

Le nombre des patients ayant une activité nécrotico-inflammatoire A0-A1 est 42 cas soit 43,3 %

Le nombre des patients ayant une activité nécrotico-inflammatoire A2-A3 est 55 cas soit 56,7 %

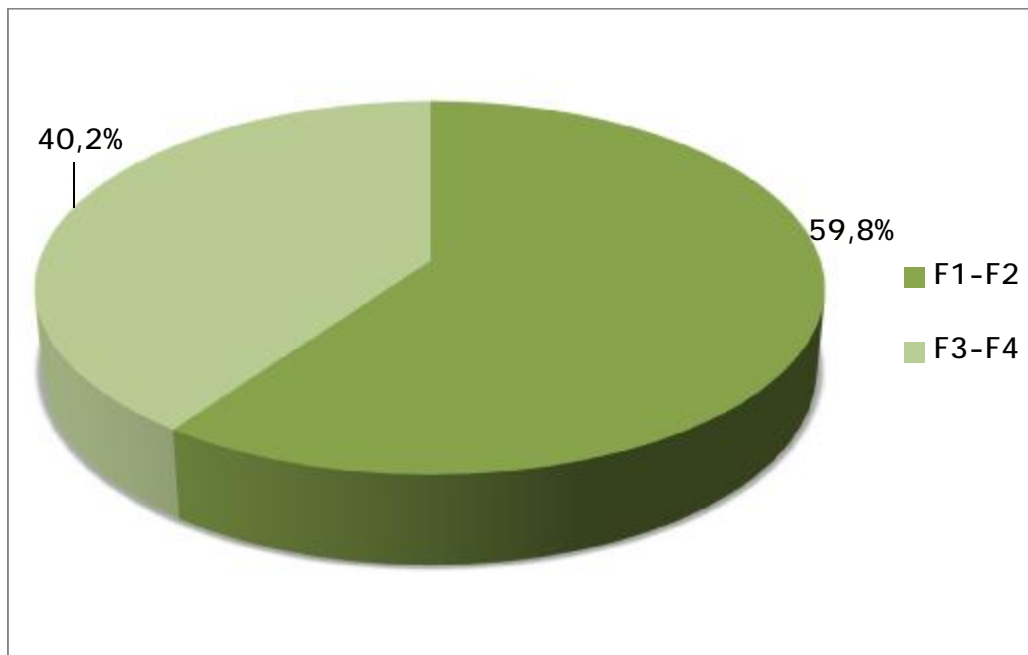


Figure 27 : Répartition des malades selon le degré de fibrose

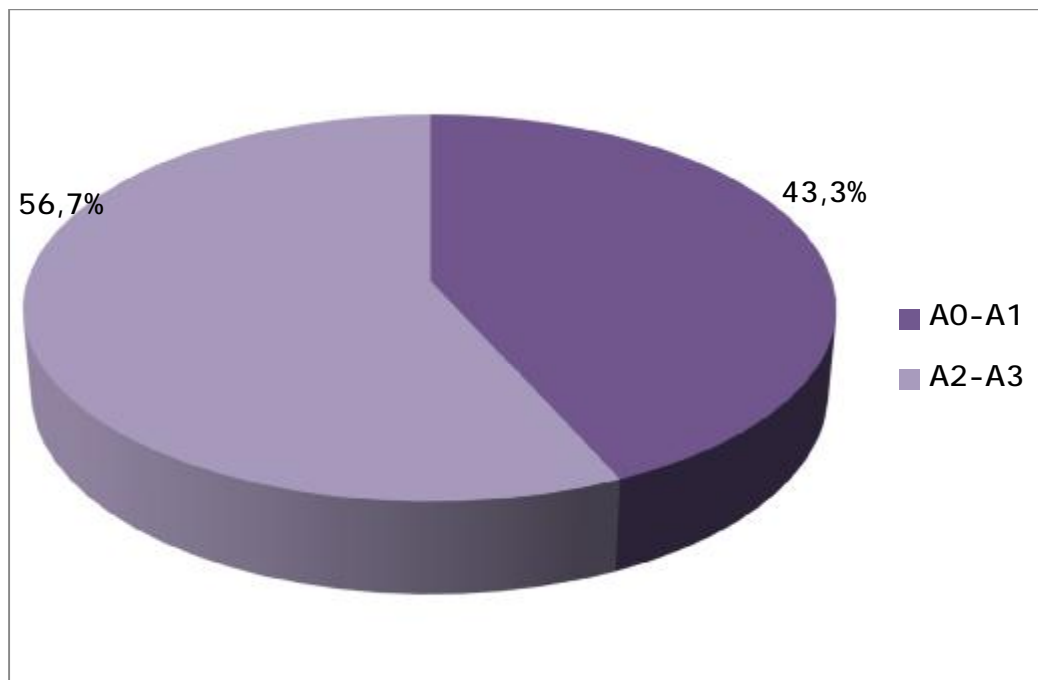


Figure 28 : Répartition des malades selon le degré de l'activité nécrotico-inflammatoire

3- aspects thérapeutique

Tous les patients ont reçu une bithérapie à base interféron alpha pegylée et ribavirine.

a) Réponse au traitement :

La réponse au traitement a été évaluée et les types de réponses classés en :

- Bonne réponse à terme : ARN virale indétectable en fin de traitement.
- Rémission virale prolongée: charge virale indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Echec de traitement ou non répondeur au traitement : baisse de l'ARN virale inférieur à 02 log à S12 ou ARN virale détectable en fin de traitement
- Rechute : d'ARN virale détectable après une bonne réponse à terme.

Tableau 12 : répartition des patients selon le profil réponse virologique au traitement, tous les génotypes confondus.

Type de réponse	nombre	pourcentage
Bonne réponse virologique à terme	76	78,35 %
Bonne réponse virologique prolongée	58	59,8 %
rechute	18	18,55 %
Echec ou non répondeur	21	21,65 %

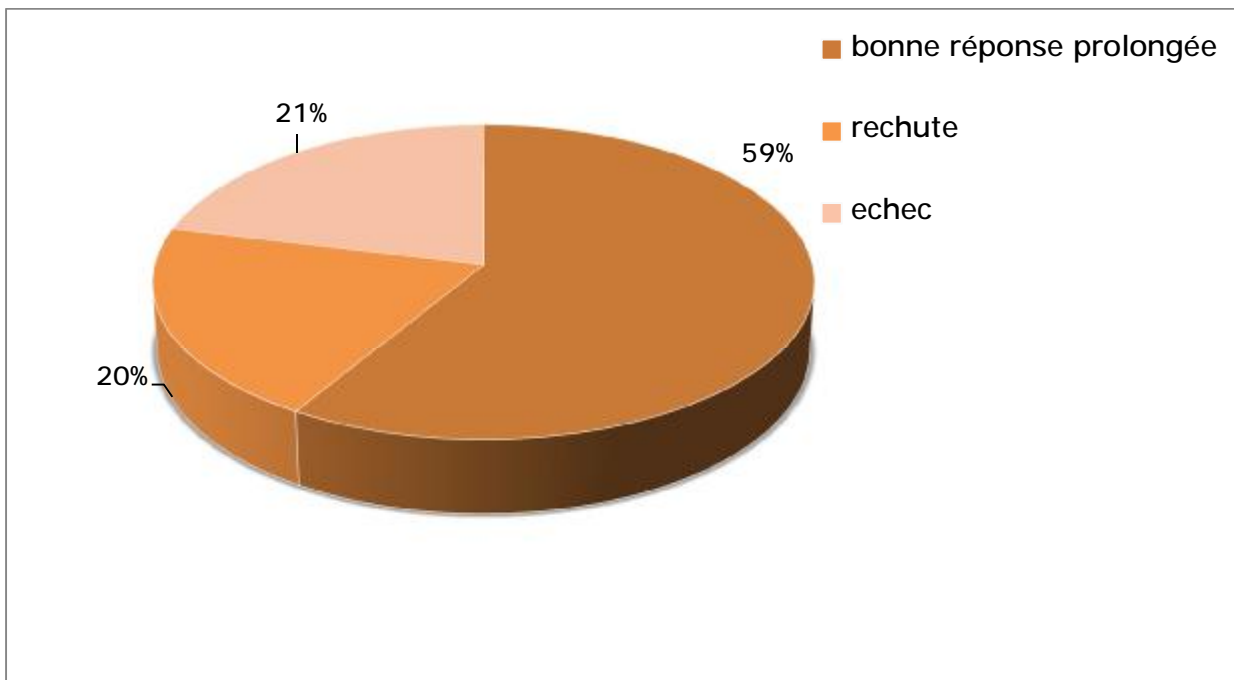


Figure 29 : répartition des patients selon le profil de réponse virologique.

i. Caractéristique des malades en fonction de profil de réponse virologique

✚ Caractéristiques des malades avec réponse virologique prolongée :

L'ARN de VHC 6 mois après la fin de traitement est indétectable chez 58 (59,79 %) malades, dont 58,6 % sont des hommes. Leur âge moyen est de 59,5 ans (39-73 ans). 30 % malades avaient une forte charge virale avant le début de traitement. 34,5% des malades avaient un génotype 1, et 65,5% malades avaient un génotype 2. 34,5 % malades avaient une fibrose F3-F4.

✚ Caractéristiques des malades non répondeurs à terme :

Vingt un malades (21,65 %) étaient non répondeurs au traitement antiviral, dont 12 hommes (57,12%). Leur âge moyen est de 66,9 ans (56- 78 ans). 9 malades (42,8%) avaient une forte charge virale avant le début de traitement. 11 malades (52,4 %) avaient un génotype 1, et 10 malades (47,6%) avaient un génotype 2, 13 malades (62 %) avaient une fibrose F3-F4.

✚ Caractéristiques des malades rechuteurs :

Dix huit (18,5 %) étaient rechuteurs après une bonne réponse à terme, dont 8 (44,5 %) hommes. Leur âge moyen est de 56,6 ans (40-71 ans). 5 (27,8 %) malades avaient une forte charge virale avant le début de traitement. 10 (55,5%) malades avaient un génotype 1, et 8 (44,5%) malades avaient un génotype 2. 11 (61,1 %) malades avaient une fibrose F3-F4.

La durée de rémission est variée de 6 mois à 3 ans.

Parmi ces 18 cas de rechutes :

- 7 patients (38,88%) n'ont pas pu reprendre le traitement.
- 11 patients (61,1%) ont repris la bithérapie pendant 18 mois. Sur ces 11 cas traités, 4 cas (22,22%) ont présenté une RVS, 3 cas ont arrêté le traitement avant terme. Un seul cas de rechute documenté après le 2^{ème} traitement, et deux ont été perdus de vue.

Tableau 13 : caractéristiques des malades selon le profil de réponse virologique.

Caractéristiques	Réponse virologique prolongée N=58cas	Echec ou non répondeur N=21	Rechute N=18
L'âge moyen (ans)	59,5	66,9	56,6
Sexe :			
Hommes	34 (58,6 %)	12 (57,2 %)	8 (44,5 %)
Femmes	24 (41,4%)	9 (42,8 %)	10 (55,5 %)
Charge virale :			
Faible	40 (70 %)	12 (57,2 %)	13 (72,2%)
Forte	18 (30 %)	9 (42,8 %)	5 (27,8%)
Génotype :			
1	20 (34,5%)	11 (52,4 %)	10 (55,5%)
2	38 (65,5%)	10 (47,6 %)	8 (44,5%)
Degré de fibrose :			
fibrose F3-F4	20 (34,5%)	13 (62 %)	11 (61,1 %)
fibrose F1-F2	38 (65,5%)	8 (38 %)	7 (38,9 %)

ii. Type de réponse virologique en fonction de génotype :

ü Pour le génotype 1 :

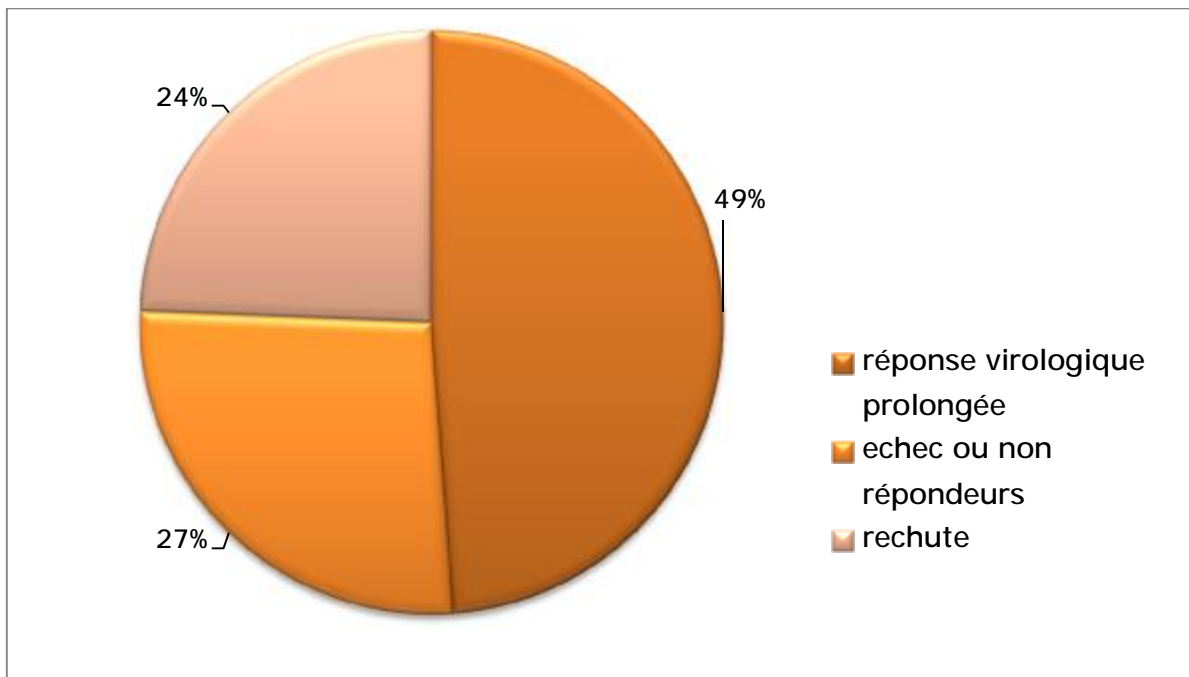


Figure 30 : réponse virologique des patients atteints de génotype 1.

ü Pour le génotype 2:

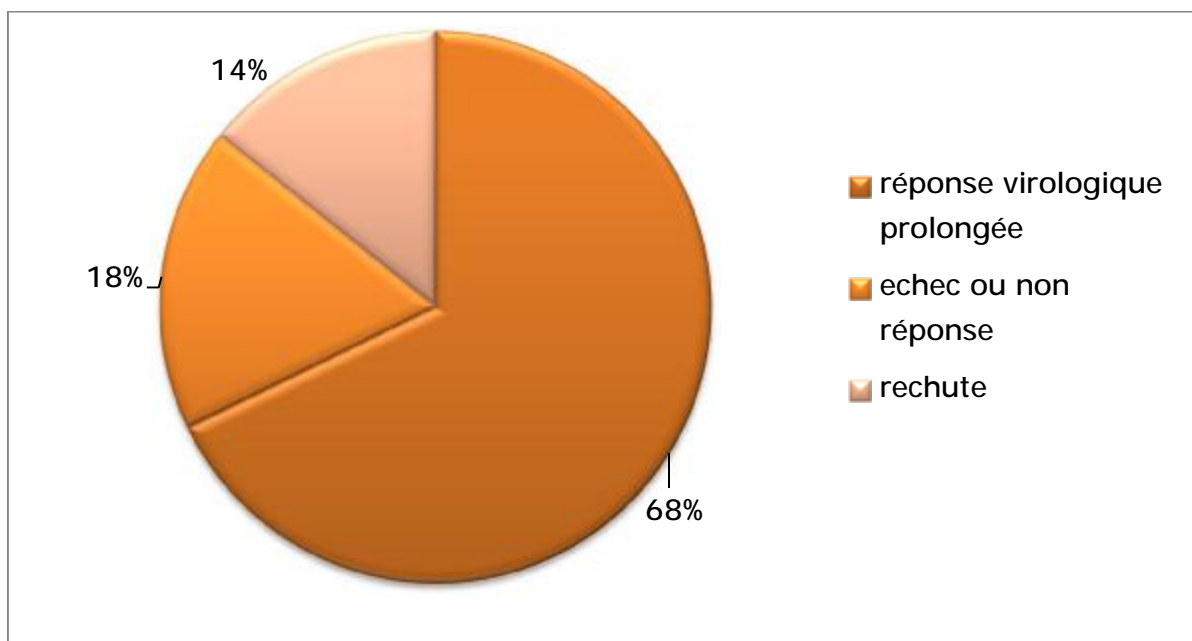


Figure 31 : réponse virologique des patients atteint de génotype 2.

b) Tolérance au traitement :

89 patients (91,75%) ont présenté un ou plusieurs effets indésirables. 56 patients (57,7%) ont présenté des complications d'ordre hématologique. Ces effets secondaires cliniques et biologiques rapportés au cours de traitement sont résumés dans le tableau ci-dessous.

- Les effets indésirables hématologiques :
 - ✓ 39 patients (40,2 %) ont présenté une anémie ≤ 11 mg/dl, dont 9 patients (9,3%) ont reçu des facteurs de croissance (érythropoïétine) et 4 patients (4,12 %) ont bénéficié de transfusion comme traitement adjuvant pour l'anémie
 - ✓ 25 patients (25,8 %) ont présenté une leucopénie
 - ✓ 44 patients (45,4 %) ont eu une thrombopénie inférieure 150000
- Les effets indésirables non hématologiques sont représentés par :
 - ✓ L'asthénie chez 81 patients (83,5%), le syndrome pseudo grippale chez (90,7%), des troubles digestifs chez 54 cas (55,6%) à type de nausée, anorexie, diarrhée, et épigastralgie.
 - ✓ Une Dysthyroïdie a été noté chez 7 (7,2%) malades, dont 5 (5,15%) ont une hyperthyroïdie et 2 malades (2,06%) ont présenté une hypothyroïdie
 - ✓ 02 malades ont présenté un lupus avec des anticorps anti-nucléaires positifs soit 2,06% des cas.
 - ✓ Des manifestations psychiatriques à type de trouble mineur de l'humeur ont été notées chez 3 malades (3,1 %).
 - ✓ 5 malades (5,15 %) ont présenté des signes cutanés faits de prurit (3 malade).

✓ 2 cas de granulomatose dont une cutanée localisée et une autre systémique avec signes généraux, atteinte articulaire, cutanée et adénopathie médiastinale.

✓ Autres signes sont également rencontré comme vertige (2 malades) et dyspnée (1 malade).

Par ailleurs 7 patients (7,2%) ont nécessité une réduction des doses du traitement vu la gravité des effets secondaires.

Un arrêt prématuré de traitement a été noté chez 9 (9,3 %) malades suite à des effets indésirables graves ou autres événements :

- ü trois malades ont arrêté suite à un infarctus de myocarde
- ü quatre malades ont arrêté suite à une décompensation oedémato-ascitique.
- ü Un malade a arrêté suite a une pancréatite aigue à la 14^{ème} semaine de traitement
- ü Un malade a arrêté en raison d'une thrombopénie immunologique induite par interféron avec syndrome hémorragique.

Tableau 14 : principaux effets secondaires au traitement antiviral dans notre série

Effets secondaires	Nombre	pourcentage
Asthénie	81	83,5 %
Syndrome pseudo grippale	88	90,7 %
Troubles digestifs	54	55,6 %
Hématologique :	56	57,7 %
Anémie \leq 11 mg/dl	39	40,2 %
Leucopénie	25	25,8 %
Thrombopénie	44	45,4 %
Dysthyroïdie :	7	7,2 %
Hyperthyroïdie	5	5,15 %
hypothyroïdie	2	2,06 %
Auto-immune :	2	2,06 %
Lupus	2	2,06 %
Cutanée :	5	5,15 %
Prurit	3	3,1 %
Granulomatose cutanée	1	1,02 %
Granulomatose systémique	1	1,02%
Psychiatrique :	3	3,1 %
trouble mineur de l'humeur	3	3,1 %
Réduction de dose	7	7,2 %
Arrêt de traitement	9	9,3 %
Autres :	3	3,1 %
Dyspnée	1	1,02 %
Vertige	2	2,06 %

IV. Discussion

Cette étude rétrospective monocentrique réalisée dans le service de médecine interne de l'HMMI a permis de regrouper 97 dossiers de patients ayant une hépatite chronique virale C. Elle comporte des points faibles et des points forts.

C'est une étude rétrospective, comportant des biais de sélection. En effet seuls les patients mutualistes ou appartenant aux forces armées royales et/ou appartenant à une classe sociale de haut ou moyen niveau socio-économique ont pu avoir accès au traitement. L'exploitation des dossiers étaient dans certains cas incomplets n'autorisant pas une analyse statistiques de certaines variables.

Par ailleurs c'est la première étude réalisé dans le service de médecine interne de l'HMMIM concernant l'hépatite virale chronique C permettant une étude du profil épidémiologique, clinique, paraclinique et thérapeutique de l'hépatite chronique virale C. L'expérience du service dans la prise en charge du VHC peut être évaluée à travers ce travail.

1- Aspect épidémiologique

a) Age et le sexe :

L'âge moyen de nos patients est 60,37 ans. Il s'agit donc d'une population âgée, contrairement à ce qui est rapporté dans les différentes séries randomisées [89] et non randomisée [90] qui ont retrouvé un âge jeune de leurs malades traités pour l'hépatite virale chronique C. En Algérie [91] l'âge moyen des patients suivi pour l'HVC est de 49ans, et de 56 ans en Tunisie [92]. Une série nationale non randomisée [93] a trouvé un âge relativement jeune 53 ans, alors que d'autres études nationales [94,125] ont rapportés un âge avancé tout comme ceux de notre étude. Dans notre étude L'âge avancée de nos malades traités pourrait être

expliqué par la nature de population cible suivi à l'HMMI qui est pour une grande partie faite de militaires retraités. L'atteinte des sujets adultes reste une caractéristique mais toutes les tranches d'âge peuvent être touchées.

Le sexe ratio (homme /femme) de 1,25, on note une légère prédominance masculine, dans les série nationales cités ci-dessus la répartition de sexe est égale (sex-ratio=1,03 et 1,05). Cependant une prédominance masculine a été rapportée dans d'autres études avec des pourcentages allant jusqu'à 67% [89,90].

b) Facteurs de risque de transmission de VHC :

L'étude des facteurs de risque potentiels de transmission de VHC chez nos malades montre que la contamination s'est faite essentiellement par :

ü La voie parentérale non transfusionnelle (soins dentaires en milieu non médicalisé) retenue chez 24,7 % des cas.

Ce résultat est concordant avec certaine études maghrébines avec des fréquences respectivement de l'ordre de 22,6 % et 68,4 à Rabat [94,125] et 21% à Tlemcen [91]. Des fréquences plus importantes ont été également signalées au niveau national (55 %, 68,4 % des cas) [95,125]. Par ailleurs Ce mode de contamination est rarement incriminé dans certains pays comme l'Italie (9 %) [96] mais surtout en Tunisie (0,63 %) [92].

ü Parentérale (transfusion et hémodialyse) : retrouvée chez 14,42 % des cas, sachant que la quasi-totalité des cas avaient bénéficié de transfusion avant l'année 1994.

Au niveau international, la transfusion de produits sanguins et dérivés a joué un rôle majeur dans la propagation de l'infection à VHC jusqu'à 1990. Selon une étude faite par une équipe française en 2010, la transfusion était responsable à l'infection chronique à HVC en France chez 49,9 % des cas [97], et selon une autre

plus ancienne chez 32 % en 2007 [98]. Au Canada (Québec), la transfusion a été incriminée dans 20,5 % des cas [99]. En Algérie (16%) [91], en Tunisie (15%) [92].

Au niveau national, une étude a retrouvé ce mode incriminé dans 21,7 % des cas [95], d'autres études ont rapporté un taux de 27,4%, 23,4 % (Rabat) [93, 125].

Cependant, les mesures de sécurité transfusionnelle ont permis de réduire progressivement les risques de transmission du VHC, pour les amener actuellement à un niveau presque nul.

Les antécédents de chirurgie ont été notés chez 26,8% des cas, qui remontent à plus de 30 ans chez plusieurs malades.

Ces antécédents peuvent être susceptibles d'être une source de contamination, ce qui pourrait s'expliquer par le fait de l'utilisation de matériels non jetables, et le fait que les mesures de stérilisation des instruments n'étaient probablement pas suffisamment puissantes pour éliminer le VHC.

Dans une étude tunisienne Les antécédents d'intervention chirurgicale étaient notés chez 20 % des cas [92], une étude nationale a rapporté par contre une étude nationale a rapportée un taux de 2,42 % [95]. Le lien de causalité avec l'acte chirurgical ne peut être établi avec certitude. Mais il est intéressant de noter par ailleurs que certains de ces actes ont été réalisés dans des situations d'opérations de maintien de paix ou de guerre nécessitant le plus souvent des transfusions de produits sanguins.

Comme cela a été démontré dans d'autres études, la part de du tatouage dans les modes de contamination ne représente dans notre échantillon qu'une faible proportion. Ceci constitue probablement la conséquence de la régression importante de cette habitude du fait de changement de conception de beauté et de l'amélioration de niveau socioculturelle. En revanche, dans certains pays où le

tatouage connaît un regain d'intérêt et selon une étude réalisée au Canada ce mode est présent chez 51 % des cas [99].

Le rapport sexuel non protégés ne représente également qu'une faible proportion dans notre série 2,06 %. Ce mode de contamination est habituellement décrit chez les patients coinfectés (VIH-VHC).

L'exposition professionnelle est noté chez 1,03 % des cas, ce résultat est concordant avec les séries nationales et internationale ; Rabat (0,81%) [92]; Algérie (2,46 %) [92] ; Canada (0,3 %)[99].

Par ailleurs la toxicomanie surtout intraveineuse constitue un mode de contamination majeur avec des fréquences allant jusqu'à 46%, 77 %,81% selon nombreuse études réalisées dans différents pays (France, Canada, USA) [97,99]. Dans notre étude, aucun cas de toxicomanie intra veineuse n'a été relevé, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que la toxicomanie constitue par un tabou difficilement avouable , et aussi par le fait que cette pratique heureusement n'est pas bien répandu dans notre pays.

L'acupuncture liée de façon significative au risque de contamination par le VHC dans nombreuse études. 15,4% dans une étude canadienne [99], surtout celle réalisée en Asie ou ce genre de thérapeutique demeure très fréquent.

Dans notre série On note que 28 cas, présentant un ou plusieurs facteurs de risque précités, soit mixte, ce qui représente 35% de l'ensemble des cas.

Enfin aucun facteur de risque n'été retrouvé chez 39,2 % de nos patients. Pour différents auteurs, le mode de contamination n'a pu être identifié dans 8 à 20 % des cas [96, 97, 98,99]. Chez ces malades soit qu'il existe un mode de contamination encore inconnu soit qu'il s'agit plus probablement de transmission percutanées méconnues : vaccination en masse, scarification, circoncision, piercing, partage de

objets de toilette intime, transmission intra familiale, injection de médicament par matériels non jetable.

Tableau 15: caractéristiques épidémiologique des malades traités pour l'hépatite c chronique dans les séries marocaines.

	Notre série (2015) N=97	Rabat (2001) N=124	Rabat (2011) N=98
Type d'étude	rétrospective	Prospective	prospective
période	2009_2014	1992-2000	2010-2011
Sexe (homme)	56 %	58 %	32,7 %
L'âge moyen (extrêmes)	60,37ans (25_85)	50 ans (23_70)	59,2(31-81ans)
Facteurs de risque :			
Transfusion	10,3 %	27,4 %	23,5 %
Soins dentaire	24,7 %	22,6 %	68,4 %
Chirurgie	26,8 %	2,42 %	70,4 %
Hémodialyse	4,12 %	-	-
tatouage	3,1 %	0,81%	7,1 %
Rapport sexuelle non protégé	2,06 %	-	1 %
Exposition professionnelle	1,03 %	0,81	6,1 %
Toxicomanie IV	0,00 %	0,00 %	0,00 %
inconnu	39,2 %	4,84 %	-

Tableau 16: caractéristiques épidémiologique des malades atteints d'hépatite c chronique dans les séries internationales.

	Notre série(Meknès) Maroc (2015) N=97	Grenoble France (2010) N=168	Tlemcen Algérie (2014) N=39	Québec canada (2004) N= 2 482
Type d'étude	rétrospective	rétrospective	rétrospective	rétrospective
période	2009-2014	2005-2009	2006-2013	2002_2004
Sexe (homme)	56 %	60,7 %	49 %	66,9 %
L'âge moyen (extrêmes)	60,37ans (25_85)	51,2 ans (22_79)	57 ans (27_78)	43,3 ans (20<_ 80>)
Facteurs de risque :				
Transfusion	10,3 %	17,3 %	29 %	20 ,5 %
Soins dentaire	24,7 %	–	31 %	–
Chirurgie	26,8 %	–	35 %	–
Hémodialyse	4,12 %	–	–	–
tatouage	3,1 %	–	–	51 %
Rapport sexuelle non protégé	2,06 %	–	8 %	19,9 %
Exposition professionnelle	1,03 %	–	5 %	7,7 %
Toxicomanie IV	0,00 %	40,5 %	8 %	77,8 %
inconnu	39,2 %	31 ,0 %	15 %	-

2- Aspects clinique

a) Circonstances de découverte

Sur les cas étudiés, l'hépatite virale a été découverte dans 48,4 % suite à une symptomatologie, dans 26,8% suite à un bilan systématique, dans 4,12 % suite à un don de sang et dans 1,03 % suite à un bilan de préconception, chez 19,65 % des patients le mode de découverte est non déterminé, ces résultats sont conforme à ceux de la littérature.

En Tunisie l'hépatite virale C est découverte lors d'un don de sang, avec une Prévalence de 1.09% chez 2006 donneurs de sang [92]. En France l'hépatite C est découverte dans la majorité des cas lors d'un don de sang 46.2% en 2001 et lors d'un bilan systématiques 56.8% en 2007 [98] . En Algérie l'hépatite virale a été découverte dans 31% suite à un bilan systématique, dans 8% suite à un bilan pré-nuptial, dans 5% suite à un don de sang et dans 28% suite à une symptomatologie [91].

b) Signes cliniques :

ü Selon notre étude, l'infection virale est asymptomatique dans 51,6 % des cas Étudiés. Les principaux signes cliniques rapportés sont l'asthénie durable dans 23,5 % des cas, subictère dans 13,5 %.

Nos résultats rejoignent les données Française en 2007 : trouve que l'hépatite virale C est le plus souvent asymptomatique dans 60% des cas et symptomatiques dans 40% des cas avec comme principaux signes cliniques asthénie 46% et l'ictère 17% [98].

En Tunisie on trouve aussi que l'hépatite C est asymptomatique dans 50% avec des signes cliniques : l'asthénie 25% et syndrome digestif dans 20% des cas [92]. En Algérie L'infection virale est asymptomatique dans 31 % des cas étudiés.

L'asthénie dans 28% des cas, l'ictère avec 16% et le syndrome algique avec 15% des cas [91].

3- Aspects paraclinique:

i. La cytolyse :

Les aminotransférases sériques, stigmates de la lyse des hépatocytes constituent un élément fondamental dans le diagnostic biologique des hépatites virales, les transaminases représentent également un élément de surveillance de l'hépatite virale C : leur augmentation pendant plus de six mois signe le passage à la chronicité, et 60 à 90 % des hépatites chroniques avec transaminases élevées évoluent vers une maladie hépatique fibrosante contrairement aux patients ayant des transaminases normales[122,123].

Dans notre série les taux supérieurs à trois fois la normale dans 17,52 % des cas, entre 2 et 2,9 N chez 29,8 %, entre 1 et 1,9N chez 42,26 % et normale chez 10,3 %, soit 88,9 % de cytolyse. La cytolyse légèrement plus élevée par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature.

En France en 2007 une étude a apporté 58% cytolyse hépatique [98]. En Tunisie on trouve les mêmes résultats 48% de cytolyse hépatique[92].. Et en Algérie une étude a rapportée 33% Hypertransaminasémie [91]. Et dans des séries nationales, on trouve 100 % de cytolyse (Fès) et 48% (Casablanca) [121].

ii. Le profil virologique :

1. La charge virale

La détermination de la charge virale du VHC n'a pas d'intérêt dans le diagnostic des infections par le VHC. En revanche, elle prend toute son importance à

la fois dans le bilan pré thérapeutique et dans le suivi thérapeutique des patients atteints d'hépatites C chroniques.

Dans notre série la PCR quantitative a été effectuée chez tous les malades, elle a révélé: Une forte charge virale ($CV \geq 800000$ UI /ML) chez 32,9 % des patients testés, une faible charge virale chez 67,1%, L'ARN virale était indétectable chez 6,17 %, ces résultats sont conformes à ceux de la littérature.

Dans des séries nationales on a trouvé, une forte charge virale chez 49 % des patients (Fès, Rabat) [94,100].

2. Le génotype

La répartition des différents génotypes et sous-génotypes n'est pas la même selon les régions du globe, dans certaines parties du monde les données ne sont même pas disponibles notamment en Afrique. Le génotype le plus commun en Amérique du Nord, en Europe et au Japon est le type 1 (dans 70% des cas) suivi du type 2 et du type 3 [101]. En revanche, les génotypes 4, 5, et 6 ont une distribution restreinte à certaines parties du monde. Le type 4 infecte principalement l'Égypte, le Moyen-Orient, l'Afrique du Nord et sub-saharienne. Le génotype 5 est présent en Afrique du Sud et le génotype 6 circule dans les pays d'Asie du Sud-est [102].

Dans notre série, c'est le génotype 2 qui est le plus fréquemment (57,7%) rencontré chez nos malades, le génotype 1 représente 42,3%.

Il est à noter que ces résultats sont pratiquement comparables ceux obtenus dans des séries nationales, dans une étude réalisée par l'institut Pasteur par Bennani et Al, il a trouvé que 57 % des 105 malades infectés par le VHC ont un génotype 1 [103]. Ceci se trouve aussi dans deux séries de Rabat où respectivement 54 % et 62 % des patients traités sont infectés par le génotype 1.

Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études réalisées dans certains Pays du bassin méditerranéen, En Algérie, le génotype 1 est le plus fréquent avec une fréquence de 70% à 80%, les génotypes 2 et 3 de : 20% à 30% selon une étude menée en 2010 [104], dans les études tunisiennes (génotype 1: 75%) et les études Française (génotype 1 dans 66.6%) [105].

En revanche ces résultats diffèrent de ceux auxquels ont aboutit les études menées dans nombreux Pays africains où le génotype 4 est majoritaire (Egypte, Arabie saoudite, Afrique centrale, Gabon, Burundi, Cameroun). [105, 106,107]. Cependant les études de génotype en Afrique revêtent, d'une manière générale, un caractère fragmentaire du fait qu'il n'englobe pas tous les Pays Africains en raison notamment de taux d'analyses, de l'insuffisance des cadres spécialisés et des infrastructures adéquates.

Dans d'autres pays d'Europe comme le Portugal, l'Allemagne, l'Espagne, et le Japon le génotype 1 demeure prédominant avec des fréquences allant de 41 à 60%. Il y a une forte prévalence du génotype 1a aux Etats-Unis d'Amérique, au Royaume Uni et au Japon (70% des cas au Japon sont de type 1b) [108,109].

Il est important de signaler qu'on trouve aucun cas de génotype 3, 4, 5, 6 dans notre population étudiée. En revanche, le génotype 3 a été fréquemment observé au Royaume Uni, en France, au Suède et au Brésil. Et les génotypes 4, 5, et 6 ont une distribution restreinte à certaines parties du monde. Le type 4 infecte principalement l'Egypte, le Moyen-Orient, l'Afrique du Nord et sub-saharienne. Le génotype 5 est présent en Afrique du Sud et le génotype 6 circule dans les pays d'Asie du Sud-Est [108,109].

Ces variations de distribution des génotypes d'un pays à l'autre peuvent s'expliquer par la différence des caractéristiques épidémiologiques telles que

l'âge, le sexe, et le mode de contamination. En France en 1999, les génotypes 1b et 2 étaient plus fréquemment retrouvés chez les femmes que chez les hommes, et chez des patients âgés de plus de 50 ans. Alors que les génotypes 1a et 3 étaient plus fréquents chez des patients masculins de moins de 50 ans. Les génotypes 1b et 2 sont retrouvés plus fréquemment chez des patients présentant une histoire de transfusion de produits sanguins que chez des patients contaminés par un génotype 1a ou 3. Les études d'épidémiologie moléculaire ont montré une association entre le sous-type 3a et la contamination par toxicomanie intra-veineuse dans de nombreux pays sur le continent européen. En plus cette répartition subit constamment des changements avec le temps en rapport avec les modifications des modes de contamination et aussi du mouvement migratoires incessant de la population. [107, 108,110].

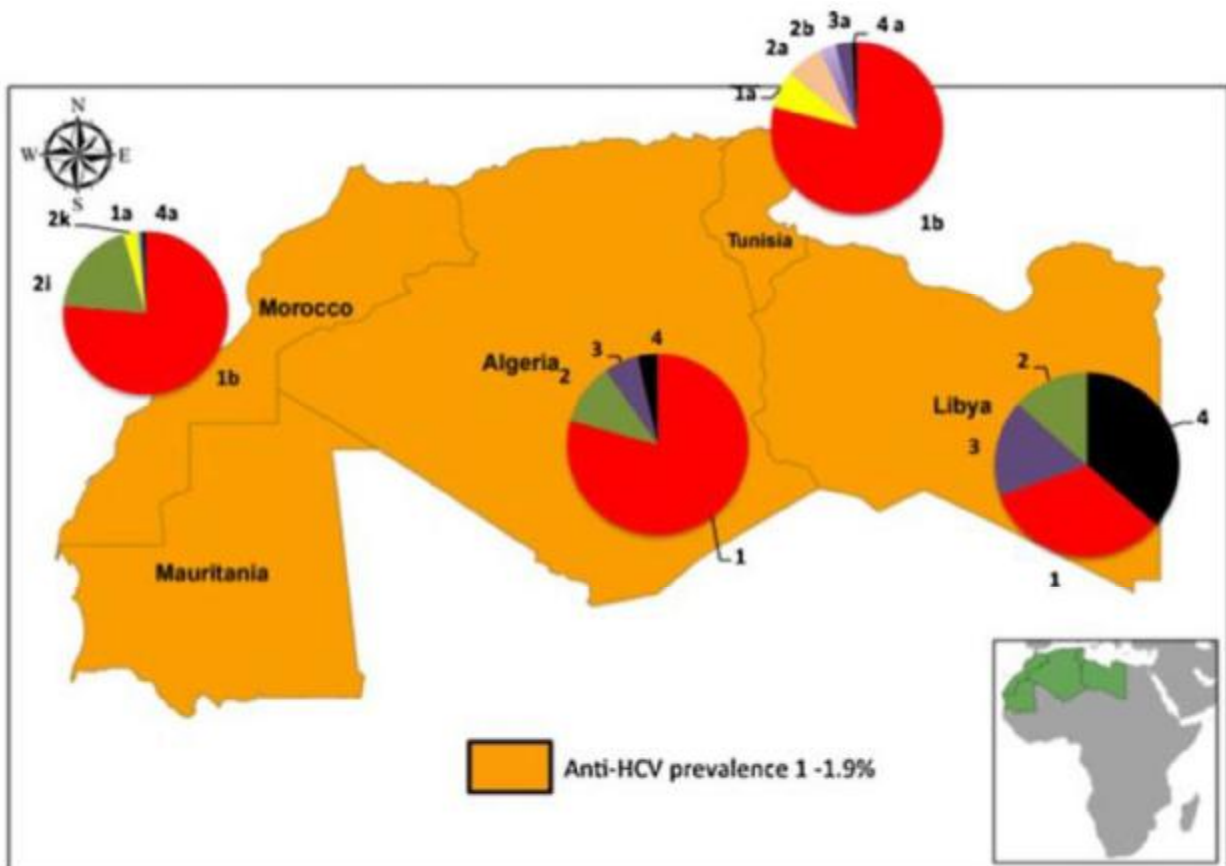


Figure : Répartition de génotypes de VHC au Maghreb

3. Virus associé

- aucun patient parmi nos 97 patients, n'a une sérologie HIV positive, et deux patients (2,06 %) ont antigène Hbs positive.

Plusieurs études collaboratives françaises, menées sous l'égide du GERMIVIC, à partir d'une cohorte d'environ 25 000 patients infectés par le VIH ont rapporté 20% de co-infection VIH-VHC, ce taux élevé peut être expliqué par le fait que les modes de transmission sont communes surtout la toxicomanie et les rapports sexuels non protégés [115].

L'association VHC-VIH fréquemment rapportée dans la littérature, est rare dans notre contexte, probablement par le fait que la contamination de VHC par les modes toxicomanie ou les rapports sexuels non protégés sont parallèlement exceptionnelles dans notre contexte.

Le taux co-infection VHC-VHB dans notre étude se concorde avec les données de la littérature, une étude basée sur l'analyse des données de cas cliniques d'hépatite C, issues du registre National des Anciens Combattants aux USA a rapporté que Parmi les 99 548 patients infectés par le VHC, 1 370 (1,4 %) présentaient une co-infection par le VHB [116].

iii. Aspects histologiques

L'examen histopathologique est soumis en pratique à plusieurs systèmes de scores semi quantitatifs standardisés et reproductibles qui expriment chaque lésion élémentaire en valeur numérique correspondante. Plusieurs scores existent; le score de Knodell (1981), les scores modifiés de Scheuer (1991) puis d'Ishak (1994) et le score METAVIR (1996) mais ce dernier reste le plus couramment utilisé et plus répandu surtout dans les pays francophones.

Cet examen est fondamental, il présente une utilité clinique en fournissant un pronostic et une aide décisionnelle à la stratégie thérapeutique.

Dans notre série, 59,8 % patients ont présenté une fibrose minimale (F1-F2), et 40,2 % étaient en stade F3-F4 de Métavir, ces résultats sont pratiquement comparables ceux obtenus dans des séries nationales [94,100]. Par contre certaines études internationales sont rapportées des taux de cirrhose plus bas, Grenoble (23,2 %) [117]. Ce taux élevé de cirrhose dans notre contexte peut s'expliquer par l'existence de Plusieurs facteurs, qui influencent le mode de progression de la fibrose hépatique notamment l'âge du patient, son sexe, la consommation d'alcool, le système immunitaire, stéatose et certains facteurs génétiques, sans oublier le retard diagnostique vu l'évolution silencieuse de la maladie.

Plusieurs études ont montré que le stade de fibrose des patients était inversement corrélé avec le taux de RVS [119,120]. La fibrose serait un facteur prédictif de résistance au traitement.

Tableau 17: caractéristiques paraclinique des malades atteints d'hépatite c chronique dans les séries nationales.

	Notre série (Meknès) (2015) N=97	Fès 2007 N=168	Rabat 2005 N=39	Rabat 2011 N=98
Génotype :				
1	42,3 %	55 %	62 %	62,3 %
2	57,7 %	43 %	37 %	35,7 %
3	0,00 %	0,00 %	1 %	0,00 %
4	0,00 %	2 %	0,00%	1 %
5	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
ND	-	-	-	1 %
cytolyse	89,7 %	100 %	-	100 %
Charge virale :				
≥800000 UI /ml	32,9 %	49 %	49 %	53,6 %
≠800000 UI/ml	67,1 %	51 %	51 %	46,4 %
Profil histologique :				
F1-F2				9,8 %
F3-F4	59,8 %	25%	-	64,3 %
cirrhose	40,2 %	37 %	30,9 %	21,9 %
indéterminé		38 %	-	-
VIH positive	0,00 %	0,00 %	0 ,00 %	-
VHB	2,06 %	2 %	0,00 %	-

Tableau 18: caractéristiques paraclinique des malades atteints d'hépatite c chronique dans les séries internationales.

	notre série(Meknès) (2015) N=81	Grenoble 2010 N=168	Tlemcen(Algérie) 2014 N=39
Génotype :			
1	42,3 %	43,5 %	38 %
2	57,7 %	11,9 %	52 %
3	0,00 %	28,6 %	5 %
4	0,00 %	15,5 %	5 %
5	0,00 %	0,6 %	0,00 %
cytolyse	89,7 %	75 %	33 %
Charge virale :			
≥800000 UI /ml	32,9 %	Exprimée en moyenne :	35 %
≠800000 UI/ml	67,1 %	5.74 +/- 0.85 (log UI/ml)	57,4 %
Non déterminé	0,00%	0,00%	7,6 %
Profil histologique :			
F1-F2	59,8 %	-	35,9 %
F3-F4	40,2 %	F4 (23,2 %)	30,7 %
indéterminé	0,00 %	-	33,3 %
VIH positive	0,00 %	-	5 %
VHB	2,06 %	-	0,00 %

4- Aspects thérapeutique

La prise en charge de l'hépatite C chronique est liée à sa découverte en 1989. Depuis l'identification du virus, il y a près de 26 ans, les modalités de traitement ont évolué. Le traitement antiviral a reposé successivement sur l'interféron (IFN) standard pendant 6 mois et ensuite 12 mois ; puis sur la bithérapie, interféron + ribavirine puis interféron pégylé + ribavirine. puis Les premiers inhibiteurs spécifiques de la protéase virale C, le télaprévir (TVR) et le bocéprévir (BOC), ont été introduits en 2011 avec des grands espoirs. Enfin en 2014 avec l'introduction de nouveaux DAA , ces molécules ainsi que d'autres qui sont en évaluation clinique avancée révolutionnent actuellement le traitement de l'hépatite C chronique. Elles permettent à présent un traitement très efficace (taux de SVR >90%).

Dans notre série tous malades ont reçu un traitement antiviral à base de la bithérapie pegylée (interféron pegylée alpha 2a à dose de 180 µg/kg/semaine avec la ribavirine à dose de 800 à 1200 mg en fonction de poids de malade).

c) Réponse au traitement :

La réponse virologique à terme dans notre série est 78,35 %. 21,65 % des patients sont non répondeurs. La réponse virologique prolongée est de 59,8% 18,55 % des patients qui ont rechutés, après la fin du traitement.

48,8 % des malades atteints de génotype 1 ont eu une réponse virologique prolongée, contrastant à 67,8 % des patients présentant le génotype 2.

✓ Séries marocaines : [92, 94, 100]

La réponse virologique à terme dans deux séries de Rabat et la série de Fès est respectivement 62 % en 2002, 72 % en 2005 et 57 % en 2007, et la réponse virologique prolongée 31%, 36%, 32,5%. Cette différence peut être expliquée par le

fait que dans la 1 ère étude tous les patients avaient reçu de la bithérapie standard alors que la deuxième étude le schéma thérapeutique était basé sur la bithérapie pegylée, mais le troisième groupe était hétérogène puisque 32% des patient ont reçu de la bithérapie standard et 65 % ont reçu la bithérapie pegylée.

Tableau 19: réponse virale chez les malades traités à terme dans les séries marocaines.

	Notre série(Meknès) (2015) N = 97	Fès (2007) N=40	Rabat (2005) N=168	Rabat (2011) N=98
Réponse virale à terme	78,35 %	57 %	72 %	–
Réponse virologique soutenue	59,8 %	32,5 %	36 %	57,8 %
rechute	18,55 %	7,5 %	-	15,6 %
Non réponse	21,65 %	42,5 %	28 %	26,6 %
Patient non réévaluer 6 mois après la fin de traitement	0 %	31 %	40 %	28 %

▼ Sériés internationales

Selon les données de la littérature, le taux de réponse virologique soutenue obtenu chez les malades, indépendamment de leur génotype et de leur charge virale, est de 54 % pour le peginterféron α -2b et de 56 % pour le peginterféron α -2a. Chez les patients infectés par un virus de génotype 1, le taux de réponse virologique obtenu infectés par un virus de génotype 2 ou 3, les taux de réponse

virologique sont respectivement de 82 % et 76 % avec le peginterféron α -2b et le peginterféron α -2a [110].

Le traitement antiviral a fait la preuve de son efficacité dans de nombreuses études randomisées, qui concernent par nécessité des malades très sélectionnés.

- Etude IDEAL (2009) [112]

L'étude IDEAL a comparé, chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, l'efficacité et la tolérance des traitements associant la ribavirine au peginterféron alfa-2b à la dose standard de 1,5 μ g/kg, au peginterféron alfa-2b à la dose de 1,0 μ g/kg ou au peginterféron alfa-2a pendant 48 semaines. Elle a montré que les taux de RVS ne différaient pas significativement entre ces différents groupes. En effet, le taux de RVR était de 39,8% avec le peginterféron alfa-2b à la dose standard, 38,0% avec le peginterféron alfa-2b à la dose de 1,0 μ g/kg et 40,9% avec le peginterféron alfa-2a. Le taux de rechute quant à lui était de 23,5% avec le peginterféron alfa-2b à la dose standard, 20,0% avec le peginterféron alfa-2b à 1,0 μ g/kg et 31,5% avec le peginterféron alfa-2a. Le taux de réponse à la fin du traitement était plus important dans le groupe ayant reçu le peginterféron alfa -2a mais le taux de rechute était également supérieur. Parmi les patients avec un ARN-VHC indétectable dès la 4^{ème} ou la 12^{ème} semaine de traitement, une réponse virologique soutenue était obtenue chez respectivement 86,2% et 78,7% des patients. Dans les 3 groupes, une réponse virologique précoce était donc fortement associée à une réponse virologique soutenue. Cette étude a montré que moins de 5% des patients qui ont obtenu une réduction de leur charge virale inférieure à 1 log₁₀ UI/ml par rapport à leur charge virale de base à la semaine 4, ont obtenu une réponse virologique soutenue. On a également constaté qu'une charge virale qui devenait indétectable tardivement

au cours du traitement (après 12 semaines) était associée à une plus grande probabilité de rechute après l'arrêt du traitement. Cette étude a également montré qu'une augmentation de l'exposition à la ribavirine pendant le traitement était associée à une plus grande probabilité de RVS chez tous les patients. Néanmoins, une réduction de dose de ribavirine à cause de l'anémie associée au traitement ne semblait pas diminuer la probabilité de RVS.

Dans les séries non contrôlées, les publications concernant les résultats du traitement antiviral de l'HVC, dans la vraie vie, dans la population générale non sélectionnées sont rares.

- étude faite à CHU de Grenoble 2010 [117] :

Une réponse virologique en fin de traitement a été obtenue chez 95.6% des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 et chez 65% des patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5.

Le taux de RVS a atteint 78.7% pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 et 44.7% pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5

- Enquete française 2010 [124]. :

Cette enquête a révélé les résultats suivantes: 34,5 % patients étaient non répondeurs virologiques, 19 % répondeurs–rechuteurs, et seulement 46,5 % en réponse virologique soutenue.

- l'enquête EPIC 2010 [97].

Il s'agit une étude multicentrique rétrospective réalisée dans 28 services français de médecine interne, hépato-gastroentérologie et maladies infectieuses qui a rapportée les résultats de traitement antivirale dans la vraie vie : 41,3 % patients

étaient non répondeurs virologiques, 28,1% répondeurs–rechuteurs, et seulement 30,7 % en réponse virologique soutenue.

- En Algérie [113].

Une étude rétrospective sur dossiers de patients(85) suivis en consultation de janvier 2007 à septembre 2013 a rapporté les résultats suivants : une réponse virologique soutenue (52,38 %) (G1 : 44,82 %) (G2 : 33,3 %), (G3 : 100 %), G4 (75 %). Six patients non répondeurs (9,7 %), 5 rechutes (8,6 %), 3 arrêts prématurés du traitement, 6 décès, 6 perdus de vue et 14 patients sont en attente des dernières PCR.

A la lumière de résultats de notre étude et ces études nationales et internationale, avec toutes les insuffisances qu'elles peuvent contenir ont peut conclure que le résultat de traitement antivirale C reste encore non satisfaisant, d'où la nécessité de recours aux nouveaux traitements antivirales qui sont actuellement disponible dans notre marché avec un taux d'efficacité arrivant dépassant les 90% selon les 1^{er} résultats.

Tableau 20: réponse virale chez les malades traités à terme dans les séries internationales

	Notre série (Meknès) (2015) N = 97	CHU Grenoble (2010) N=188	CHU Alger (2014) N=85
Réponse virale à terme	78,35 %	76,2 %	–
Réponse virologique soutenue :	59,8 %	58,5 %	52,38 %
G1 :	48,8 %	44,7 %	44,82 %
G2 :	67,8 %	78,7 %	33,3 %
rechute	18,55 %	17,7 %	8,6 %
Non réponse	21,65 %	23,8 %	9,7 %

d) Tolérance au traitement : [91,94, 100,125, 126].

La connaissance des effets secondaires des traitements antiviraux de l'hépatite C provient des essais thérapeutiques, des études de cohorte prospectives, des essais cohorte rétrospectives et des cas cliniques rapportés.

Les effets indésirables dus aux molécules utilisées dans notre série ne sont pas négligeable et ils ont été rapportés dans les séries Marocaines [94, 100] (voir le tableau), et aussi dans les différentes séries de la littérature [125]. , mais avec des proportions moindres. Parmi les effets indésirables rares, le syndrome dépressif nécessite une mention particulière, un trouble de l'humeur mineur a été noté chez trois malade dans notre série et 2 % des cas dans la série de rabat, alors que son incidence est alentour de 30% dans des les séries internationales, d'autres manifestation psychologique ont été rapportés dans la littérature à savoir une insomnie (30% des cas), une altération de l'humeur, de la nervosité, de l'anxiété (10 à 20% des cas), de l'irritabilité (20 à 30% des cas), des difficultés de concentration, une diminution de la libido, mais peuvent aussi parfois entraîner une dépression avec idées suicidaires, des états psychotiques ou maniaques et des suicides. Ces effets secondaires surviennent surtout chez les malades toxicomanes et/ou ayant des antécédents de dépression [125,126]. .

Une réduction des doses ou un arrêt de traitement pour effet indésirable a été noté dans notre série, respectivement, dans 7,2 % et 9,3 % des cas contre 42 % et 14 % dans la littérature internationale [91, 126].

Cette meilleur tolérance au traitement de nos malades soulève beaucoup de questions : est ce que nos malade sont moins plaintifs ? Est ce que le profil de nos malades est différent de celui des occidentaux ? Ou les dossiers de nos malades sont-ils incomplets ? Où faut-il élaborer un questionnaire préétabli indiquant tous

les effets indésirable possibles du traitement antiviral que le médecin doit remplir à chaque consultation ? Pour répondre à ces questions nous devons continuer notre étude en incluant plus de malades, tout en sensibilisant nos confrère à écouter leurs malades, à chercher et à mentionner toute plainte rapporter par les patients.

Tableau 21: principaux effets indésirable du traitement antiviral dans les séries marocaines.

Effets secondaires	Notre série	Fès	Rabat
	(2015) N=97	(2007) N=40	(2005) N=168
Asthénie	83,5 %	97 %	11 %
Syndrome pseudo grippale	90,7 %	–	–
Troubles digestifs	55,6 %	–	–
Hématologique :	57,7 %	–	–
Anémie \leq 11 mg/dl	40,2 %	42 %	9 %
Leucopénie	25,8 %	27 %	22 %
thrombopénie	45,4 %	27 %	14 %
Dysthyroïdie :	7,2 %	10 %	6 %
Hyperthyroïdie	5,15 %	–	–
hypothyroïdie	2,06 %	–	–
Auto-immune :	2,06%	–	–
lupus	2,06 %	–	–
Cutanée :	5,15 %	9 %	18 %
Prurit	3,1 %	7 %	10 %
Granulomatose cutanée	1,02 %	–	–
Granulomatose systémique	1,02 %	–	–
Psychiatrique :	3,1 %	–	1 %
trouble mineur de l'humeur			
Réduction de dose	7,2 %	20 %	–
Arrêt de traitement	9,3 %	2 %	–
Autres :	3,1 %	–	–
Dyspnée	1,02 %	–	–
vertige	2,06 %	–	–

Tableau 22: principaux effets indésirable du traitement antiviral dans les séries internationales.

Effets secondaires	Notre série HMMIM (2015)	France CHU Brest (2013)	Algérie Tlemcen (2014)
Asthénie	83,5 %	66,7 %	11 %
Syndrome pseudo grippale	90,7 %	75 %	15 %
Troubles digestifs	55,6 %	50 %	8 %
Hématologique :	57,7 %	78,4 %	–
Anémie ≤ 11 mg/dl	40,2 %	30,6 %	41 %
Leucopénie	25,8 %	63,9 %	36 %
thrombopénie	45,4 %	23,3 %	26 %
Dysthyroïdie :	7,2 %	3,5 %	6 %
Hyperthyroïdie	5,15 %	3,5 %	–
hypothyroïdie	2,06 %	–	–
Auto-immune :	2,06 %	–	–
lupus	2,06 %	–	–
Cutanée :	4,12 %	22,2 %	15 %
Prurit	3,1 %	–	–
Granulomatose cutanée	1,02 %	–	–
Psychiatrique :	3,1 %	25 %	–
trouble mineur de l'humeur			
Réduction de dose	7,2 %	20 %	16,2 %
Arrêt de traitement	9,3 %	11 %	–
Autres :	3,1 %	–	–
Dyspnée	1,02 %	–	–
vertige	2,06 %	3,5 %	–

CONCLUSION

L'hépatite virale C pose un problème majeur de santé publique, d'une part vu sa fréquence et d'autre part vu ses complications avec le risque d'évolution vers le cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

A travers une étude rétrospective réalisée dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès regroupant 97 dossiers d'hépatite chronique C, nous avons étudiés les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, évolutives et thérapeutiques.

- L'âge de diagnostic de l'hépatite virale C à la soixantième décade était le plus prédominant.

- Une légère prédominance masculine a été notée.

- Les soins dentaires en milieu non médicalisé occupaient la première place parmi les modes de transmission du VHC, suivis par la chirurgie.

- La découverte de l'hépatite chronique C était fortuite dans la majorité des cas vu que les porteurs chroniques du VHC sont le plus souvent asymptomatiques

- Seuls les génotypes 1 et 2 ont été retrouvés.

- 40,2 % de nos patients ont été diagnostiqués au stade de fibrose sévère.

_ Le traitement antiviral a été instauré pour tous nos malades, et La réponse virologique à terme était favorable dans 78,35% des cas, avec une réponse virologique prolongée dans 59,8 % des cas, Echec ou non réponse au traitement (21,65 %), rechute (18,55 %), 49 % des patients ayant le génotype 1 sont rependus au traitement contrastant à 68 % de génotype 2.

_ Les effets secondaires sont très fréquents, les plus rencontrés sont le syndrome pseudo grippale (90,7 %), l'asthénie (83,5%), troubles digestifs (55,6%), atteinte hématologique (57,7 %) dont l'anémie 40,2 %, thrombopénie 45,4 %, et leucopénie 25,8 %.

La bithérapie IFN- PEG et ribavirine constitue la référence de traitement de l'HVC, toutefois le coût du traitement, les effets indésirables lourds est fréquents, et l'efficacité limitée rend cette thérapeutique insuffisante, d'où la nécessité des mesures préventives qui restent la meilleure arme disponibles pour lutter contre l'extension de l'hépatite C, et aussi le recours approches thérapeutiques spécifiques du virus de l'hépatite C (AAD), qui viennent d'être mises en marchés, et qui permet d'obtenir une éradication virale dans environ 90 % des cas limitant l'évolution de l'infection vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

RESUMES

Résumé

Aspects épidémiologique et thérapeutique de l'hépatite chronique virale C

Introduction: L'hépatite virale C constitue un problème de santé publique à l'échelle mondiale. L'OMS estime à 185 millions le nombre de personnes infectées par le VHC avec une prévalence variable selon les pays.

Patients et méthodes: Notre travail consiste en une analyse rétrospective, descriptive et uni centrique de 97 cas d'hépatite chronique C, colligés dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, entre Juin 2009 et Décembre 2014.

Objectif: Le but de notre étude est d'évaluer les profils épidémiologique, clinique, paraclinique, évolutif, et thérapeutique du VHC dans notre contexte.

Résultats: Nos résultats concernent 97 patients, 43 femmes et 54 hommes (56%) avec un âge moyen de 60,37 ans, la découverte de l'hépatite chronique C est dans la majorité des cas fortuite, lors d'un bilan systématique (26,8%), ou à l'occasion des symptômes (48,4 %) à type d'asthénie (23,7%), subictère (13,4%). Dans notre étude les soins dentaires (24,7%) et la chirurgie (26,8 %) étaient les facteurs de risque de transmission les plus incriminés. la cytolyse au moment de diagnostic de l'HVC est noté chez 88,9 % des patients. Une forte charge virale ($CV \geq 800000$ UI /ML) a été retrouvée chez 32,9 % des patients testés. Les génotypes 1 et 2 étaient présents respectivement dans 42,3 % et 57,7%. La proportion de patients ayant une fibrose sévère F3-F4 est 40,2 %. Le traitement antiviral a été administré pour tous les patients dans notre étude. La réponse virologique à terme était favorable dans 78,35% des cas, avec une réponse virologique prolongée dans 59,8 % des cas, Echec ou non réponse au traitement (21,65 %), rechute (18,55 %), 49 % des patients ayant le génotype 1 sont rependus au traitement contrastant à 68 % de

génotype 2. L'arrêt du traitement pour effets indésirables est observé chez 9,3 % des cas, et la diminution de dose est noté chez 7,2 % des cas, les principales effets secondaires le plus rencontrer sont syndrome pseudo grippale (90,7 %), l'asthénie (83,5%), troubles digestifs (55,6%), atteinte hématologique (57,7 %) dont l'anémie 40,2 %, thrombopénie 45,4 % leucopénie 25,8 %.

Conclusion : Malgré l'énorme progrès thérapeutique apporté par la bithérapie, les effets indésirables lourds est fréquents, et l'efficacité limités rend cette thérapeutique insuffisante, les nouvelles recommandations thérapeutiques impliquant les antivirales d'action directe doivent être généralisées.

Abstract

Epidemiological and therapeutical aspects of the viral chronic hepatitis C

Introduction: Viral hepatitis C is a worldwide public health problem. WHO estimates that 185 million people are infected with HCV with varying prevalence by country.

Purpose: The aim of our study is to evaluate epidemiological profiles, clinical, Para-clinical, scalable, and therapy of HCV in our context.

Material and methods: Our work is a retrospective analysis, descriptive and united centric of 97 cases infected with chronic hepatitis C, gathered at the internal medicine department of Moulay Ismail military hospital in Meknes, between June 2009 and December 2014.

Results: Our results have to do with 97 patients, 43 of them are women while the other 54 are men (56%) with average age of 60.37 years. The discovery of chronic hepatitis C was mostly accidental, during a systematic review (26.8%), or in the course of symptoms (48.4%) type of asthenia (23.7%), jaundice (13.4%). In our study, dental care (24.7%) and surgery (26.8%) were the risk factors for the most offending transmission. Cytolysis at the time of diagnosis of HCV is noted in 88.9% of patients. A high viral load ($VL \geq 800,000$ IU / ML) was found in 32.9% of patients. Genotypes 1 and 2 were respectively present in 42.3% and 57.7%. The proportion of patients with severe fibrosis F3-F4 is 40.2%. Antiviral treatment was administered for all patients in our study. The term virological response was favorable in 78.35% of patients with continuous virological response in 59.8% of cases, no response to treatment in (21.65%), decline in (18, 55%), and 49% of patients with genotype 1 have spread processing contrast to 68% of genotype 2. Stopping of the treatment due to undesirable effects was observed in 9.3% of cases, and dose reduction was noted in

7.2% of cases. The main frequent secondary effects encountered are flu syndrome (90.7%), asthenia (83, 5%), digestive disorders (55.6%), hematologic disease (57.7%) whose anemia 40,2%, leucopenia 25,8%, thrombocytopenia 45.4%.

Conclusion: despite the enormous progress made by the therapeutic pegylated combination therapy, heavy side effects are frequent, and the limited therapeutic efficacy makes this insufficient, the new treatment recommendations involving direct action antiviral should be generalized.

الملا حظ تقيم ثل فيأنف لوزنا (90.7%) والوهن (83,5%) ووضطرابات في لجهازا الهضمي (55.6%)،
والأمراض المودية (57.7%) ومنهف قرالد م (40,2 %) , نقص افليكر يالكلب يضاء لدى 25.8% , و
نقل صف حات لدى 45.4%.

الخلاصة: على لرغم من لرتة قد ما لهال ل نئي حرز ه العلاج المربك (bithérapie pegylée)
، فإنلا ثلجانلا ثفة واللكة ثيرة موحودا لفتحما لية، يجعله ذاا للعلاج يوكا في ، مياحتتعم ياملتوصيات
العلاج يالجد يدقا لتي تعتمد بالأسدلع لى لامضادانلف يروسد ياللمباشرة .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Agnello, V., G. Abel, et al.(1999). "Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. " Proc Natl Acad Sci U S A 96(22): 12766- 71.
- [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. Brochure N 164, Genève: OMS, 2004, disponible en ligne sur <http://www.who.int/fr/>
- [4]. 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. A. Benouda, Z. Boujdiya, S. Ahid, R. Abouqal, M. Adnaoui , octobre 2008, disponible sur www.sciencedirect.com
- [5]. GORDIEN E. Virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire. In : DENY P., ROULOT D. Virus de l'hépatite C. Elsevier SAS. 2003 : 13-26.
- [6]. PAWLOTSKY J.M. Le virus de l'hépatite C. In : PAWLOTSKY J DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 1-17.
- [7]. DURANTEL D., VUILLERMOZ I. Virologie. In : TREPO C., MERLE P., ZOULIM F. Hépatites virales B et C. Editions John Libbey Eurotext, 2006 : 125-147.
- [8]. IMBERT I., DIMITROVA M., WOLF M., SCHUSTER C. Réplication du virus de l'hépatite C : systèmes d'étude, avantages et limites. *Virologie*, 2004, 8 (4) : 281-295.
- [9]. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:1 13-42.
- [10]. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis Hepatology 1999; 31(1): 54-60.

- [11]. Asselah T, Martinot M, Boyer N, Marcellin P. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C: implications cliniques. Mise au point. *Gastroenterol ClinBiol* 2000; 24: 175-184.
- [12] MORICE Y., THIERS V., GAULT E. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C. In : DÉNY P., ROULOT D. *Virus de l'hépatite C*. Elsevier SAS, 2003 : 27-39
- [13]. Bennani A, El-Turk J, Benjelloun S, Sekkat S, Nadifi S, Hda Net al. HCV genotypes in Morocco. *J Med Virol* 1997; 52:396-8.
- [14]. WHO 2009 (World Health Statistics) disponible sur: <http://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/>
- [15]. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:453-63.
- [16]. PAWLOTSKY J.M., CHEVALIEZ S., Mc HUTCHISON J.G. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Reviews in basic and clinical gastroenterology*, 2007, 132 : 1979-1998.
- [17]. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014;146:1176-92.
- [18]. *Clinical Microbiology and Infection* 2011 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 17, 107-115
- [19]. Takada, N., et al., Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. *J Hepatol*, 1993. 17(3): p. 277-83.
- [20]. Plancoulaine, S., et al., Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection. *Gut*, 2008. 57(9): p. 1268-74

- [21]. Benjelloun S, Bennani A, Sekkat S, Benslimane A. Les hépatites virales au Maroc: aspects épidémiologique et moléculaire. *Médecine et Armées* 2003; 31 :352-356.
- [22]. 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>]
- [23]. 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.
- [24]. 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.
- [25]. Horowitz MS, Rooks C, Horowitz B, Hilgartner MW. Virus safety of solvent/detergent-treated antihaemophilic factor concentrate. *Lancet* 1988; 2 (8604): 186- 189.
- [26]. E. Delarocque-Astagneau, J. Pillonel, H. de Valk, A. Perra, S. Laperche, J.C. Desenclos. Les modes de transmission du virus de l'hépatite C : approches méthodologiques *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2006, 54 : 1S5-1S14

- [27]. Tortu, S., McMahon, J., Pouget, E., Hamid, R. Sharing of noninjection drug-use implements as a risk factor for hepatitis C. *Substance Use & Misuse* 2004; 39(2) :211-224.
- [28]. Germanaud J, Causse X, Dhumeaux D. Transmission de l'hépatite C lors des piqûres accidentelles. Evaluation du risque. *Presse Med* 1994; 23: 1078 – 82.
- [29]. 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.
- [30]. 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.
- [31]. Cavalheiro NP. Review : Sexual transmission of hepatitis C. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2007, Vol. 49, No. 5, p. 271-277.
- [32]. 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.
- [33]. 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.

- [34]. 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.
- [35]. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. J Viral Hepat 2000; 7 (2): 93-103.
- [36]. Poulin C, Alary M, Lambert G et al. Prevalence of HIV and hepatitis C virus infections among inmates of Quebec provincial prisons. CMAJ. 2007, Vol. 177, No. 3, p. 252-256.
- [37]. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic 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.
- [38]. données issues de la base FHDH 2010, de l'enquête VESPA 2011 et de la cohorte HEPAVIH 2011
- [39]. 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
- [40]. Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005 ; 51 (1) : 31-46.
- [41]. GRANDO-LEMAIRE V., TRINCHET JC. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. In : DÉNY P., ROULOT D. Virus de l'hépatite C. Elsevier SAS, 2003 : 77-88

- [42]. MARCELLIN P., ASSELAH T., BOYER N. Histoire naturelle de l'hépatite C. In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 69-94.
- [43]. LEJEUNE O. La maladie. In : TREPO C, MERLE P, ZOULIM F. Hépatites virales B et C. Editions John Libbey Eurotext. Paris, 2006 : 149-161
- [44]. 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.
- [44]. BEDOSSA P. Mécanismes de la fibrose associée aux hépatites chroniques C. In : PAWLOTSKYJ.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 129-141
- [45]. Bruno, S., et al., Histological changes but not virus eradication reflect biochemical improvement in chronic hepatitis C patients showing a long-term response to interferon alpha therapy. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1997. 29(1): p. 31-7.
- [46]. Lavanchy, D., Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*, 2011. 17(2): p. 107-15.
- [47]. El-Serag, H.B., et al., Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2008. 134(6): p. 1752-63
- [48]. CACOUB P., TERRIER B., SENE D. Manifestations extra-hépatiques liées au virus de l'hépatite C. In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 295-308

- [49]. PAWLOTSKY JM. Marqueurs virologiques de l'hépatite C et utilisation des tests. In : PAWLOTSKY JM., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris,2004 : 143-157.
- [50]. CHEVALIEZ S. Nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques. Revue Francophone des Laboratoires. Elsevier Masson SAS 2011. Supplément au n° 429
- [51]. VERMEHREN J., COLUCCI G., GOHL P., HAMDY N., IHAB ABDELAZIZ A., KAREY U.,THAMKE D., ZITZER H., ZEUZEM S., SARRAZIN C. Development of a second version of the cobas ampliprep/cobas taqman hepatitis c virus quantitative test with improved genotype inclusivity. Journal of clinical microbiology sept 2011; Vol. 49 n°9: 3309-3315.
- [52]. PAWLOTSKY JM. Hépatite C : virologie. In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 117-128.
- [53]. ASSELAH T et MARCELLIN P . hépatite virales. Paris : doin,2008
- [54]. CHALOPIN S., HADJOUJIA M. L'hépatite C chronique : état des connaissances en 2009. Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie. Université Joseph Fourier. 2009
- [55]. ZAFRANI E. Aspects histologiques de l'hépatite C. In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004: 159-177
- [56]. MALLAT A., DHUMEAUX D. Les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique. In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004: 179-190.

- [57]. DE LEDINGHEN V., POYNARD T., WARTELLE C., ROSENTHAL E. Evaluation non-invasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2008, 32 : 590-595
- [58]. BIOLIVESCALE Les fibromètres, tests diagnostiques sanguins de fibrose hépatique (virus B ou C, alcool, stéatopathie métabolique). Disponible sur : <http://www.biols.fr/public.php>
- [59]. Roche, Hépatite C : les différents examens biologiques Christophe F.
- [60]. Hépatite C : Enfin la guérison pour tous ? Docteur Lucie LEPILEUR 4^{ème} Colloque de l'Hôpital Privé de l'Estuaire – Jeudi 9 Octobre 2014
- [61]. BRIHAYE B., PAPO T. Interférons : utilisation thérapeutique. Elsevier Masson SAS, Paris, 2009 : 7-1140.
- [62]. LINDAHL K., STAHL L., BRUCHFELD A., SCHVARCZ R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis. *C. Hepatology* 2005 ; 41(2) : 275-9.
- [63]. HEZODE C., PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX D. Traitement de l'hépatite chronique C. In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 205-225.
- [64]. HEZODE C., PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX D. Traitement de l'hépatite chronique C. In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 205-225.
- [65]. LOUSTAUD-RATTI V., STANKE-LABESQUE F., MARQUET P. et al. Optimizing ribavirine dosage: A new challenge to improve treatment efficacy in genotype 1 hepatitis C patients. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2009, 33 : 580-583.

- [66] HAS.Conférence de consensus – traitement de l'hépatite C.2002
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite_C.pdf.
- [67]. FOURNIER C., SOUVIGNET C., MERLE P., MIALHES P., LACK P., TREPO C. Traitement de l'hépatite C. Elsevier Masson SAS, Paris, Hépatologie, 2008.
- [68]. KAU A., VERMEHREN J., SARRAZIN C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *Journal of Hepatology*. 2008, 49 : 634-651.
- [69]. BACKUS L., BOOTHROYD D., PHILLIPS B., MOLE L. Predictors of response of U.S. veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology*. 2007, 46 : 37-47
- [70]. SALMERON J., CASADO J., MUNOZ DE RUEDA P., LAFUENTE V., DIAGO M., ROMEROGOMEZ M., PALACIOS A., LEON J., GILA A., QUILES R., RODRIGUEZ . L, RUIZ-EXTREMERA A. Quasispecies as predictive factor of rapid, early and sustained virological responses in chronic hepatitis C, genotype 1, treated with peginterferon-ribavirin. *Journal of Clinical Virology*, 2008, 41 : 264-269.
- [71]. COUZIGOU P., CASTERA L. Effets secondaires des traitements et qualité de vie. In :MARCELLIN P., ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 191-211
- [72]. ASSELAH T., MARCELLIN P. Traitement de l'hépatite chronique C. In : MARCELLIN P.ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 163-178.
- [73]. Dictionnaire VIDAL 2010. Paris. 86^{ème} édition. Monographie du Pégasys : 1616 -1621.

- [74]. Dictionnaire VIDAL 2010. Paris. 86^{ème} édition. Monographie du Copegus : 486 -490.
- [75]. Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. Gastroenterol ClinBiol 2002; 26 (No Spec 2): B303-20.
- [76]. BOURLIERE M., BENHAMOU Y. Perspectives thérapeutiques dans le traitement du VHC – Les agents antiviraux directs. 2011, 56 p.
Disponible sur : http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2011/htm-20110414-094626-465/src/htm_fullText/fr/04_Bourliere.pdf
- [77]. Hépatite C : traitement actuel , REVUEMÉDICALESUISSE 2015;11(471):9 02-906
- [78]. P. Halfon, P. Cacoub / La Revue de médecine interne 35 (2014) 219-221.
- [79]. Zeuzem S, Andreone P, Pol S et coll. REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med2011 ; 364 (25) : 2417-28.
- [80]. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et coll. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med2011 ; 364 (13) : 1195-206.
- [81]. AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT Victrelis®: résumé des caractéristiques du produit. 2011, 47 p. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
- [82]. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, Martorell C, Everson GT, Tatum HA, et al. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2012;12:671-7.

- [83]. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-87.
- [84]. FONTAINE H., SOGNI P., POL S. Nouveaux traitements de l'hépatite C chronique. *Presse Med* 2011, doi : 10.1016/j.lpm.2011.09.006.
- [85]. BOURLIERE M. Les nouvelles molécules anti-VHC : quand seront-elles disponibles et comment ? Journées en Hépatologie du Centre Hépatobiliaire, Paris, juin 2008, 14 p. Disponible sur : <http://hepatoweb.com/congres/chb2008/BOURLIERE.pdf>
- [86]. LUPBERGER J., ZEISEL MB., XIAO F., THUMANN C., FOFANA I., ZONA L., DAVIS C., MEE CJ., TUREK M., GORKE S., ROYER C., FISCHER B., ZAHID MN., LAVILLETTE D., FRESQUET J., COSSET FL., ROTHENBERG SM., PIETSCHMANN T., PATEL AH., PESSAUX P., DOFFOEL M., RAFFELSBERGER W., POCH O., MC KEATING JA., BRINO L., BAUMERT TF. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nature Medicine* 2011 ; 17 : 589-595.
- [87]. L'HENAFF M. Congrès de l'EASL : Les hépatites au pied du mur. *Journal du Sida* n°220. Juillet-Août-Septembre 2011.
- [88]. COROUGE M., POL S. New treatments for chronic hepatitis C virus infection. *Med Mal Infect* (2011), doi : 10.1016/j.medmal.2011.04.003.
- [89] : Hadziyannis SJ, Sette H, Jr, Morgan TR, Ban V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Jr, Bernstein D, Rizzetto M : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
- [90] : Hatem C, Jooste V, Milleno A, Evard P, Obert B, Bresson Hadni S, Miguet JP, Faivre J, Bonithon C, Hillon P. *Gastroenterol Clin Bio* 2003;27:732-737.

- [91] : thèse les hépatites virale C et B ; Centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji Service des maladies infectieuses Pr. BENTCHOUK 2013 – 2014.
- [92] : Ben Alaya Bouafif N, Triki H, Mejri S, et al. A case control study to assess risk factors for hepatitis C among a general population in a highly endemic area of northwest Tunisia. Arch Inst Pasteur Tunis 2007 ; 84:21-7.
- [93] : Acharki M . benaissa A . etude de la réponse à terme des patients atteints d'hépatite virale d'hépatite virale C traités par bithérapie. Thèse de médecine Rabat 2002, disponible dans la bibliothèque de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
- [94] : DR Noudrine Akoudad, le traitement de l'hépatite chronique virale C expérience de service d'hepato-gastroentérologie au CHU Hassan 2 Fès 2006, disponible dans la bibliothèque de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
- [96] Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C Au Maroc : Patrice Cacoub, Souad Sekkat 2000. Disponible sur www.sciencedirect.com.
- [97]. Épidémiologie et prise en charge des patients mono-infectés par le virus de l'hépatite C en 2010 (EPIC 2010), et comparaison aux enquêtes 1995 et 2001 G. Geria, M. Maynard, E. Rosenthal, H. Fontaine, P.M. Girard L. Slama, C. Goujard, D. Sautereau, P. Morla, D. Vittecoq, L. Alric, P. Cacoub.
- [98]. Dr Dariel Dhumeau, surveillance et prévention des populations contre les Hépatites virales B et C en France. [www. Santé-sports ; gouv.fr/pdf/planc](http://www.Santé-sports ; gouv.fr/pdf/planc) — hépatite -2007.

- [99]. Facteurs de risque pour l'hépatite C : analyse des enquêtes épidémiologiques faites lors de la déclaration des cas d'infection par le VHC au Québec : avril 2002 à mars 2004.
- [100]. Bousseta Y. benaissa. la bithérapie pegylée et sa performances thérapeutique chez les patients atteints d'hépatite C naïfs , non répondeurs et rechuteurs. Thèse de médecine Rabat.
- [101]. HCV Advocate. HCV genotype and quasispecies [en ligne] http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/genotype.pdf consulté le 13 mai 2013.
- [102]. Center for Disease Control and Prevention. Hepatitis C information for health professionals [en ligne] <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/index.htm> consulté le 26 décembre 2012.
- [103]. HCV génotypes in Morocco. Bennani A, El-Turk J, Benjelloun S, Sekkat S, Nadifi S, Hda N et al. Disponible sur , www.sciencedirect.com.
- [104]. Pr M. LAHCENE Service de Médecine Interne d'Hôpital Bachir MENTOURI Berkane S. et al 2010. Disponible en ligne sur, www.sciencedirect.com.
- [105]. Agence de recherche ANRS (France Recherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites), disponible en ligne sur : www.anrs.fr.
- [105]. Verbeeck, J., Maes, P., Lemey, P., Pybus, O. G., Wollants, E., Song, E., Nevens, F., Fevery, J., Delport, W., Van der Merwe, S. & Van Ranst, M. (2006). Investigating the origin and spread of hepatitis C virus genotype 5a. *Journal of virology* 80, 4220-4226.
- [106]. Simmonds, P. (2004). Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. *The Journal of general virology* 85, 3173-3188.

- [107]. Shepard, C. W., Finelli, L. & Alter, M. J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet infectious diseases* 5, 558-567.
- [108]. Center for Disease Control and Prevention. Hepatitis C information for health professionals [en ligne].
<http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/index.htm> consulté le 26 décembre 2012.
- [109]. Gilead. Data relating to the HCV prevalence and its genotype in the world – Documents internes. Disponible en ligne sur ;
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2011.02537.x/pdf>
- [110]. Martinot-Peignoux, M., Roudot-Thoraval, F., Mendel, I., Coste, J., Izopet, J., Duverlie, G., Payan, C., Pawlotsky, J. M., Defer, C., Bogard, M., Gerolami, V., Halfon, P., Buisson, Y., Fouqueray, B., Loiseau, P., Lamoril, J., Lefrere, J. J. & Marcellin, P. (1999). Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. *The GEMHEP. Journal of viral hepatitis* 6, 435-443.
- [111]. FOURNIER C., SOUVIGNET C., MERLE P., MIAILHES P., LACK P., TRPO C. Traitement de l'hépatite C. Elsevier Masson SAS. *Hépatologie* 2008, 7-015-B-50.
- [112]. [McHUTCHISON J., LAWITZ E., SHIFFMAN M., MUIR A., GALLER G., McCONE J., NYBERG L., LEE W., GHALIB R., SCHIFF E., GALATI J., BACON B., DAVIS M., MUKHOPADHYAY P., KOURY K., NOVIELLO S., PEDICONE L., BRASS C., ALBRECHT J., SULKOWSKI M., for the IDEAL Study Team. Peginterferon Alfa-2b or Alpha-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361 (6) : 580-593.

- [113]. Évaluation de la prise en charge en consultation des patients atteints d'hépatite virale B et C La Revue de médecine interne 35S (2014) A86-A200
S. Taharboucht , F. Kessal , A. Mammeri Médecine interne, clinique Arezki Kehal Eph El Biar, Alger, Algérie.
- [114]. COUZIGOU P., CASTERA L. Effets secondaires des traitements et qualité de vie. In :MARCELLIN P., ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 191-211.
- [115]. Mono-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine et le VHC : analyse comparative de la prise en charge à partir de deux larges enquêtes française récentes
P. Cacouba,* , E. Rosenthalb.
- [116]. Revue de presse de l'actualité VIH/VHC/ITSS, <http://pvsq.org/2014/12/co-infection-vhc-vhb-le-couple-infernal/#sthash.20Qu4tol.dpuf>.
- [117]. Thèse: Facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite C : étude rétrospective au CHU de Grenoble 2010, Sophia Pereira. Disponible en ligne sur ; <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592384/document>
- [118]. Journal Of Medical Virology 2013. Disponible sur;
[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1096-9071](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1096-9071).
- [119]. LAYDEN-ALMER J., RIBEIRO R., WILEY T., PERELSON A., LAYDEN T. Viral dynamics and response differences in HCV-infected African-American and white patients treated with IFN and ribavirin. Hepatology, 2003, 37: 1343-1350.
- [120]. POUSTCHI H., NEGRO F., HUI J., CUA I., BRANDT L., KENCH J., GEORGE J. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. Journal of Hepatology. 2008,48 : 28-34.

- [121]. Infections virales : VHC, VHB et VIH chez les hémodialyses, CHU Ibn-Rochd, Casablanca Kawtar Boulaajaja, Younes Elomari , Bouchra Elmaliki Bouchra Madkouri, Driss Zaid, Nou fissa benchamsi/ Centre régional de transfusion sanguine, Casablanca, MarocService de néphrologie, Casablanca, Marocfissa Benchamsi 2005, disponible en ligne sur sciedirecte.com.
- [122]. Miallhes P, Trepo C. L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Med Mal Infect* 2000;30(Suppl1):8-13.
- [123]. Buffet C. Marqueurs biologiques sériques et dépistage des hépatites virales. *Rev Prat* 1995;45:168-73.
- [124]. Mono-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine et le VHC : analyse comparative de la prise en charge à partir de deux larges enquêtes française récentesP. Cacoub, E. Rosenthal 2010: 10.1016/j.revmed.2011.12.009.
- [125]. COUZIGOU P., CASTERA L. Effets secondaires des traitements et qualité de vie. In :MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 191-211.
- [126]. Thèse ; traitement de l'hépatite virale C en 2011-2013: les résultats dans la « vraie vie » à l'heure de la trithérapie, Marie FEILLANT. Université de De BREST – Faculté de Médecine. Disponible en ligne sur ; <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00905808>.
- [127]. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C, juin 2015 disponible en ligne sur : <http://www.afef.asso.fr>.