

UNIVERSITE MOHAMMED V – RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

ANNEE: 2017

THESE N°:341

**LES NOUVELLES THERAPEUTIQUES DE
L'HEPATITE VIRALE C CHRONIQUE
(A PROPOS DE 63 CAS)**

THÈSE

Presentee et soutenue publiquement le :.../... / 2017

PAR

Mr TALAMOUSA BILAL

Né le 26/01/1991 à Tétouan

**De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire- Rabat
Pour l'Obtention du doctorat en médecine**

MOTS CLES : Hépatite C chronique , Antiviraux à action direct , Réponse virologique soutenue , Tolérance

JURY :

Mr. M. RABHI

Professeur de Médecine Interne

Mr A. AOURAGH

Professeur de Gastro-entérologie

Mme .F. ROUIBAA

Professeur de Gastro-entérologie

Mr. H. SEDDIK

Professeur de Gastro-entérologie

Mme. I. ERRABIH

Professeur de Gastro-entérologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ (البقرة: من الآية 32)

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا
خَاشِعًا وَيَقِينًا صَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ
كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
--------------------------------	-----------------------

Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss*

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Radiothérapie



Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie



Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie



Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*

Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique



Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAoui Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGoubi Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique



Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*
Mars 2009
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie



Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique0.
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEALDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

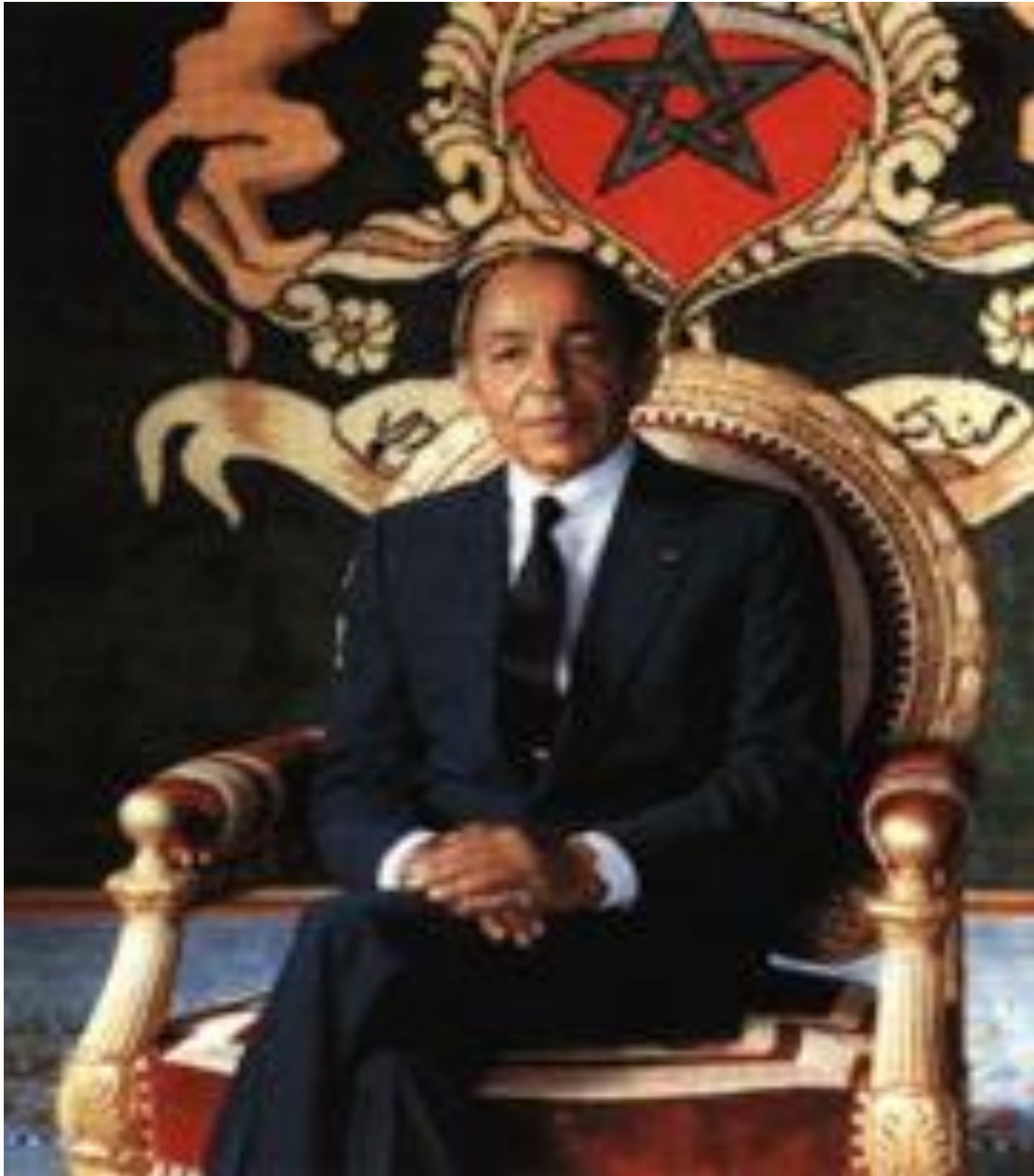
Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humain*

A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A
SA MAJESTE LE ROI
MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces
Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège

A
TOUÏE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée ABDELATAH EL OUARRAK

Inspecteur général des Forces Armées Royales

En témoignage de mes plus hautes considérations.

A

Monsieur le Médecin Général de brigade M. ABDELKRIM MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Inspecteur du service de santé des Forces Armées Royales

En témoignage de mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel- Major HDA ABDELHAMID

Professeur de cardiologie

Médecin chef de l'HMIMV-Rabat

C'était un grand honneur que d'être Elève Officier Médecin dans l'école que vous dirigiez.

Mes mots ne sauraient dire ma fierté.

Je vous prie, Monsieur, de croire à ma profonde gratitude, et en mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel Major MOHAMMED ABBAR

Professeur d'urologie

Médecin chef de l'HMMI-Meknès

En témoignage de mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel Major KHALID SAIR

Professeur de chirurgie viscérale

Médecin chef de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignage de mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel BAITE ABDELOUAHED

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M

C'était un honneur et une chance inouïe que d'apprendre dans votre service. Je vous prie, Monsieur de croire en mes sentiments les plus distingués.

Dédicaces

:



*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant
attendu.*

*Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
tous les mots ne sauraient exprimer ma
gratitude, mon respect, mon amour,
ma reconnaissance...
C'est, ainsi, tout simplement que...*

Je dédie cette thèse à ... □

A ma très chère mère Aicha

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et L'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et

t'accorder santé, longue vie et bonheur. 

A
mon très cher Père BOUJEMAA

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne
sauraient exprimer ma
gratitude et ma reconnaissance.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme
et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement
sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su
m'apporter.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain
et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté
et ne jamais te décevoir.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur,
quiétude de l'esprit et te protège de tout mal *

A mon très cher frère Mohammed

*Mon cher petit frère présent dans tous mes
moments d'examens par son soutien moral et ses belles
surprises sucrées.*

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs
et les plus agréables moments.*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,
Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur,
de réussite et de sérénité.*

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de
fraternité et d'amour. *

A mon cher frère Youssef

*Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité
et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail.*

*Que Dieu te donne une très bonne santé et une longue vie pour te
permettre de goûter aux plaisirs de la vie.*

Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux

Remerciements



A
Notre maître et Président de thèse
Monsieur le professeur Mounsef Rabhi
Professeur de Médecine Interne

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège
en acceptant de présider notre jury de thèse.*
Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le
témoignage de notre
haute considération, de notre profonde reconnaissance
et de notre sincère respect



A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Aziz AOVRAGH
Professeur de Gastro Entérologie

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier
ce travail. Votre simplicité, votre modestie, votre sens
d'honneur, votre amour pour le travail bien fait font de vous
une référence.*

*Je garderais de vous l'image d'un maître dévoué et serviable et
d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise.
Vos remarques successives ont permis d'améliorer les différentes
versions de ce travail.*

*Je suis très touché par votre disponibilité et par le réconfort que
vous m'avez apporté lors de mon passage au service
Soyez certain de ma gratitude et ma reconnaissance et sachez
cher professeur que j'apprécie énormément tout ce que vous avez
fait pour moi.*



A
Notre Maître et juge de thèse
Madame le Professeur Fadwa ROUIBAA
Professeur de Gastro Entérologie

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger
parmi cet honorable jury.*
*Nous admirons vos qualités humaines et professionnelles ainsi
votre modestie qui reste exemplaire.*
*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance
et notre grande estime.*



A
Notre maître et juge de thèse
Monsieur Hassan SADDIK
Professeur de Gastro Entérologie

*Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger ce travail. Veuillez accepter l'expression de mon profond respect et
ma reconnaissance*



*A NOTRE MAÎTRE
ET JURY DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR IKRAN RABHI
PROFESSEUR DE GASTRO ENTEROLOGIE*

Cher Maître,

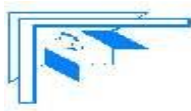
*Quel énorme privilège vous nous avez fait en acceptant de
diriger ce travail.*

*Merci pour la confiance sans cesse renouvelée. Merci pour votre
passion, votre patience, votre expertise ainsi que votre
engagement durant la réalisation de cette thèse.*

*Merci pour les relectures attentives, les conseils avisés et enfin
l'encadrement tout au long de mon travail.*

*Vous nous avez donné l'occasion de découvrir un modèle de
Maître auquel tout étudiant aimerait ressembler. Votre calme et
votre sérénité sont des qualités idéales.*





SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
1-Cadre d'étude :	5
2-Type et Période d'étude :	5
3-Population d'étude :	5
3.1-Critères d'inclusion :	5
3.2-Critères d'exclusion :	5
4-Recueil des données :	5
5-Analyse statistique :	8
RESULTATS	1
1-Profil épidémiologique :	2
a-Age :	2
b-Sexe :	3
c- Comorbidités :	3
2-Profil virologique :	4
a-La charge Virale :	4
b-Le Génotype :	5
3-Profil histologique :	6
a-Répartition selon la présence ou non de cirrhose :	6
b-Répartition selon le génotype et présence ou non de Cirrhose :	7
4-Aspects thérapeutiques :	8
Statut thérapeutique antérieur des patients :	8
b-Réponse virologique :	9
b.1- La Réponse virologique à S4, S12, S24 et RVS	10
b.2- La Réponse virologique selon le génotype :	12

b.3- La Réponse virologique selon le génotype et la présence ou non de cirrhose :	14
5-Tolérance au traitement :	20
DISCUSSION	21
I- VIROLOGIE	22
1-Caractéristiques du virus :	22
a.Classification taxinomique :	22
c-Structure du génome :	23
d-Structure et fonction des protéines virales :	23
d.1-Protéines structurales du virus :	23
d.2- Protéines non structurales du virus : [6,7,10]	25
2. Le cycle de réplication du VHC :	27
2.1 Etapes précoces du cycle cellulaire : [10, 16]	28
2.2-Traduction et apprêtement de la polyprotéine :	29
2.3-Réplication de l'ARN génomique :	29
2.4-Assemblage et excréctions des virions :	30
3-Variabilité génétique :	32
II-L'hépatite viral C	37
1.Historique :	37
2.épidémiologie :	38
2.1- Dans le monde :	38
2.1-Au Maroc :	42
3-Modes de transmission : [41].	46
4-Histoire naturelle et pathogénèse :	47
4.1-L'infection aiguë :	48
4.2-L'infection chronique : [43,45].	48

4.3- Cirrhose et carcinome hépatocellulaire:	49
4.4-Manifestations extra-hépatiques :	51
5-Diagnostic de l'infection virale C :	53
5.1-Diagnostic clinique :	53
5.1.1 Circonstances de découverte :	53
5.1.2-Examen clinique :	53
5.2- Diagnostic biologique :	54
5.2.1-Bilan hépatique :	54
5.2.2-Marqueurs virologiques du VHC :	55
5.2.3-Interprétation des résultats :	59
5.3-Bilan Morphologique :	60
5.3.1- Echographie abdominale :	60
5.3.2-Fibroscopie oesogastroduodénale :	60
5.4-Evaluation pré-thérapeutique :	61
5.4.1-Recherche d'autres causes de la maladie du foie : [67]	61
5.4.2-Évaluation de la gravité de la maladie du foie :	62
5.4.3-Etat de santé du patient :	70
5.4.4-Evaluation virologique :	71
6-Traitement de l'hépatite virale chronique C	73
6.1-Historique de traitement :	73
6.2-Objectifs thérapeutiques :	76
6.3-Moyens thérapeutiques :	77
6.3.1- Les agents antiviraux directs spécifiques du VHC:	78
6.3.2-Ribavirine:	88
6.3.3-Transplantation hépatique :	89
6.4-Indications thérapeutiques :	90

6.4.1- Traitement des patients selon les genotypes :	91
6.4.2-Traitement des patient en echec d'une combinaison par Agent Antiviral Direct :	108
6.4.3-TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC MALADIE SEVERE DU FOIE :	110
6.4.4- Traitement des populations particulières :	120
6.5-Suivi du Traitement :	127
6.5.1- Tolérance et gestion des effets indésirables :	128
6.5.2- Efficacité du traitement (Suivi Virologique) :	130
6.5.3-Gestion des interactions médicamenteuses:	131
6.6-Education thérapeutique :	132
7-PREVENTION	133
7.1-La réduction de la transmission :	134
7.2-Renforcement du dépistage :	135
7.3-Amélioration de la qualité de la prise en charge :	137
CONCLUSION	138
RESUMES	141
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	145

ABREVIATIONS

AAD	:	Antiviraux à action direct
AC		Anticorps
ACFA	:	Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
AFEF	:	Association française d'étude de foie
AFP	:	Alfa foetoprotéine
ALAT	:	Alanines aminotransférases
AMM	:	Autorisation de mise sur marché
ARN	:	Acide ribonucléique
ARNm	:	Acide ribonucléique messenger
ASAT	:	Aspartates aminotransférases
ATU	:	Autorisation temporaire d'utilisation
AUC	:	Area under the curve
CHC	:	Carcinome hépato-cellulaire
DFGe	:	Débit de filtration glomérulaire estimé
EASL	:	European association for the study of the liver
ELISA	:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FDA	:	Food and Drug Administration
FOGD	:	Fibroscopie oeso-gastro-duodenale
G1		Génotype 1
G2	:	Génotype 2
HTA	:	Hypertension artérielle
http	:	Hypertension portale
ISDR	:	Interferon Sensibility Determining Region

IL	:	Interleukine
INF	:	Interféron
MEC	:	Matrice extra-cellulaire
NCR	:	Non-coding region
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
PAL	:	Phosphatase alcaline
PBH	:	Ponction biopsie hépatique
PCR	:	Polymerase Chain Reaction
INF-Peg	:	Interféron pégylé
PKR	:	Protéine Kinase R
PRO	:	Patient reported outcomes
RIBA	:	Recombinant immunoblot assay
RV	:	Réponse virologique
RVS	:	Réponse virologique soutenue
S4	:	4 ^{ème} semaine
S12	:	12 ^{ème} semaine
S24	:	24 ^{ème} semaine
TP	:	Taux de prothrombine
UE	:	Union européenne
VHB	:	Virus de l'Hépatite B
VHC	:	Virus de l'Hépatite C
VIH	:	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO	:	World health organization

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 3 : Répartition des génotypes viraux dans la population étudiée.

Figure 4 : Répartition des patients selon la présence ou non de Cirrhose.

Figure 5 : Répartition des patients selon le génotype et présence ou non de cirrhose.

Figure 6 : Répartition des cas selon le statut thérapeutique

Figure 7 : Réponse virologique à S4 ,S12 , S24, et RVS

Figure 8 : Réponse virologique selon le génotype 1 et 2

Figure 9 : Réponse virologique chez les patients de génotype 1 avec et sans cirrhose

Figure 10 : Réponse virologique chez les patients de génotype 2 avec et sans cirrhose

Figure 11 : Représentation schématique d'une particule du VHC

Figure 12 : Représentation schématique des protéines virales structurales et non structurales du virus de l'hépatite C

Figure 13 : Cycle de vie du virus de l'hepatite C .

Figure 14 : Les étapes précoces du cycle cellulaire du VHC

Figure 15 : Organisation du génome et maturation du polyprotéine du virus de l'hépatite C

Figure 16 : Arbre phylogénétique des souches virales HCV construit à partir de génomes complets du HCV disponibles en 2010.

Figure 17 : Distribution mondiale des génotypes de HVC

Figure 18 : Prévalence des génotypes du HVC au Maghreb.

Figure 19: Etapes-clés de la recherche sur le virus de l'hépatite virale C

Figure 20: Deaths from viral hepatitis, by virus and type of sequelae, 2015: most viral hepatitis deaths are due to the late complications of HBV and HCV infection

Figure 21: Serological features of anti-HCV prevalence in Morocco

Figure 22 : Représentation schématisée de l'évolution naturelle de l'hépatite C .

Figure 23 : Stratégie diagnostique de l'hépatite virale C (HVC)

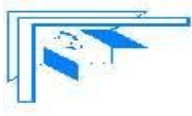
Figure 24 : Profil clinique et virologique de l'hépatite c aiguë et chronique . (A) hépatite c aiguë avec résolution spontanée . (B) hépatite c aiguë avec évolution en hépatite chronique.L' hépatite aiguë est le plus souvent asymptomatique .

Figure 25 : équivalence de fibrose en stade de Métavir généré par FibroMètre.

Figure 26 : Les cibles potentielles des agents antiviraux directs

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** : Les stratégies thérapeutiques selon le génotype et le profil virologique.
- Tableau 2** : Réponse virologique selon les comorbidités
- Tableau 3** : Les effets indésirables chez les patients traités par AAD
- Tableau 4** : Global prevalence of hepatitis C virus genotypes
- Tableau 5** : Prevalence of HCV infection (HCV RNA positive) in the general population, by WHO region, with uncertainty intervals, 2015: 71 million persons living with HCV worldwide
- Tableau 6** : Incidence of HCV infection in the general population, by WHO region, 2015: 1.75 million new infections in 2015
- Tableau 7** : Prévalence des Anticorps anti –VHC chez la population générale marocaine.
- Tableau 8** : Facteurs de risque de passage à la chronicité
- Tableau 9** : Manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C avec leur prévalence au sein d'une population infectés.
- Tableau 10** : Score de Métavir
- Tableau 11**: Correspondance entre la valeur du score Fibrotest et le stade de fibrose
- Tableau 12**: Correspondance entre la valeur de l'Actitest et l'activité nécroticoinflammatoire
- Tableau 13** : Facteurs associés à la progression de la fibrose hépatique.
- Tableau 14** : Médicaments de l'hépatite C.
- Tableau 15** : Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C.



INTRODUCTION



L'infection par le virus d'HVC est l'une des principales causes de la maladie chronique du foie à travers le monde [1]. La découverte du VHC a révolutionné l'hépatologie du fait de la fréquence de l'hépatite chronique liée à ce virus et de sa responsabilité en tant que cause majeure de cirrhose et carcinome hépatocellulaire, représentant ainsi un problème majeur de santé publique [2].

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été découvert en 1989 par l'équipe de Michael Houghton grâce à de nouvelles méthodes de biologie moléculaire qui ont permis de séquencer le virus à partir du plasma d'un chimpanzé expérimentalement infecté par le sang d'un patient présentant une hépatite post-transfusionnelle non-A non-B [2].

Le nombre de personnes chroniquement infectées dans le monde est estimé à environ 71 millions soit environ 1% de la population générale[3]. On estime qu'au niveau mondial environ 399 000 décès/année sont attribués aux conséquences de l'hépatite C chronique[4].

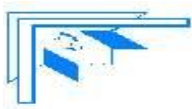
Au Maroc, faute d'études épidémiologiques récentes concernant la population générale marocaine, on ne dispose que des estimations de l'OMS selon lesquelles la séroprévalence du VHC varierait de 1% à 2.49% [5].

Depuis sa découverte, les progrès thérapeutiques ont été considérables : en 20 ans, le pourcentage de réponse virologique soutenue synonyme d'éradication virale et donc de guérison a été multiplié par dix (de 6 à 60%). Cependant, de nombreux patients sont encore rechuteurs ou non répondeurs avec le traitement de l'hépatite chronique C associant l'interféron pégylé et la ribavirine. De plus, ce traitement provoque de nombreux effets indésirables avec un retentissement sur la qualité de vie des patients rendant difficile leur adhésion à la stratégie thérapeutique. C'est pourquoi il a été nécessaire de développer de nouveaux traitements [2].

C'est ainsi qu'au cours de ces dernières années, l'amélioration de la compréhension du cycle de réplication virale et la caractérisation d'enzymes virales, cibles thérapeutiques potentielles, ont permis le développement de nouvelles molécules très prometteuses qui ont permis d'obtenir actuellement la guérison d'un plus grand nombre de patients.

En 2016, la 69ème Assemblée mondiale de la Santé a approuvé la Stratégie mondiale du secteur de la santé pour éliminer l'infection à l'hépatite d'ici 2030, Et l'OMS a introduit des objectifs mondiaux pour la prise en charge du VHC, y compris une réduction de 90% des nouveaux cas d'hépatite C chronique, une réduction de 65% des décès de l'hépatite C et un traitement de 80% des personnes admissibles souffrant d'hépatite C chronique "[3].

L'objectif de notre travail, qui se veut un travail d'actualité, est de réaliser une étude prospective sur les différents cas d'hépatite chronique virale C traités par les nouvelles molécules anti-virale C dans le service de gastroentérologie I de l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat afin d'évaluer la tolérance ainsi que l'efficacité thérapeutique de ces nouvelles molécules.



MATERIELS ET METHODES



1-CADRE D'ETUDE :

Notre étude a été réalisée dans le service de Gastroentérologie I à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

2-TYPE ET PERIODE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude prospective regroupant les cas d'hépatite virale C chronique diagnostiqués et traités par les nouvelles thérapeutiques depuis Mars 2016.

3-POPULATION D'ETUDE :

Elle est constituée des patients atteints d'hépatite virale C chronique ayant consulté ou hospitalisé au sein du service.

3.1-Critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les malades ayant une hépatite virale C chronique , naïfs , rechuteurs ou non répondeurs à un traitement antérieur par Interféron pegylé et Ribavirine , tous génotypes confondus ,cirrhotiques ou non.

3.2-Critères d'exclusion :

- Les patients ayant reçu un traitement comprenant l'Interféron.
- Les patients guéris en gardant un AC anti-VHC positif avec charge virale négative.

4-RECUEIL DES DONNEES :

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche préétablie en consultant le dossier médical de chacun des cas et les bilans réalisés au cours du traitement (voir annexe).

Tous les patients ont bénéficié d'un Bilan pré-thérapeutique conforme aux recommandations de l'AFEF 2016 :

- Le Génotypage
- La mesure de la charge virale
- Evaluation de la fibrose hépatique
- Echographie Abdominale
- Recherche d'une coïnfection VHB, VIH, des comorbidités, prise médicamenteuse.
- Numération de la Formule Sanguine (NFS) , Bilan hépatique , TP, Créatinine .

Les protocoles thérapeutiques proposés sont comme suit :

- SOFOSBUVIR + DACLATASVIR
- SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE
- SOFOSBUVIR + DACLATASVIR+ RIBAVIRINE .

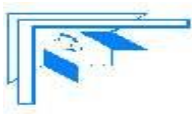
Les stratégies thérapeutiques utilisées selon le génotype et le profil virologique sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

GENOTYPE 1	Patients non cirrhotiques	SOFOSBUVIR+ DACLATASVIR <i>pendant 12 semaines</i>	
	Patients cirrhotiques	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR <i>pendant 24 semaines</i>	
		SOFOSBUVIR + DACLATASVIR+RIBAVIRINE <i>pendant 12 semaines</i>	
GENOTYPE 2	Patients non cirrhotiques	NAIFS	SOFOSBUVIR+ RIBAVIRINE <i>pendant 12 semaines</i>
		Prétraités	SOFOSBUVIR+ DACLATASVIR <i>pendant 12 semaines</i>
			SOFOSBUVIR+ RIBAVIRINE <i>pendant 12 semaines</i>
	Patients cirrhotiques	SOFOSBUVIR+ RIBAVIRINE <i>pendant 24 semaines</i>	
		SOFOSBUVIR+DACLATASVIR <i>pendant 12 semaines</i>	

Tableau 1 : Les stratégies thérapeutiques selon le génotype et le profil virologique.

5-ANALYSE STATISTIQUE :

Les données ont été saisies, codés et analysés sur un fichier Excel . L'analyse a consisté en la description de l'échantillon étudié selon les caractéristiques sociodémographique, épidémiologiques, paracliniques et thérapeutiques.



RESULTATS



Nous avons colligé **63** cas d'hépatite virale C chronique qui sont traités sans INF.

1-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

a-Age :

-L'âge moyen de nos patients était de **61,55** ans avec des extrêmes allant de **30 ans à 86 ans**.

-Le **pic** de fréquence se situe entre **60 et 79 ans**. Cette tranche représente **60,32%** des cas.

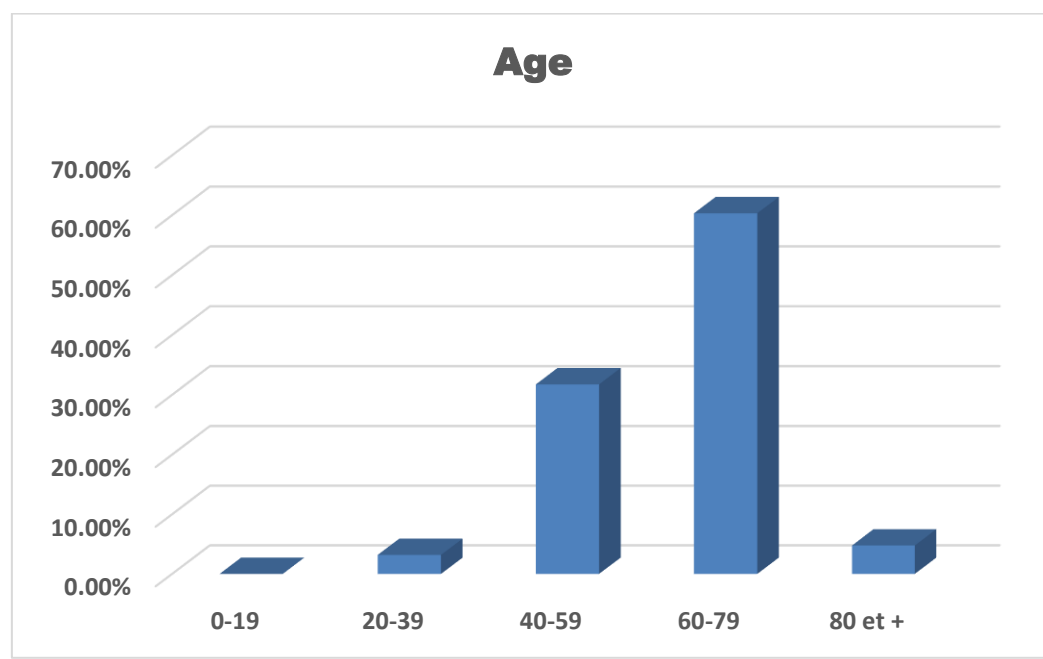


Figure 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

b-Sexe :

Sur les 63 patients de notre série, nous avons retrouvé une prédominance féminine avec :

- **33** cas de sexe féminin soit **52.38%**
- **30** cas de sexe masculin soit **47.62%**
- Sexe ratio : **0.90**

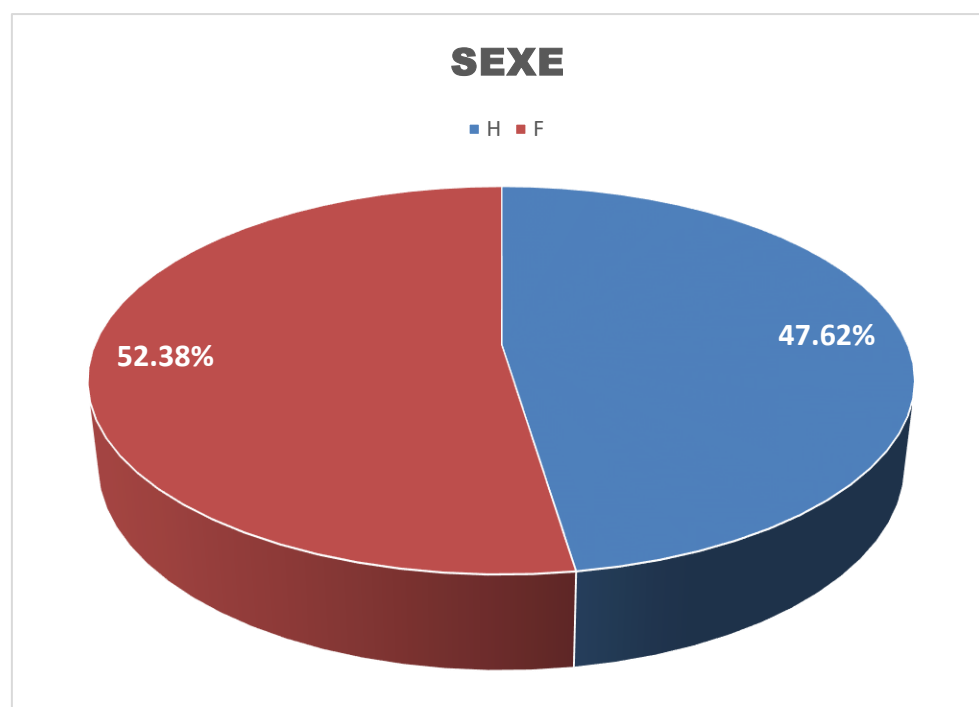


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

c- Comorbidités :

Dans notre population d'étude, on note **32** cas présentant des comorbidités, ce qui représente **50.79 %** de l'ensemble des cas, répartis comme suit :

- **9** cas d'hémodialyse soit **14.28%** de l'ensemble des cas
- **8** patients soit **12.69%** des diabétiques

- **9** cas de cardiopathies soit **14.28%** des cas , dont 7 patients hypertendus (**11.11%**) , 1 patient avec ACFA (**1.58%**) et 1 patient présente une valvulopathie (**1.58%**)
- 2 patients présentant un carcinome hépato-cellulaire (CHC) soit **3.17%**
- 1 cas de myélome (**1.58%**)
- 1 cas de lymphome (**1.58%**)
- 1 patient asthmatique (**1.58%**)
- 1 cas de coïnfektion HVB soit **1.58%** de notre population d'étude
- **Aucun** cas de coïnfektion HIV

2-PROFIL VIROLOGIQUE :

a-La charge Virale :

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

-Une charge virale **supérieure à 6 log₁₀** a été retrouvée chez **30** cas soit **47.62 %** des patients.

-Une charge virale **inférieure à 6 log₁₀** a été retrouvée chez **33** patient soit **52,38 %** des patients.

b-Le Génotype :

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

- 50** patients infectés par le **génotype 1** représentaient **79.37%** de notre population d'étude.
- 13** patients étaient infectés par un **génotype 2** soit **20.63%** des cas .
- Les autres génotypes n'ont été retrouvés chez aucun patient.

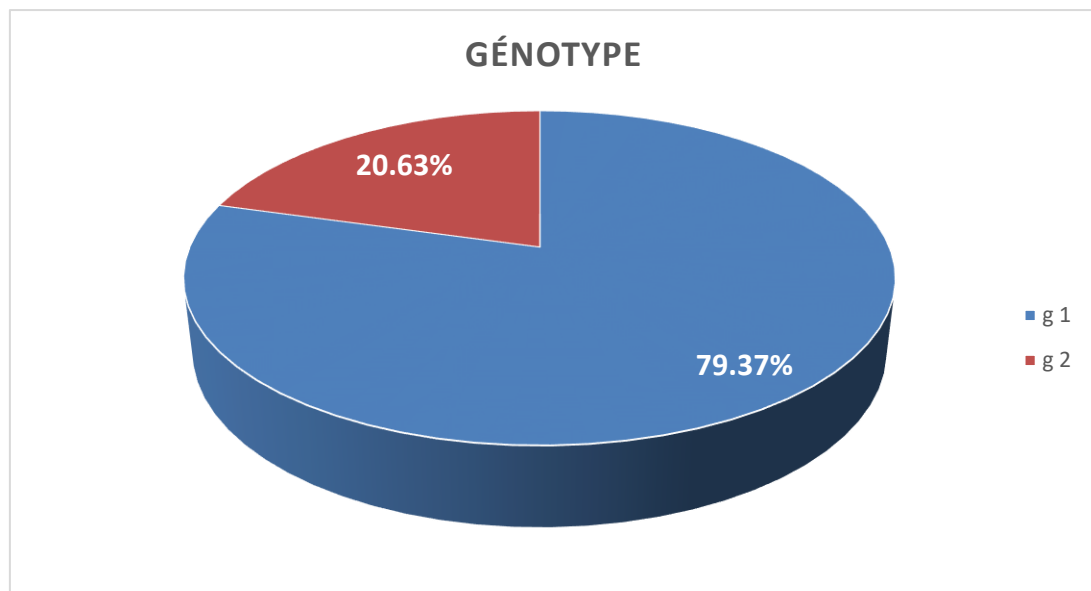


Figure 3 : Répartition des génotypes viraux dans la population étudiée.

3-PROFIL HISTOLOGIQUE :

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

a-Répartition selon la présence ou non de cirrhose :

- Le nombre des patients ayant une cirrhose est **33** cas soit **52.38%**
- Le nombre des patients sans cirrhose est **30** cas soit **47.62%** des cas

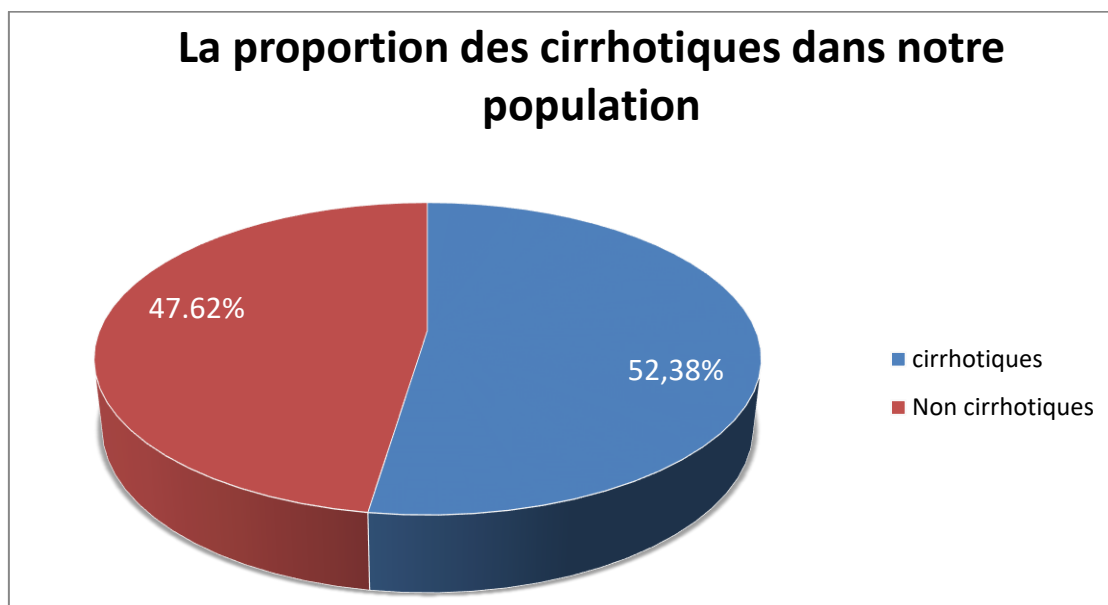


Figure 4 : Répartition des patients selon la présence ou non de Cirrhose.

b-Répartition selon le génotype et présence ou non de Cirrhose :

Dans notre population d'étude, on a retrouvé :

- Pour génotype 1 :

- Le nombre des patients avec cirrhose est **28 cas** soit **44.44%** de notre population
- Le nombre des patients sans cirrhose est **22 cas** soit **34.92%** .

- Pour le génotype 2 :

- La proportion des patients avec cirrhose est **7.94%** des cas (**5 cas**)
- La proportion des patients sans cirrhose est **12.70%** des cas (**8 cas**)

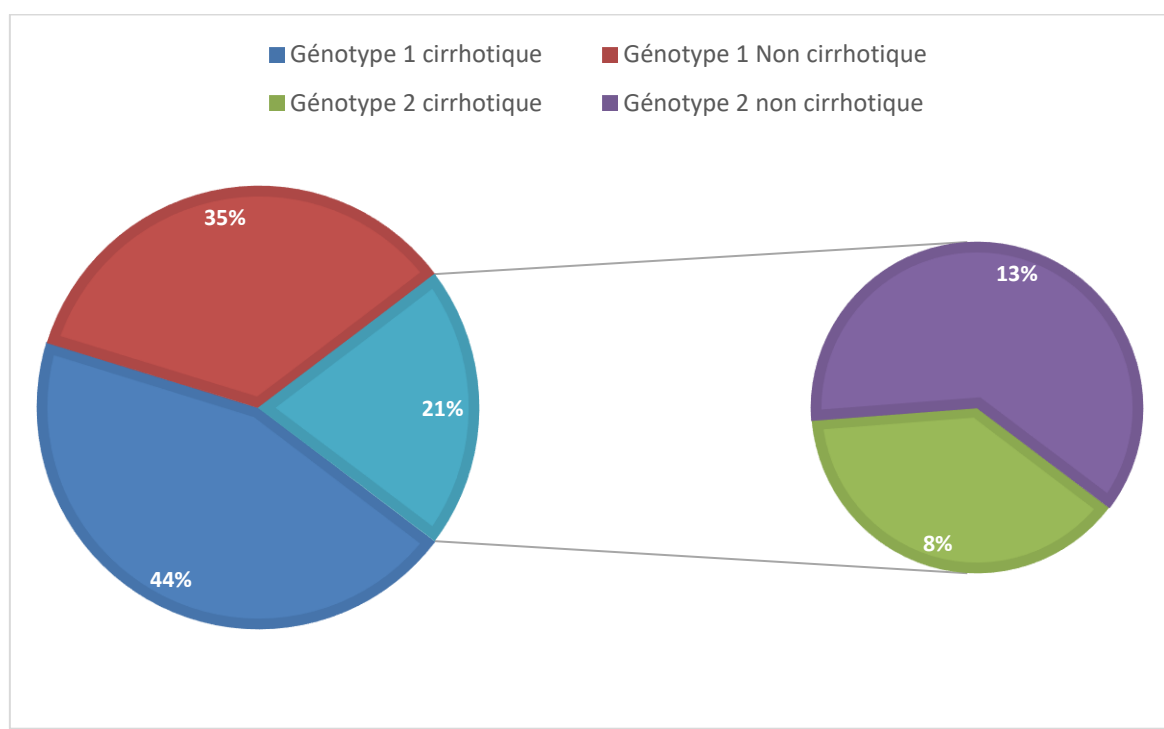


Figure 5 : Répartition des patients selon le génotype et présence ou non de cirrhose.

4-ASPECTS THERAPEUTIQUES :

Statut thérapeutique antérieur des patients :

-Dans notre population d'étude, on a retrouvé :

- **38** patients **naïfs** de traitement antérieur représentant **60.32%** des cas .
- **11** patients **Répondeurs et rechuteurs** soit **17.46%** des cas. dont **10** cas rechuteurs de la **bithérapie pygelée** et **1** cas rechuteur de la **bithérapie pygelée** et de l'association **sofosbuvir + Ribavirine** par la suite.
- **14** patients non répondeurs de la **bithérapie pygelée** représentant ainsi **22.22%** des cas

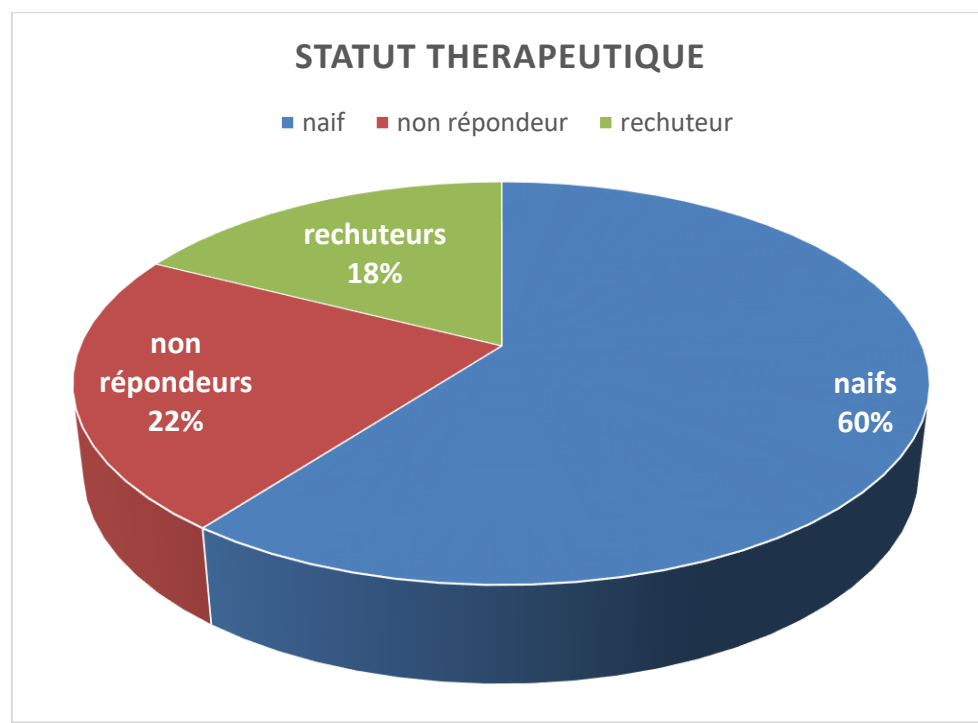


Figure 6 : Répartition des cas selon le statut thérapeutique

b-Réponse virologique :

Dans notre population d'étude, Trois stratégies thérapeutiques ont été utilisées selon le génotype et la présence ou non de cirrhose, chez des patients **naïfs** et **prétraités**.

- Pour le **génotype 1** (50 **cas**) qui représente **79.37%** :
 - **28 cas** sont des **cirrhotiques** (soit **44.44%**) et qui ont été traités par l'association **SOFOBUVIR + DACLATASVIR**, dont **26 cas (92.85%) sans Ribavirine** et **2 cas (7.14%) avec Ribavirine** pendant **24 semaines** et **12 semaines** respectivement .
 - **22 cas non cirrhotiques** (soit **34.92%**) ont été traités par **SOFOBUVIR + DACLATASVIR** pendant **12 semaines**.
- Pour le génotype 2 (13 **cas**) qui représente **20.63%** :
 - **5 cas** sont des **Cirrhotiques** (soit **7.94%**) , dont 3 patients (**60%**) ont été traités par l'association **SOFOBUVIR+ DACLATASVIR** pendant **12 semaines** (pour **2 cas**) et **24 semaines** (pour **1 cas**) , Et 2 patients (**40%**) ont été traités par l'association **SOFOBUVIR + RIBAVIRINE** pendant **24 semaines** .
 - **8 cas non cirrhotiques** (soit **34.92 %**) ont été traités par l'association **SOFOBUVIR + DACLATASVIR** pendant **12 semaines**.

La surveillance du traitement était **mensuelle, clinique et biologique** comportant **une numération formule sanguine** avec **taux de plaquettes, dosage des transaminases et de la créatinine tous les mois** , avec l'évaluation de la réponse virologique par **la mesure de la charge virale par PCR en temps**

réel à S4, S12, S24 et 12 semaines après l'arrêt de traitement (qui définit la réponse virologique soutenue (**RVS**) si ARN viral est indétectable).

A noter que parmi les 63 cas de notre population d'étude **4 cas** soit **6.34 %** sont des perdus de vue

b.1- La Réponse virologique à S4, S12, S24 et RVS

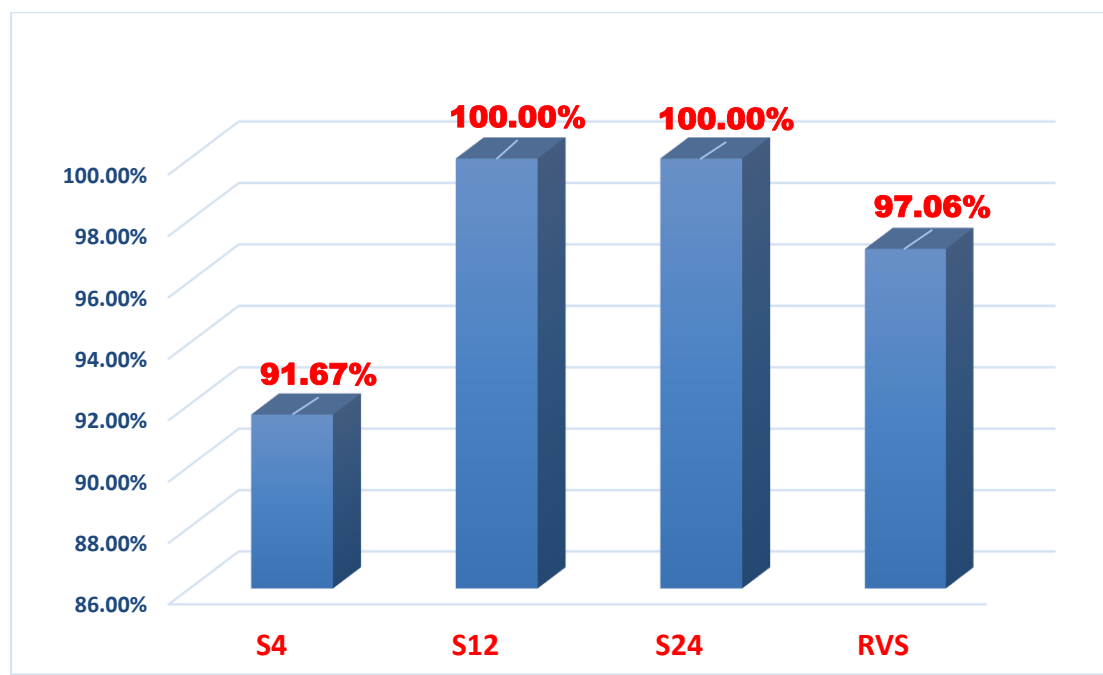


Figure 7 : Réponse virologique à S4, S12 , S24, et RVS

❖ La réponse virologique à S4 :

- On considère une Réponse virologique à S4 quand la charge virale est négative et / ou il y a une diminution de $2 \log_{10}$

- 55/60 cas soit **91.67%** ont eu une réponse virologique à **S4** . Les 5 cas qui n'ont pas eu une réponse à S4 représente **8.33 %**.
- Parmi les 5 cas
 - **80% (4 cas)** sont de génotype **1** et **20 % (1 cas)** de génotype **2** .
 - **80%** ont eu une charge virale supérieure ou égale à $6 \log_{10}$.

- Les 5 cas sont **100%** des cirrhotiques, dont 2 naïfs de traitement et 3 sont des prétraités.

-Tous ces patients (**100%**) ont été traités par SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant **24** semaines.

- A noter que 3 patients sont des perdus de vue .

❖ **La réponse virologique à S12 :**

- On considère une Réponse virologique à S12 quand la charge virale est négative.

- 55/55 des cas soit **100 %** ont eu une réponse virologique à S12.
- 4 patients sont en cours
- 4 patients sont perdus de vue

❖ **La réponse virologique à S24 :**

- On considère une Réponse virologique à S24 quand la charge virale est négative.

- 21/21 des cas soit **100%** ont eu une réponse virologique à S24 .
- 5 patients sont en cours .
- 3 patients perdus de vue .

❖ **La réponse virologique soutenue (RVS) :**

- La RVS est définie par un ARN viral indétectable 12 semaines après la fin de traitement.

- 33/34 soit **97.06%** ont eu la RVS .et 1 cas de rechute (**2.94%**) a été objectivée .
- Pour le cas de rechute :
 - ✓ C'est un patient de sexe masculin âgé de 80 ans cirrhotique de génotype 2 , naïf de traitement , sans comorbidité particulière ,

traité par SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines.

- 25 patients sont en cours de traitement
- 4 patients sont des perdus de vue.

b.2- La Réponse virologique selon le génotype :

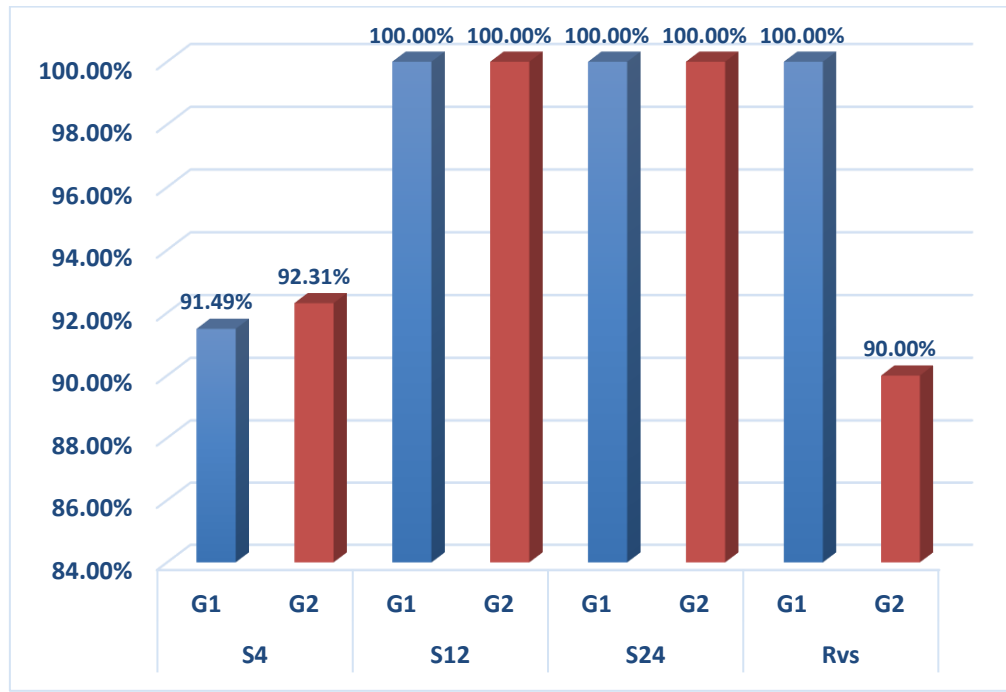


Figure 8 : Réponse virologique selon le génotype 1 et 2

❖ La réponse virologique à S4 :

➡ Génotype 1 :

- 43/47 des cas ont eu une réponse virologique à S4 soit **91.49%** .
- Parmi les 4 patients qui n'ont pas eu une RV à S4 :
 - ✓ 3 cas (75%) sont des hommes et 1 cas de sexe féminin, ayant un âge moyen de 55 ans (50-58), 100% des cirrhotiques ,ils ont eu une charge virale supérieure ou égale à 6 log₁₀, 2 naïfs de

traitement et 2 prétraités , dont ils ont été tous traités par SOFOSBUVIR +DACLATASVIR pendant 24 semaines

- 3 cas perdus de vue

➡ **Génotype 2 :**

- 12/13 cas soit **92.31%** ont eu une RV à S4.
- 1 cas qui n'a pas une RV à S4 : c'est un homme âgé de **55** ans , cirrhotique , prétraité (rechuteur) , traité par SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines .

❖ **La réponse virologique à S12 :**

➡ **Génotype 1 :**

- 42/42 cas soit **100%** ont eu une RV à S12
- 4 patients en cours
- 4 cas perdus de vue .

➡ **Génotype 2 :**

- 13/13 cas soit **100%** ont eu une RV à S12

❖ **La réponse virologique à S24 :**

➡ **Génotype 1 :**

- 18/18 cas soit **100 %** ont eu une RV à S24
- 5 patients en cours
- 3 cas perdus de vue

➡ **Génotype 2 :**

- 3/3 cas soit **100%** ont eu une RV à S24

❖ **La réponse virologique soutenue :**

➡ **Génotype 1 :**

- 24/24 cas soit **100%** ont eu une RVS

- 22 cas sont en cours
- 04 cas perdus de vue.

➡ Génotype 2 :

- 9/10 cas soit 90% ont eu une RVS et 1 (10%) cas de rechute a été objectivé
- Pour le cas de rechute :
 - Il s'agit d'un patient de sexe masculin âgé de 80 ans cirrhotique et naif de traitement, il a été traité par SOFOBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines.
- 3 patients sont encours .

b.3- La Réponse virologique selon le génotype et la présence ou non de cirrhose :

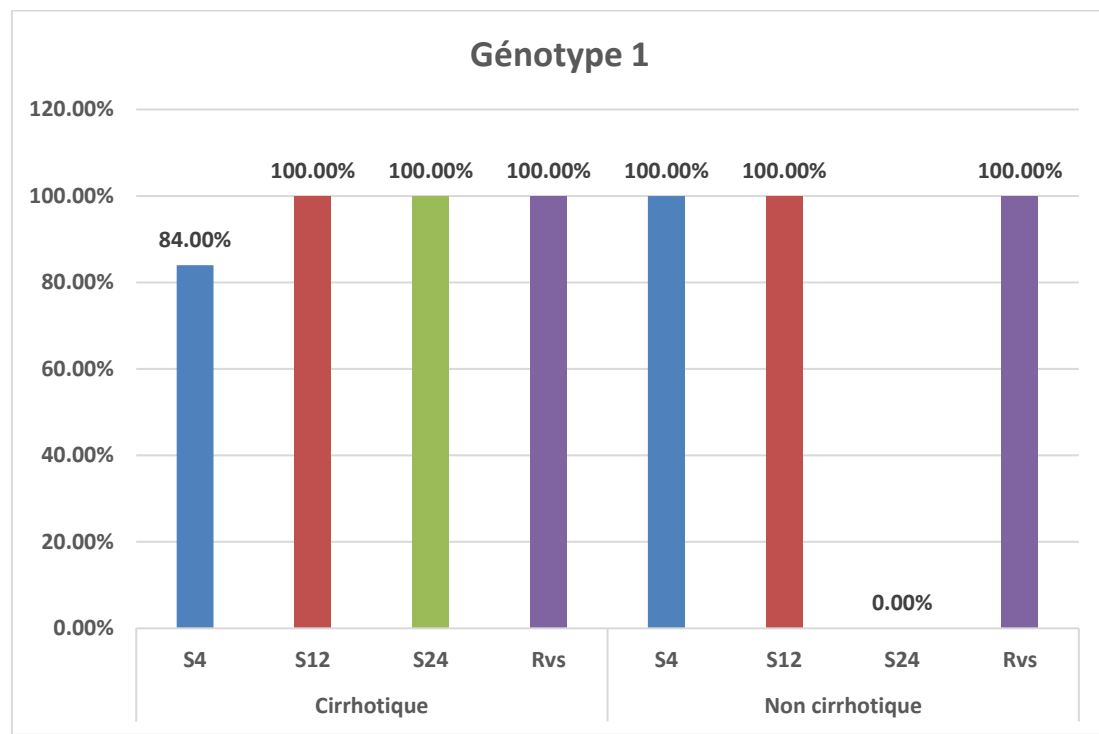


Figure 9 : Réponse virologique chez les patients de génotype 1 avec et sans cirrhose

➡ Patients de Génotype1 et cirrhotiques :

❖ RV à S4 :

- 21/25 soit **84%** des cas ont eu une RV à S4 .
- Parmi les 4 cas soit **16%** qui n'ont pas une RV à S4 :
 - ✓ 3 cas (**75%**) de sexe masculin et 1 cas de sexe féminin , ayant un age moyen de **55** ans .
 - ✓ Tous les cas ont eu une charge virale supérieure à 6 log₁₀.
 - ✓ 2 cas (**50%**) naifs de traitement et 2 cas prétraités (**50%**)
 - ✓ **100%** des cas traités par SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 24 semaines.
- 3 cas perdus de vue.

❖ RV à S12 :

- 24/24 soit **100%** ont eu une RV à S12.
- 1 cas en cours
- 3 cas perdus de vue .

❖ RV à S24:

- 18/18 cas soit **100%** ont eu une RV à S24
- 5 patients en cours
- 3 cas perdus de vue

❖ RVS :

- 11/11 cas soit **100%** ont eu une RVS
- 14 cas en cours
- 3 cas perdus de vue .

➡ Patients de Génotype1 et non cirrhotiques :

❖ RV à S4:

- 22/22 des cas soit **100%** ont eu une RV à S4.

❖ **RV à S12:**

- 18/18 des cas soit **100%** ont eu une RV à S12.
- 3 cas en cours
- 1 cas perdu de vue

❖ **RVS :**

- 13/13 des cas soit **100%** ont eu une RVS.
- 8 cas en cours
- 1 cas perdu de vue.

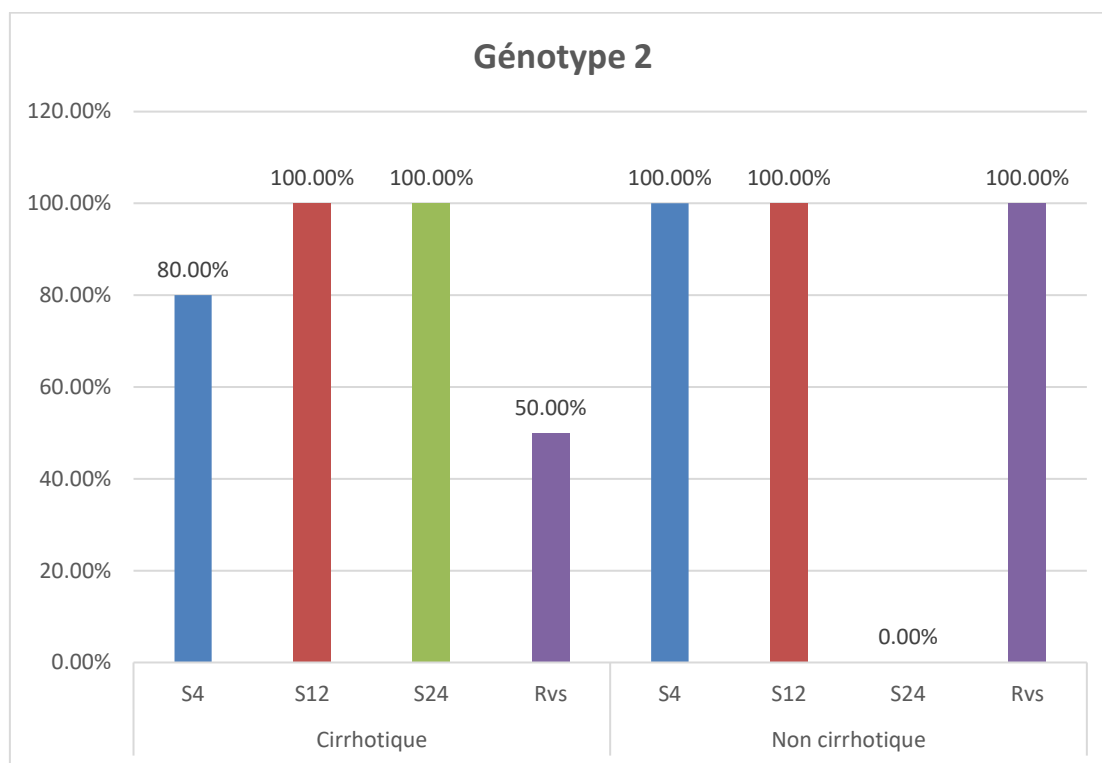


Figure 10 : Réponse virologique chez les patients de génotype 2 avec et sans cirrhose

➡ Patients de Génotype2 et cirrhotiques :

❖ RV à S4:

- 4/5 des cas soit **80%** ont eu une RV à S4
- Le cas qui n'a pas eu une RV à S4 : est un homme âgé de **55** ans ,rechuteur d'une bithérapie pygelée , il a eu une charge virale à $5.7\log_{10}$, traité par SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines .

❖ RV à S12:

- 5/5 cas soit **100%** ont eu une Rv à S12.

❖ RV à S24:

- 3/3 des cas soit **100%** ont eu une RV à S24 .

❖ RVS:

- 1/2 des cas soit **50 %** ont eu une RVS et **1** cas rechuteur.
- Le patient Rechuteur : est un homme âgé de **80** ans , a eu une charge virale à $5.7\log_{10}$,naïf de traitement , il a été traité par SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines .
- 3 cas en cours (dont tous des prétraités , ils ont été traités par SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE pendant 24 semaines (**2 cas**) et par SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 24 semaines (**1 cas**)).

➡ Patients de Génotype2 et non cirrhotiques :

❖ RV à S4 , à S12 et RVS :

- 8/8 cas soit **100%** ont eu une RV à S4, S12 et RVS

b.4- La Réponse virologique chez les populations particulières :

comorbidités	S4	S12	S24	RVS
hémodialyse	100%	100%	1 cas encours	100%
coïnfection HVB	100%	100%	100%	100%
diabète	85,71%	100%	100%	100%
asthme	100%	100%	-	100%
myélome	100%	100%	-	100%
lymphome	100%	100%	-	100%
CHC	100%	100%	100%	100%
ACFA	100%	100%	100%	en cours
VALVULOPATHIE	100%	100%	-	en cours
HTA	100%	100%	100%	100%

Tableau 2 : Réponse virologique selon les comorbidités

❖ Les patients hémodialysés chroniques : 9 cas

- il y a **9 cas** dont **5 cas** soit **55.55%** de sexe féminin et **4 cas** soit **44.44 %** des hommes, leur age moyen est de **51.77 ans** (30-61). **6 cas** soit **66.66%** de génotype **1** et **3 cas** soit **33.33%** de génotype **2**.
- **4 cas** soit **44.44 %** ont eu une charge virale supérieure ou égale à **6 log₁₀**
- **8 cas** soit **88.88%** sans cirrhose et **1 cas** soit **11.11%** cirrhotique de génotype **2**

- 7 cas naifs et 2 cas prétraités.
- 9 cas soit **100%** ont été traités par SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines chez 8 cas (sans cirrhose) et 24 semaines chez **un cas** cirrhotique.
- Parmi ces patients :
 - ✓ 9/9 des cas soit **100%** ont eu une RV à S4
 - ✓ 8/8 des cas soit **100%** ont eu une RV à S12 (1 cas en cours)
 - ✓ 1 cas en cours pour RV à S24
 - ✓ 6/6 des cas soit **100%** ont eu une RVS (3 cas en cours).

❖ Patients avec Coinfection HVB-HVC : 1 cas

- Il y a 1 cas : il s'agit d'un homme âgé de 58 ans, a eu une charge virale de 6.45 log₁₀, cirrhotique , de génotype 1 , rechuteur . Il a été traité par SOFOSBUVIR+ DACLATASVIR pendant 24 semaines.
- Ce patient a eu une RV à S4, S12 , S24 et une RVS .

❖ Patients avec CHC : 2 cas

- Il y a 2 cas , **100%** des hommes , ayant un age moyen de 56.5 ans , dont 1 cas (**50%**) a eu une charge virale égale à 6log₁₀. Les 2 cas (**100%**) sont des cirrhotiques de génotype 1 et naifs de traitement. Ils ont été traités par SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 24 semaines sans Ribavirine pour 1 cas et pendant 12 semaine avec Ribavirine pour **l'autre cas**.
- Parmi ces patients :
 - ✓ 2/2 des cas soit **100%** ont eu une RV à S4
 - ✓ 2/2 des cas soit **100%** ont eu une RV à S12

- ✓ 1cas soit **100%** a eu une RV à S24
- ✓ 1cas soit **100%** a eu une RVS (1 cas en cours).

❖ **1 cas avec lymphome :**

- Il s'agit d'une femme âgée de **61** ans , ayant eu une charge virale inférieure à $6\log_{10}$, non cirrhotique de génotype **2** ,et naïve de traitement. elle a été traitée par SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines .
- Elle a eu une RV à S4, S12et RVS (**100%**).

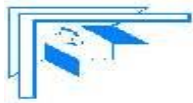
❖ **1 cas avec myélome :**

- Il s'agit d'un homme âgé de **67** ans, ayant eu une charge virale supérieure à $6\log_{10}$, non cirrhotique de génotype **2** , et naïf de traitement .il a été traité par SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines .
- Il a eu une RV à S4, S12 et RVS(**100%**).

5-TOLERANCE AU TRAITEMENT :

EFFET INDESIRABLE	Nombre des cas	N(%)	N=63
ASTHENIE	3 cas	soit	4.76%
VERTIGE	3 cas	soit	4.76%
INSOMNIE	1 cas	soit	1.58%
ANEMIE	2 cas	soit	3.17%
CONDIDOSE OESOPHAGIENNE	1 cas	soit	1.58%
Total :			15.85%

Tableau 3 : les effets indésirables chez les patients traités par AAD



DISCUSSION



I- VIROLOGIE

1-Caractéristiques du virus :

a.Classification taxinomique :

Le virus de l'hépatite C (VHC) est classé au sein de la famille des *Flaviviridae* dans un nouveau genre créé pour lui nommé Hepacivirus, constitué exclusivement de l'ensemble de ses variants [6].

b-Structure des particules virales :

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre, très difficilement visualisé en microscopie électronique. Le génome viral, constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, est contenu dans une capsidie protéique à symétrie icosaédrique qui est elle-même entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virales, E1 et E2, organisées en complexes hétérodimériques non covalents (figure 11) [7].

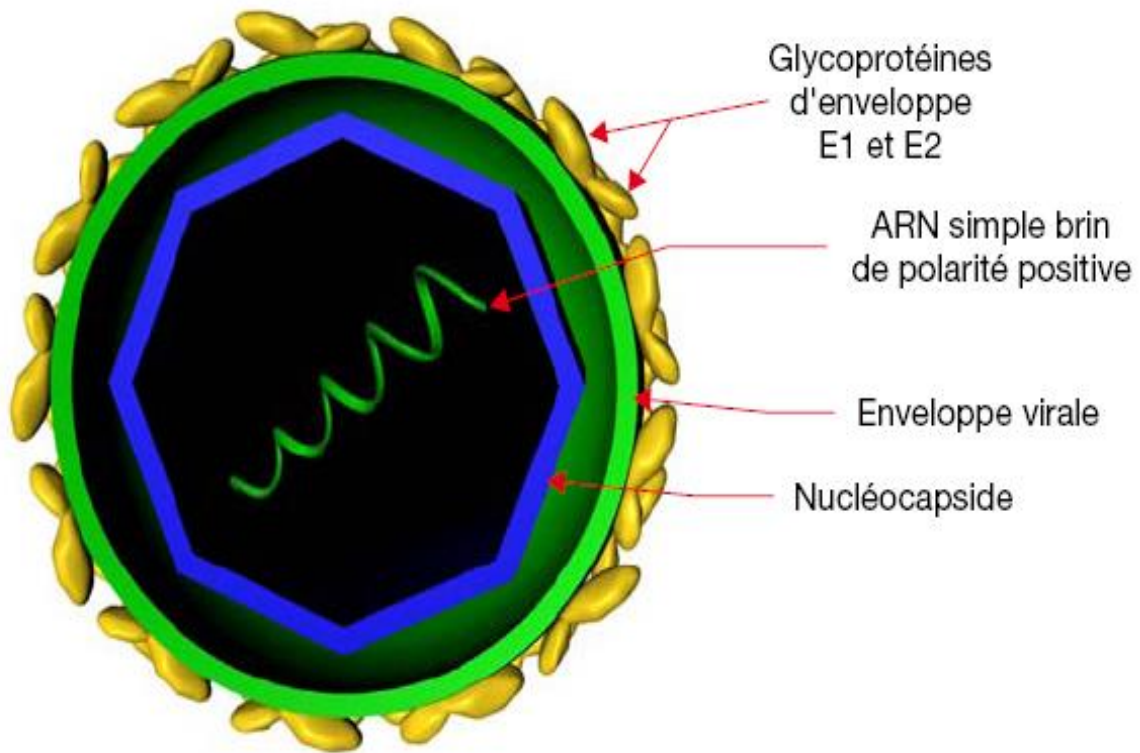


Figure 11 : Représentation schématique d'une particule du VHC [8]

c-Structure du génome :

Le génome du VHC est constitué d'un ARN simple brin de polarité positive, d'environ 9600 paires de bases (pb) comportant trois régions : deux régions non codantes très conservées aux extrémités 5' et 3' encadrant une région codant les protéines virales (figure 15) [9].

d-Structure et fonction des protéines virales :

d.1-Protéines structurales du virus :

-Protéine de capsid :

La protéine de capsid est la sous unité de base qui par multimérisation forme la nucléocapside virale. Elle fixe l'ARN viral, permettant l'encapsulation du

génomique viral et a une action de régulation de la traduction en s'associant notamment aux sous-unités 60S du ribosome. Elle se fixe aux glycoprotéines de l'enveloppe virale pour l'assemblage des virions [6]. Cette protéine aurait donc un rôle important dans la pathogenèse en modifiant le métabolisme lipidique, en modulant certaines voies de signalisation cellulaire, l'apoptose, ou encore l'expression de certains gènes. C'est ainsi qu'elle participerait à la transformation cellulaire et au processus de cancérisation induit par le VHC [10].

-Protéine F :

Sa fonction dans le cycle viral et sa localisation subcellulaire restent à ce jour peu connues[9] , mais elle ne semble pas nécessaire à la réplication virale en culture cellulaire ainsi qu'*in vivo* chez le chimpanzé[11]. Une étude suggère que la protéine F pourrait avoir des fonctions immunomodulatrices [12].

- Protéines d'enveloppe E1 et E2 :

Les protéines E1 et E2 sont des constituants majeurs de l'enveloppe virale. Ce sont des glycoprotéines transmembranaires contenant des régions hypervariables. Elles s'associent aux autres protéines virales et participent ainsi à la régulation de la réplication virale [13].

-Protéine p7 :

La protéine p7 (7 kDa), localisée au niveau de l'extrémité C-terminale de la protéine E2, est une petite protéine très hydrophobe exclusivement membranaire du réticulum endoplasmique. Sa fonction semble être, après polymérisation, la formation de canaux ioniques potentiellement impliqués dans la morphogenèse et la sécrétion du VHC [9].

d.2- Protéines non structurales du virus : [6,7,10]

-Protéine NS2 :

La protéine NS2 est une protéine transmembranaire de 23 kDa, insérée dans la membrane du réticulum endoplasmique. Cette protéine forme avec le domaine N-terminal de la protéine NS3, une métallo-protéase zinc-dépendante responsable du clivage autocatalytique de la jonction NS2/NS3.

-Protéine NS3 :

La protéine NS3 est une protéine hydrophile de 70 kDa avec deux domaines fonctionnels. Elle possède une activité sérine protéase dans sa région N-terminale et une activité NTPase et hélicase pour l'ARN dans sa région C-terminale.

L'activité hélicase couplée à une activité NTPase est essentielle pour la traduction et la réplication du génome viral. L'hydrolyse de nucléosides triphosphates fournirait l'énergie nécessaire à l'hélicase pour « casser » les structures secondaires et séparer les brins positifs et négatifs de l'ARN du VHC, permettant ainsi l'accès du génome viral aux enzymes virales et cellulaires.

-Protéine NS4A :

La protéine NS4A est une protéine transmembranaire de 54 acides aminés et de 8 kDa. Sa principale fonction est celle de cofacteur de la sérine protéase NS3 avec laquelle elle forme un complexe avec sa région centrale. Elle permet également l'ancrage de NS3 et d'autres protéines du complexe de réplication du VHC aux membranes cellulaires grâce à son domaine hydrophobe et interagit avec la protéine NS5A dont elle régule la phosphorylation. De plus, des études

récentes suggèrent qu'elle pourrait inhiber la synthèse protéique cellulaire, favorisant ainsi la traduction des protéines virales.

-Protéine NS4B :

La protéine NS4B est une protéine hydrophobe de 27 kDa et longue de 260 acides aminés, fortement associée à la membrane du réticulum endoplasmique. cette protéine semble bloquer la synthèse de certaines protéines de l'hôte et coopérer avec des oncogènes (H-Ras) dans la transformation cellulaire

-Protéine NS5A :

La protéine NS5A possède de nombreuses propriétés qui pourraient jouer un rôle dans la résistance aux traitements par interféron alpha. En effet, elle possède une région hypervariable appelée ISDR (*Interferon Sensibility Determining Region*) capable de fixer la PKR (protéine kinase associée aux ARN double brin) bloquant ainsi son action antivirale et il a été montré que NS5A pouvait aussi induire l'interleukine 8 (IL-8) qui, à son tour, inhibe les effets de l'interféron.

- Protéine NS5B :

La protéine NS5B est une protéine cytosolique longue de 592 acides aminés et de masse moléculaire apparente de 68 kDa. La résolution de sa structure tridimensionnelle par cristallographie aux rayons X a révélé une structure en main droite, avec des sous-domaines « doigts », « paume » et « pouce » caractéristiques constituant le domaine catalytique, ce qui a permis de mieux comprendre le mécanisme de réplication de l'ARN viral et le développement d'inhibiteurs spécifiques à visée thérapeutique.

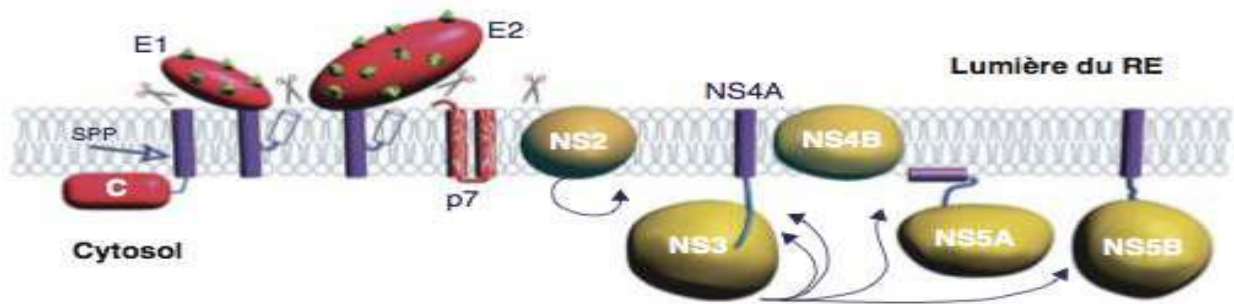


Figure 12 : Représentation schématique des protéines virales structurales et non structurales du virus de l'hépatite C [14].

2. Le cycle de réplication du VHC :

Le cycle de réplication du VHC peut être décrit en cinq étapes (figure 13) . Chacune de ces étapes a été poursuivie comme cible de nouvelles stratégies antivirales. Les nouveaux antiviraux actuellement utilisés (directly acting antivirals [DAA]) inhibent la maturation de la polyprotéine (inhibiteurs de la protéase NS3-4A), la réplication (inhibiteurs de la polymérase et de la protéine NS5A) et la production de particules virales (inhibiteurs de la protéine NS5A), c'est-à-dire les étapes (c), (d) et (e). [15]

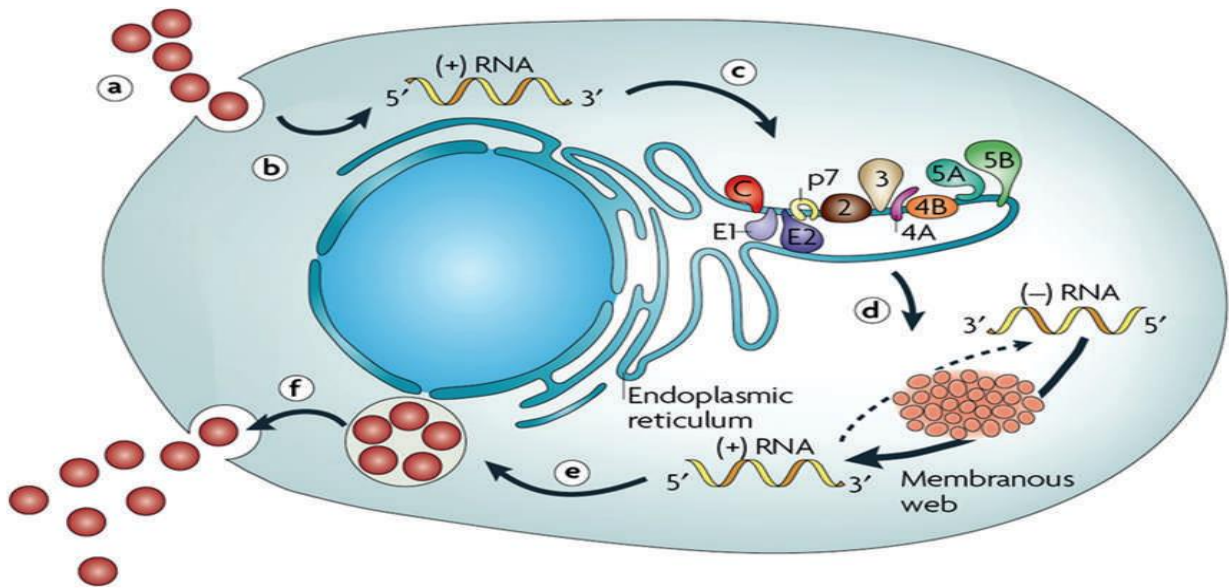


Figure 13 : cycle de vie du virus de l'hépatite C .

(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 (membranous web); (e) formation et (f) sécrétion de nouvelles particules virales. [15]

2.1 Etapes précoces du cycle cellulaire : [10, 16]

Le cycle cellulaire du VHC est cytoplasmique et concerne essentiellement les hépatocytes. La fixation et l'entrée du virus dans la cellule cible nécessitent des protéines de surface du virus (E1 et E2) et des molécules de surface cellulaire impliquées dans le complexe du récepteur.

Après l'attachement et l'entrée virale par endocytose et la fusion entre les membranes virales et cellulaires, la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme de la cellule avant d'être désassemblée libérant ainsi les brins d'ARN génomique qui serviront d'ARN messagers pour la synthèse des protéines

virales et de matrice pour la réplication afin de produire de nouveaux ARN génomiques (**figure 14**)

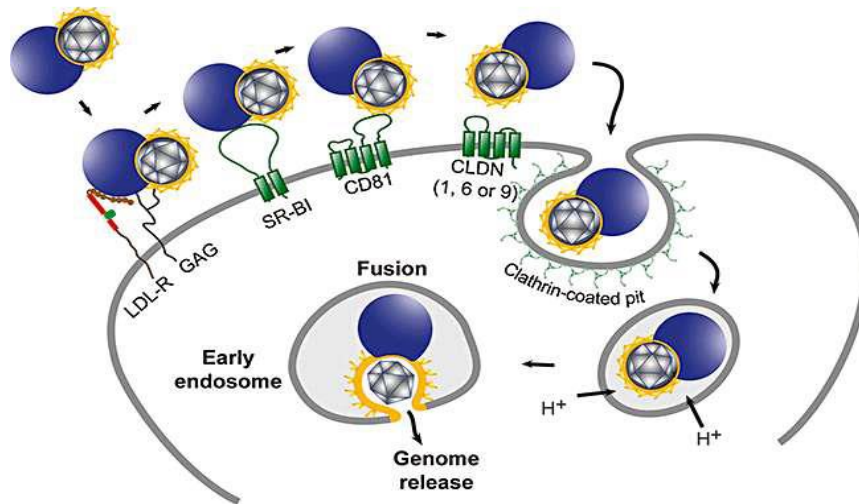


Figure 14 : Les étapes précoces du cycle cellulaire du VHC [17]

2.2-Traduction et apprêtement de la polyprotéine :

Une fois dans le cytoplasme, le génome viral est mis à la disposition de la machinerie cellulaire. La traduction du cadre de lecture ouvert du VHC aboutit à la production d'une polyprotéine virale unique qui est ensuite clivée pour donner naissance aux différentes protéines virales : structurales et non structurales [6 ,7]

2.3-Réplication de l'ARN génomique :

La synthèse des ARN viraux génomiques est assurée par l'ARN polymérase à partir du génome viral. Les nouveaux brins d'ARN seront encapsidés et serviront à la formation de nouveaux virions ou seront utilisés comme ARNm pour la synthèse des protéines virales [6 ,7].

2.4-Assemblage et excréctions des virions :

L'assemblage est déclenché par l'interaction de la protéine de capsid avec l'ARN génomique, aboutissant à la formation des particules virales. Cette étape semble se dérouler à l'intérieur du réticulum endoplasmique. Les mécanismes d'excrétion des virions ne sont pas connus et font sans doute appel à l'appareil sécrétoire cellulaire [6 ,7].

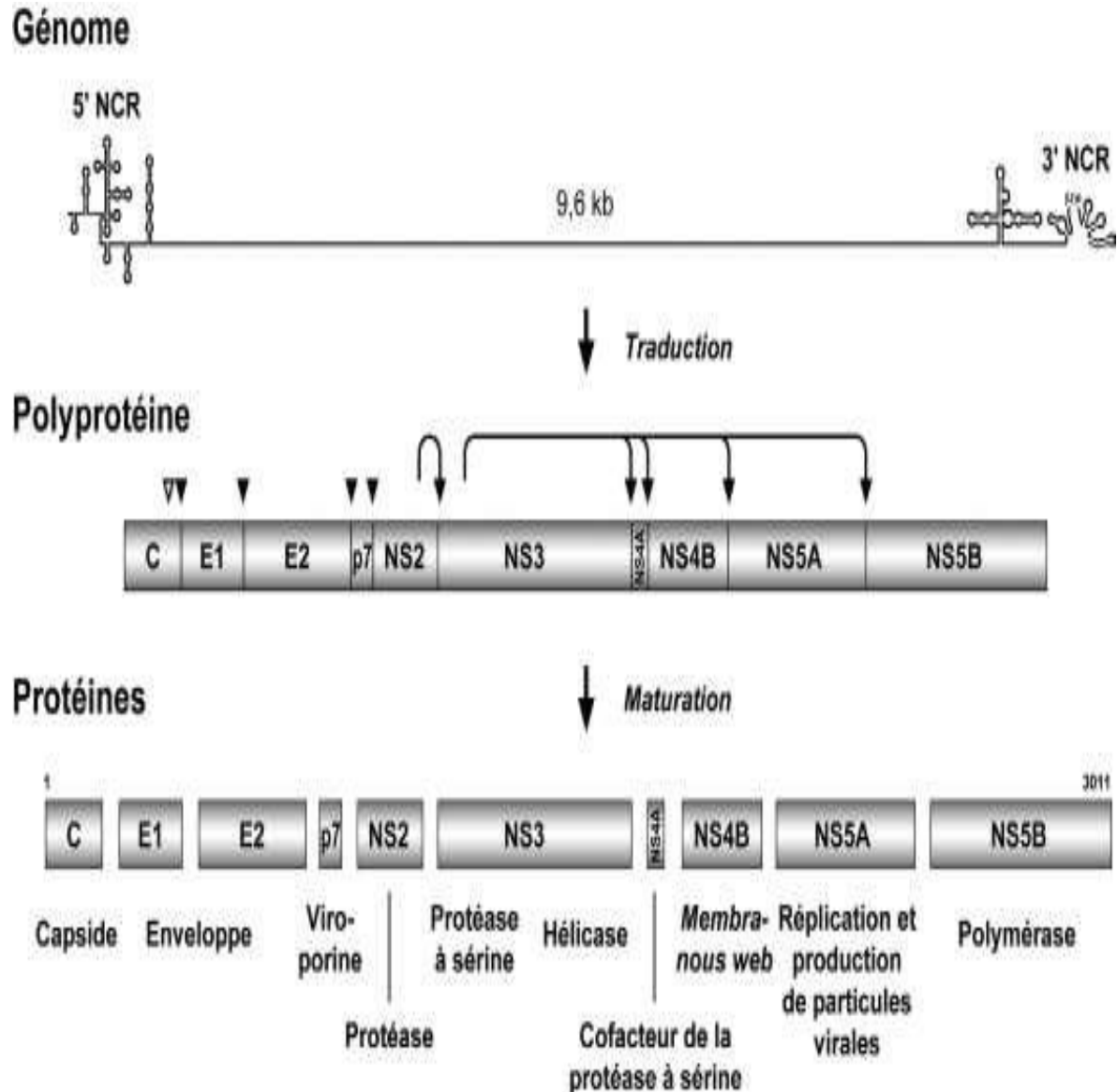


Figure 15 : Organisation du génome et maturation du polyprotéine du virus de l'hépatite C . la structure secondaire de RNA dans les regions 5' et 3' non codantes (NCR) est illustrée d'une manière simplifiée . les pointes de flèches indiquent les clivages par les protéases cellulaires .les clivages par les protéases virales NS2 et NS3-4A sont indiqués par des flèches.(adaptée de [18]).

3-Variabilité génétique :

Le génome du virus de l'hépatite C présente une grande variabilité. Cette hétérogénéité virale s'explique par l'abondance de la production virale, de l'ordre de 10^{12} virions par jour en moyenne, au cours de l'infection humaine et par le manque de fidélité de l'ARN polymérase virale au cours de cette réplication. En effet, l'ARN polymérase fait en moyenne 10^{-4} à 10^{-5} erreurs par nucléotide copié, soit environ une erreur par copie du génome qu'elle ne peut corriger, car elle est dépourvue d'activité correctrice 3'-5' exonucléase. Une accumulation des mutations s'observe donc au cours des différents cycles de réplication successifs [19] .

-Les génotypes :

L'analyse phylogénique de séquences nucléotidiques de souches virales isolées dans différentes régions du monde a permis de classer ces souches en 6 principaux groupes appelés génotypes, numérotés de 1 à 6. On distingue également, au sein de ces génotypes, plus d'une centaine de sous-types, identifiés par une lettre minuscule a, b, c etc. (figure 16) [20].

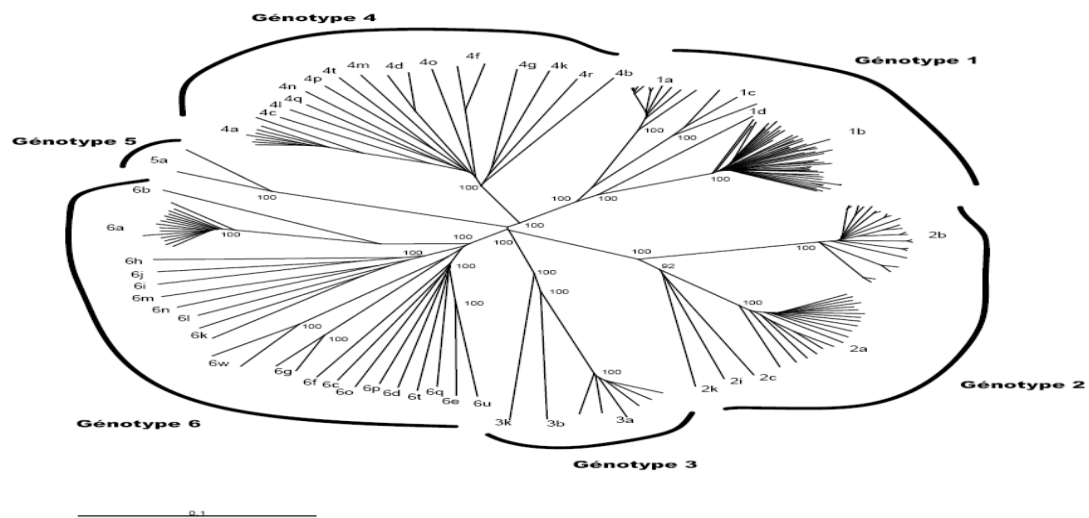


Figure 16 : Arbre phylogénétique des souches virales HCV construit à partir de génomes complets du HCV disponibles en 2010 [21].

-Distribution mondiale des génotypes :

-La répartition géographique du virus n'est pas uniforme et reflète l'histoire épidémiologique du virus. Il apparaît, en effet, que cette distribution inégale des génotypes est déterminée par l'ancienneté de l'apparition de chaque génotype, les mouvements des populations et les différents modes de contamination. [14]

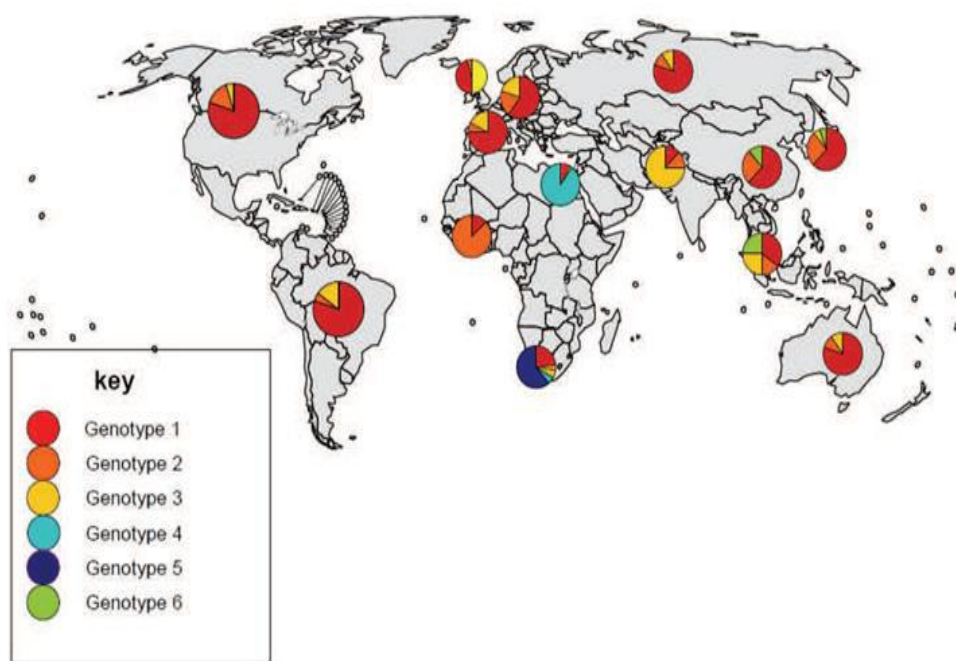


Figure 17 : distribution mondiale des génotypes de HVC [22].

Continents	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)	G5 (%)	G6 (%)	Mixed
Africa	26.3	23.7	6.3	28.1	12.2	-	3.4
North Africa/Middle East	27.3	0.8	6.3	65.3	0.3	-	-
America	74.5	10.2	10.6	1.7	0.1	0.3	2.6
Asia	46.6	18.6	22.4	1.0	0.1	7.0	4.3
Australasia	55.0	6.5	36.0	1.2	-	1.3	-
Europe	64.4	5.5	25.5	3.7	0.1	0.1	0.7
Total (excludes Oceania)	49.1	11.0	17.9	16.8	2.0	1.4	1.8

Table 4 : Global prevalence of hepatitis C virus genotypes [23].

Au Maroc, le génotype 1 était le génotype le plus répandu avec un taux de 55% , Suivi du génotype2 (26%) .Le sous-type 1b était le sous-type le plus courant au Maroc avec un taux de 32% [24].

Une étude marocaine a analysé les différents génotypes du VHC présents chez 41 patients virémiques, deux génotypes apparaissaient majoritaires, le 1b (47%) et le 2a/2c (29%), données comparables aux distributions des génotypes aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest [25].

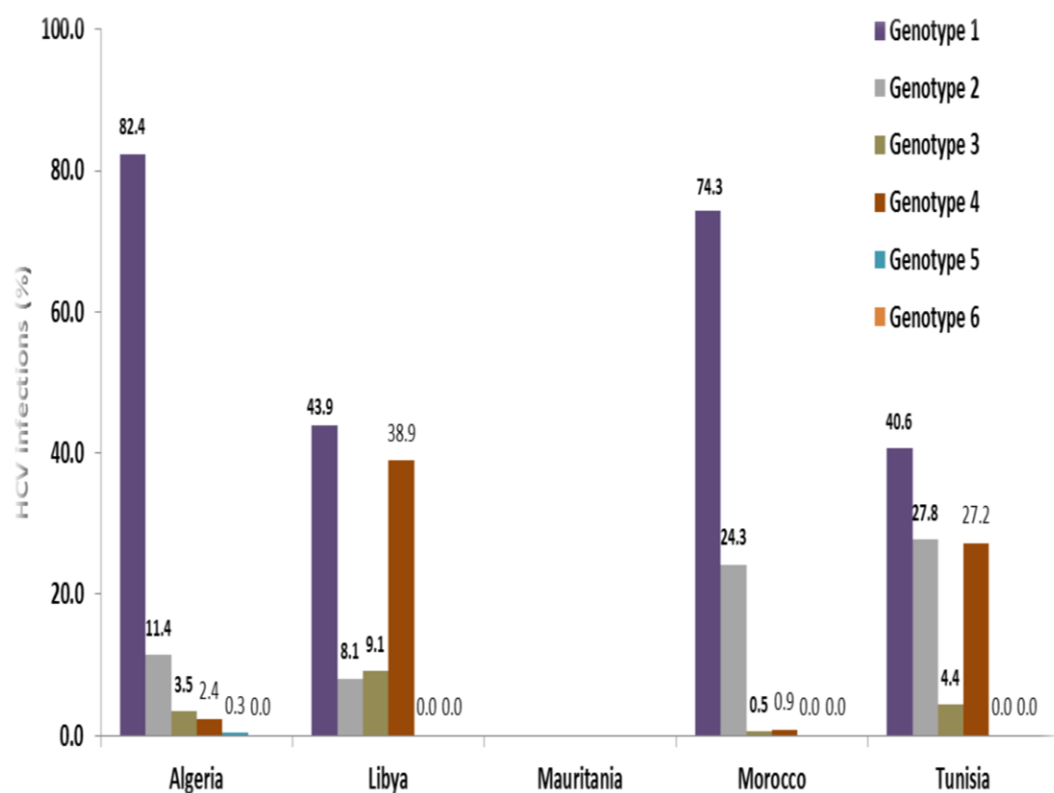


Figure 18 : prévalence des génotypes du HVC au Maghreb [26].

- *Implications pratiques du génotype :*

Les génotypes du VHC sont associés de manière significative au mode de transmission, ainsi, le génotype 1b est plus souvent retrouvé chez les sujets ayant un antécédent de transfusion, alors que le génotype 3a est plus souvent observé chez les toxicomanes [27]. Le rôle des génotypes du VHC dans la progression de la maladie est particulièrement controversé [28]. Certaines études suggèrent que le génotype 1b pourrait être associé à une atteinte hépatique plus sévère et à une évolution plus agressive de la maladie que les autres génotypes, par contre, d'autres études réfutent ces associations. Cependant, la stéatose hépatocytaire est induite directement par le VHC de génotype 3 [29].

L'importance du génotypage du VHC chez les patients chroniquement infectés vient du fait que, selon le génotype du virus, la durée et la réponse au traitement peuvent varier [28].

II-L'HEPATITE VIRAL C

1.Historique :

En 1987, Michael Houghton, Qui-Lim Choo, et George Kuo de la Chiron Corporation, en collaboration avec le Dr DW Bradley, ont utilisé une nouvelle approche de clonage moléculaire pour identifier l'organisme inconnu responsable d'hépatite post-transfusionnelle non-A non-B. En 1988, l'existence du virus a été confirmée par Alter qui a vérifié sa présence chez un groupe de patients atteints d'hépatite non A non B .En avril 1989, _L'agent causal des hépatites non-A non-B, ainsi identifié, a été nommé HCV. [30]

A cette époque, la visualisation de la particule virale et la culture du virus *in vitro* n'étaient pas réalisables. _En 25 ans, les progrès scientifiques ont permis la mise au point d'un système de culture cellulaire efficace pour le HCV. Cette découverte a ouvert une nouvelle ère dans la recherche sur le HCV permettant ainsi d'accélérer la compréhension des mécanismes d'entrée et du cycle réplcatif du HCV dans les cellules hépatocytaires [21]. 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. [31]

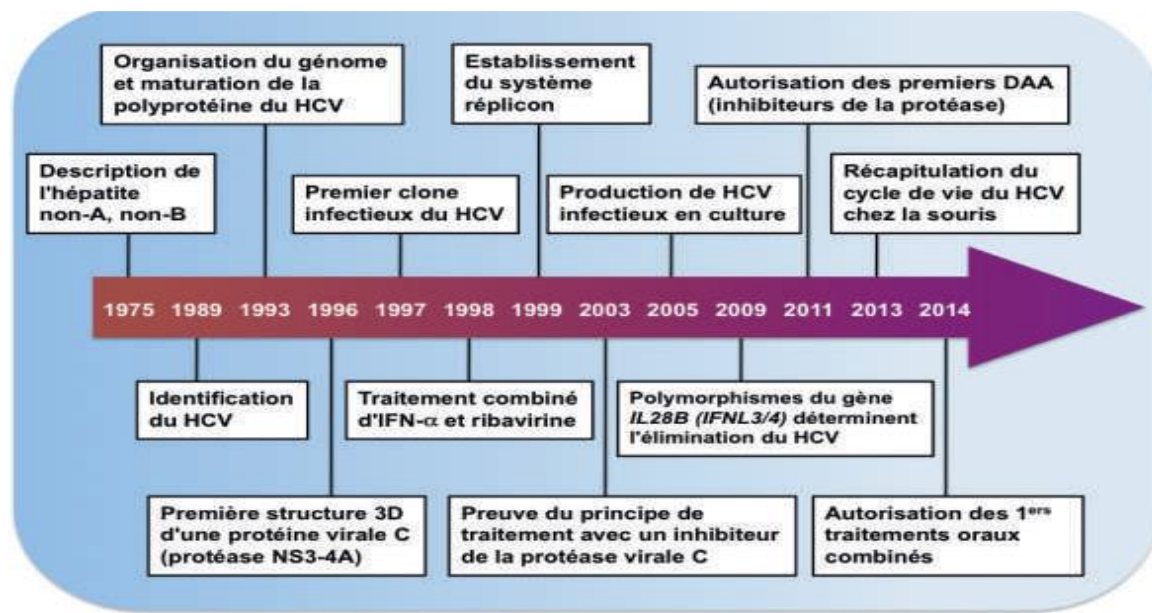


Figure 19: Etapes-clés de la recherche sur le virus de l'hépatite virale C, adapté de [32].

2.épidémiologie :

2.1- Dans le monde :

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème majeur de santé publique mondiale [33, 34].

- **La Prévalence de l'infection virale**, Selon l'OMS, en 2015, est estimée à 71 millions de personnes qui vivaient avec une infection par le VHC dans le monde, représentant 1% de la population [3].

Par rapport au VHB, la prévalence de l'infection par le VHC est plus faible, mais plus hétérogène, avec des différences entre les régions et les pays de l'OMS. La propagation par rupture des pratiques de contrôle des infections ou l'utilisation de drogues injectables peut expliquer ce modèle [3].

L'infection par le VHC est inégalement répartie dans le monde. La région de la Méditerranée orientale avait la plus forte prévalence (2,3%) suivie par la Région

européenne (1,5%) , mais il existe des variations dans la prévalence à travers et à l'intérieur des pays (tableau 5) [3].

-pour l'Incidence de l'infection virale, les estimations tirées de la modélisation suggèrent que, dans le monde entier, en 2015, il y avait encore 1,75 million de nouvelles infections au VHC (taux d'incidence global: 23,7 pour 100 000).. Les zones à taux élevé d'infection sont situées dans la région de la Méditerranée orientale (62,5 pour 100 000) et la Région européenne (61,8 pour 100 000). (tableau 6) [3].

En 2015, le nombre estimé de personnes nouvellement infectées (N = 1,75 million) a dépassé le nombre estimatif de personnes décédées par une infection au VHC en phase finale (N = 399 000) et a été guéri (N = 843 000), l'épidémie mondiale peut Continuer à se développer en grandeur en l'absence d'interventions à grande échelle [3].

-Pour La Mortalié, En 2015, l'hépatite virale a entraîné 1,34 million de décès, un bilan de mortalité inférieur par rapport à ceux liés à la tuberculose (1,37 million de décès, sans tuberculose associée au VIH) et supérieur à ceux du VIH (1,06 million de décès) ou au paludisme (0,44 million de décès). De ces décès, 96% sont le résultat de complications de l'infection par le VHB chronique (66%) et du VHC (30%), tandis que l'hépatite A et l'hépatite E représentaient respectivement 0,8% et 3,3% des décès [3].

Parmi les complications à long terme des infections par le VHB et le VHC, la cirrhose (720 000 décès) représente plus de décès que le carcinome hépatocellulaire (470 000 décès) (figure 20) [3].

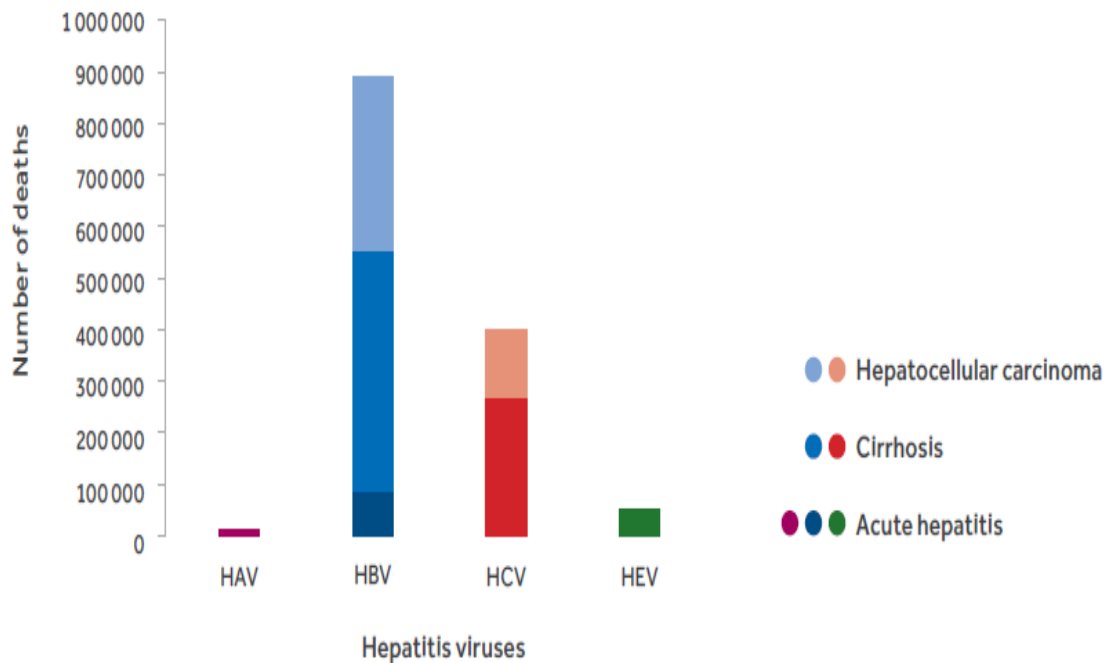
WHO region	Estimates of the prevalence of HCV infection (%)			Estimated number of persons living with HCV (millions)		
	Uncertainty interval			Uncertainty interval		
	Best	Lower	Higher	Best	Lower	Higher
African Region	1.0	0.7	1.6	11	7	16
Region of the Americas	0.7	0.6	0.8	7	6	8
Eastern Mediterranean Region	2.3	1.9	2.4	15	13	15
European Region	1.5	1.2	1.5	14	11	14
South-East Asia Region	0.5	0.4	0.9	10	8	18
Western Pacific Region	0.7	0.6	0.8	14	10	15
Total	1.0	0.8	1.1	71	62	79

Tableau 5 : Prevalence of HCV infection (HCV RNA positive) in the general population, by WHO region, with uncertainty intervals, 2015: 71 million persons living with HCV worldwide [3].

Incidence of HCV infection

WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)	Best estimate	Uncertainty interval	Total number (000)
African Region		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Region of the Americas		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Eastern Mediterranean Region		62.5	55.6–65.2	409	363–426
European Region		61.8	50.3–66.0	565	460–603
South-East Asia Region		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Western Pacific Region		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

Tableau 6 : Incidence of HCV infection in the general population, by WHO region, 2015: 1.75 million new infections in 2015 [3].



HAV: hepatitis A virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HEV: hepatitis E virus

Source: WHO global health estimates for 2015 published in 2016 (Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. Geneva: World Health Organization; 2016.)

Figure 20: Deaths from viral hepatitis, by virus and type of sequelae, 2015: most viral hepatitis deaths are due to the late complications of HBV and HCV infection HAV: hepatitis A virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HEV: hepatitis E virus [3].

2.1-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. 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) [5].

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 pionnière publiée en 1996 et estimant à 1.1% la prévalence des anti-VHC chez les donneurs de sang marocains [5].

Benjelloun et al ont également rapporté que dans une population générale représentée par les femmes parturientes et la population militaire, la séroprévalence du VHC était de 1% et 0.5% respectivement (tableau 7) [35].

Groupes	Nombre	Age moyen (années)	Anti-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%

Tableau 7 : Prévalence des Anticorps anti –VHC chez la population générale marocaine [35].

Dans une autre étude, 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% [36]. Ce taux reste proche de celui rapporté par Benjelloun et al chez les donneurs de sang marocains et qui est de 1.1% [37]

Un autre travail a été effectué à l'Hôpital Universitaire de Rabat sur une population hospitalisée bien définie recrutée pendant une période d'étude s'étalant de 1990 à 2004. Les 12000 individus recrutés ont été répartis sur trois groupes. La séroprévalence du VHC parmi les patients hospitalisés était de 31.8%. Le taux le plus haut (43.8 %) a été détecté dans le groupe des maladies chroniques du foie, le plus bas (15.8 %) a été trouvé dans le groupe des patients avec des symptômes autres qu'hépatiques, tandis que les patients hémodialysés avaient une prévalence intermédiaire de 38 % [38].

Dans une étude transversale nationale qui s'inscrivait au programme de dépistage des hépatites B et C menées par l'institut pasteur de Maroc et effectuée dans 11 régions marocaines entre décembre 2005 et juin 2011 : [39]

- 41269 individus ont été recrutés (sex ratio (M/F) = 2.3) , la séroprévalence a été de 1.58% ce qui correspond à 651 patients séropositifs. de ces individus l'ARN viral a été détecté dans 70.9%.

- La prévalence de l'anti-VHC dans les groupes inf 20, [20-29], [30-39], [40-49], sup 50 était de 0% ,0.77%, 0.92% , 1.17% et 3.12% respectivement. pour ces sujets , la prévalence anti-vhc a augmenté avec l'age (figure 21 ,A) .

- La prévalence de l'anti-HVC chez 12497 femmes était de 1.48% (185 positives) , ce qui est inférieur à celui des 28772 sujets masculins 1.62% (466 positifs).

- pour les sujets de moins de 30 ans , la prévalence de l'anti-HVC chez les femmes était inférieure à celle chez les hommes , puis elle a augmenté et elle est devenue plus élevée que chez les hommes dans les groupes d'age sup à 30 ans (figure 21,B).

Dans une étude plus récente, basée sur la quantification des infections virémiques (ARN du VHC positif), a estimé qu' au Maroc la prévalence est de 0.8% (0.5–0.9) avec un nombre des personnes infectées chroniquement de 263.000 (190.000–328.000) [40].

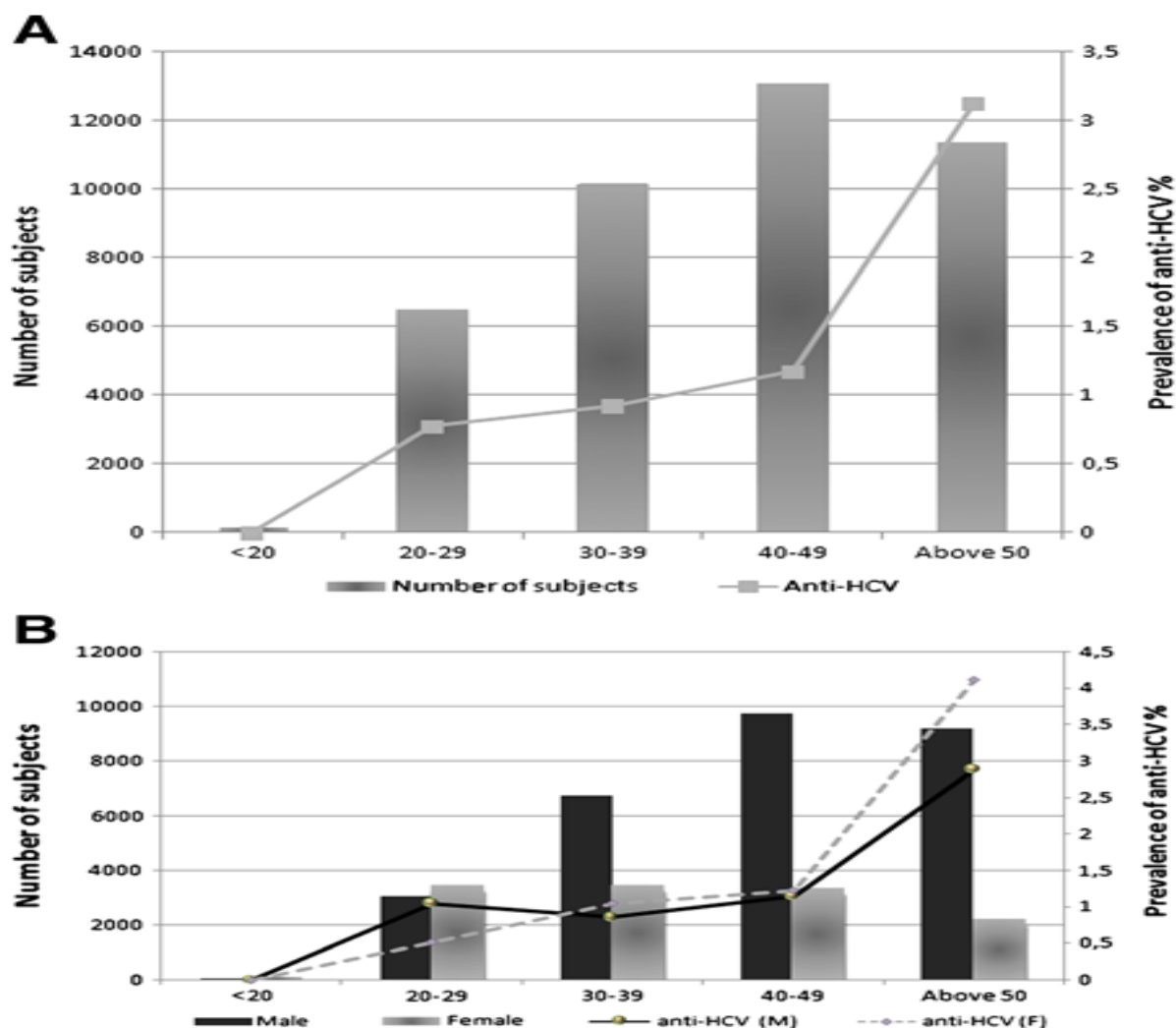


Figure 21 : Serological features of anti-HCV prevalence in Morocco.

the number of subjects Bars represent in each group indicated by left vertical axis, and the points represent the prevalence in each group indicated by right vertical axis. The horizontal axis represents the age ranges. **A**, Overall

characterization of anti-HCV by age group. **B**, Overall characterization of anti-HCV by gender, M, male, F, female [39].

3-Modes de transmission : [41].

La transmission du VHC est exclusivement parentérale, elle se fait par le contact direct ou indirect du sang d'un sujet indemne avec celui d'un sujet infecté. Les modes de transmission

les plus fréquents sont les suivants:

- Consommation de drogue injectable en partageant le matériel d'injection.
- Réutilisation ou mauvaise stérilisation du matériel médical, en particulier des seringues et des aiguilles, dans certains centres de soins
- Dans certains pays, le virus de l'hépatite C se transmet via la transfusion de sang et de produits sanguins n'ayant pas fait l'objet d'un dépistage
- Le virus de l'hépatite C peut aussi être transmis lors de rapports sexuels ou par une mère infectée à son nourrisson, ces modes de transmission étant toutefois moins courants.

L'hépatite C n'est pas propagée par le lait maternel, les aliments ou l'eau ou encore par un simple contact tel qu'une étreinte, un baiser ou le partage de nourriture ou d'une boisson avec une personne infectée.

Au Maroc, outre la transfusion de produits sanguins et de ses dérivés relativement maîtrisés depuis le dépistage systématique des donneurs du sang en 1994, il ne faut pas négliger les autres facteurs de risque tels que les soins dentaires chez les dentistes ne disposant pas d'autoclave ou chez les arracheurs de dents, les soins avec du matériel non jetable, la circoncision, le tatouage, le piercing et les accouchements à domicile.

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 [42].

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC est schématiquement représentée dans la figure 22 .

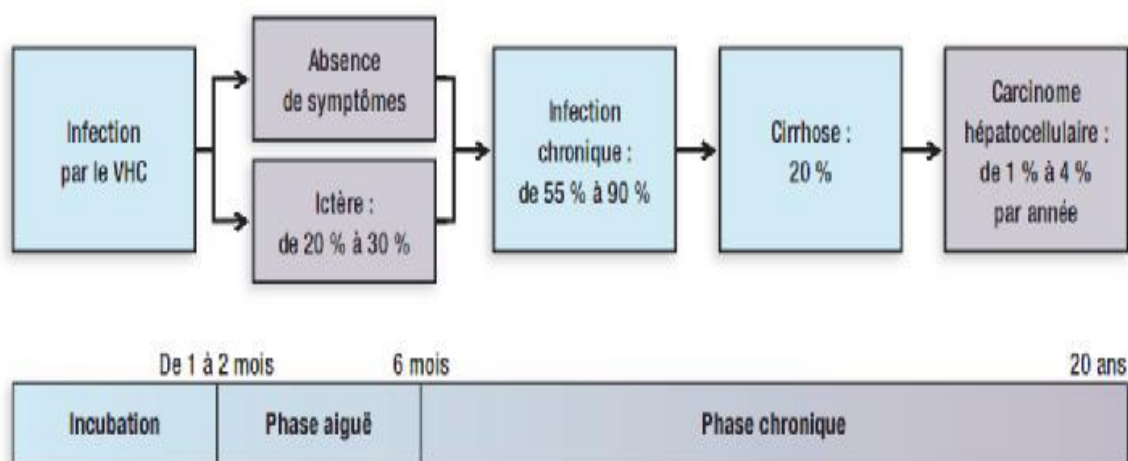


Figure 22 : Représentation schématique de l'évolution naturelle de l'hépatite C [42].

4.1-L'infection aiguë :

L'apparition d'une hépatite aiguë, suite à une contamination, survient après une période d'incubation durant en moyenne 4 à 12 semaines. L'infection est dans la plupart des cas (80 %) anictérique et asymptomatique, mais chez une minorité de patients (20%), elle est ictérique et dure généralement de 2 à 12 semaines. Ces patients présentent des symptômes tels que fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit, qui sont semblables à ceux observés au cours d'autres hépatites aiguës virales. Du fait de l'absence ou de la non spécificité des symptômes, le diagnostic clinique de l'hépatite aiguë C est rarement fait. Il sera essentiellement fondé sur les tests virologiques [43] qui est l'apparition de l'ARN viral détectable 7 à 21 jours après la contamination. [44]

4.2-L'infection chronique : [43,45].

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 (tableau 8), 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.

Facteurs de risques

L'âge au moment de l'infection > 25 ans

Le sexe masculin

Pas d'ictère ni de symptôme lors de l'infection aiguë

La race afro américaine

L'infection par VIH

L'immunosuppression

Tableau 8 : Facteurs de risque de passage à la chronicité [46].

4.3- Cirrhose et carcinome hépatocellulaire:

On estime qu'environ 20 % des malades atteints d'hépatite chronique C modérée ou sévère développeront une cirrhose en 20 ans. La cirrhose, définie par un score Metavir de A3F4, est le stade ultime de développement de la fibrose hépatique. En effet, face à l'agression par le VHC, le foie met en place un processus de fibrogenèse qui a pour but de limiter l'extension de la réaction inflammatoire. La fibrogenèse permet la synthèse de molécules constitutives de la matrice extra-cellulaire (MEC) du foie : les collagènes, les glycoprotéines non collagéniques, les fibres élastiques et les protéoglycanes permettant la

cicatrisation de celui-ci. Elle s'accompagne du remodelage de la MEC existante, caractérisé par la destruction de la MEC normale avant son remplacement par une MEC pathologique. Au début, ce mécanisme est bénéfique, mais tant que le virus est présent dans le foie, la fibrogenèse se prolonge et devient pathologique, aboutissant à un dépôt en excès de tissu fibreux et à la destruction du parenchyme hépatique provoquant donc une perturbation des échanges métaboliques entre le secteur vasculaire et les hépatocytes concourant au développement de l'insuffisance hépatique et de l'hypertension portale [47].

La progression de la fibrose et donc la survenue à plus ou moins long terme d'une cirrhose dépend de plusieurs facteurs comme l'âge de contamination et le sexe du patient, la consommation d'alcool, la co-infection par le VIH, la stéatose et les facteurs métaboliques (diabète et/ou surpoids), ainsi que certains facteurs génétiques. En effet, la fibrose progresse plus rapidement chez les hommes qui se contaminent après 40 ans présentant une stéatose métabolique associée au surpoids et à l'insulinorésistance, avec un déficit immunitaire et une consommation d'alcool supérieure à 50 grammes par jour [48].

Une cirrhose compensée peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. L'examen clinique, l'échographie et les tests hépatiques peuvent suggérer l'existence d'une cirrhose, mais le plus souvent elle est découverte lors de la biopsie hépatique. Dans d'autres cas, la cirrhose est diagnostiquée lorsqu'elle se décompense, c'est-à-dire à l'apparition de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et/ou d'hypertension portale (hémorragie par rupture de varices oesophagiennes, ascite, ictère, encéphalopathie hépatique).

L'incidence annuelle du CHC des patients ayant une cirrhose est de 1 à 4 % par an. De plus, il survient habituellement sur une cirrhose compensée et reste

asymptomatique longtemps, ce qui justifie un dépistage systématique par échographie et dosage de l'alpha-foetoprotéine tous les 6 mois [43].

4.4-Manifestations extra-hépatiques :

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.(tableau9) [49].

Atteintes extra hépatiques liées au VHC :

• 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 %

Atteintes extra-hépatiques dont l’association au VHC paraît fortuite :

- Leucoencéphalite multifocale progressive
- ☐ ☐ Ulcère cornéen de Mooren
- ☐ ☐ Polyradiculonévrite chronique
- ☐ ☐ Erythème noueux
- ☐ ☐ Fibrose pulmonaire

Atteintes extra-hépatiques induites par l’interféron

- Sarcoïdose
- ☐ ☐ Lichen
- ☐ ☐ Vascularites cutanée
- ☐ ☐ Dysthyroïdie
- ☐ ☐ Thrombopénie auto-immune

Tableau 9 : manifestations extra-hépatiques associées à l’infection par le virus de l’hépatite C, avec leur prévalence au sein d’une population infectés [49].

5-Diagnostic de l'infection virale C :

5.1-Diagnostic clinique :

5.1.1 Circonstances de découverte :

- 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 [50].
- Au stade d'hépatite chronique, la maladie est dans la majorité des cas complètement asymptomatique et découverte devant une élévation des transaminases souvent très modérée,
Iors d'un don du sang, ou à l'occasion d'une fatigue ou Iors d'un dépistage en cas d'antécédent
de transfusion avant 1994 ou en cas d'antécédent d'injections intraveineuses de drogues [51].
- La fatigue est bien souvent le symptôme le plus fréquent chez les malades atteints d'hépatite chronique C [52].
- Des manifestations extra-hépatiques peuvent être parfois révélatrices [51].
- La maladie peut être découverte à un stade encore plus tardif devant une manifestation de décompensation de la cirrhose ou devant des signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'HTP [51].

5.1.2-Examen clinique :

- Au stade d'hépatite chronique, l'examen clinique est normal en l'absence de manifestations extra-hépatiques [51].
- Le foie peut être modérément augmenté de volume et sensible à la palpation, Il n'y a ni ictère, ni angiome stellaire, ni splénomégalie [53].

-Le malades peut se présenter au stade de cirrhose compensée, l' examen clinique peut être normal, mais on s'attachera à rechercher des signes qui permettent de suspecter ce diagnostic cliniquement : une hépatomégalie de consistance ferme ou dure, la présence de signes d'insuffisance hépatocellulaire : angiomes stellaires, érythrose palmaire, ongles blancs et/ou d'HTP : circulation collatérale abdominale, splénomégalie [51].

-On peut aussi trouver des signes de décompensation de la cirrhose telle une ascite, une hémorragie digestive, une HTP ou un coma hépatique [51].

5.2- Diagnostic biologique :

Le diagnostic de l'hépatite chronique C est basé sur la détection à la fois des anticorps anti-VHC et de l'ARN du VHC, en présence de signes biologiques ou histologiques d'une hépatite chronique C.

5.2.1-Bilan hépatique :

-Les transaminases (ALAT et ASAT) :

Ces enzymes ont tendance à augmenter en présence de lésions hépatiques. Cette augmentation n'est toutefois pas systématique [54].

Au stade d'hépatite chronique l'élévation des transaminases est souvent modérée (inférieure à 3 fois la limite supérieure de la normale) et fluctuante, avec une prédominance des ALAT [55].

-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 [54].

-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[54].

-La bilirubine :

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[54].

-Le taux de prothrombine (TP) ou temps de Quick :

Sa mesure est une indication de la capacité du foie à produire certains facteurs impliqués dans la coagulation.

-L'Albumine : Elle Est normale ou légèrement abaissée.

Au stade de cirrhose, on peut trouver des signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire : une diminution du taux de TP et de l'albuminémie et, dans les cas sévères, une élévation de la bilirubinémie [56].

Un taux de TP < à 70% et une AFP > 15µg/l sont des facteurs prédictifs de risque de

CHC sur cirrhose [57].

5.2.2-Marqueurs virologiques du VHC :

Les outils virologiques sont indispensables à la prise en charge de l'hépatite C, à la fois pour le diagnostic de l'infection, la mise en place du traitement antiviral et le suivi de la réponse virologique au traitement. En pratique clinique, trois marqueurs virologiques sont étudiés dans le sérum ou le plasma du malade : les anticorps anti-VHC, l'ARN viral et le génotype.

5.2.2.1- Les tests sanguins indirects :

-Test de dépistage :

a-Test ELISA : [58]

La détection des anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma repose sur l'utilisation de tests ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) 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. La spécificité et la sensibilité de ces tests sont comprises entre 97 et 100 %

b-Test rapide d'orientation diagnostique (TROD) : [59]

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

Mais il reste encore à évaluer ses performances analytiques, ses avantages et ses limites

-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 capsid ou du core et 3 protéines non structurales). Ces tests ont une meilleure spécificité que les tests ELISA [58].

5.2.2.2- Les tests sanguins directs :

-détection qualitative de l'ARN du VHC :

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 ».

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 [59].

-détection de l'antigène de capside du VHC:

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 [59].

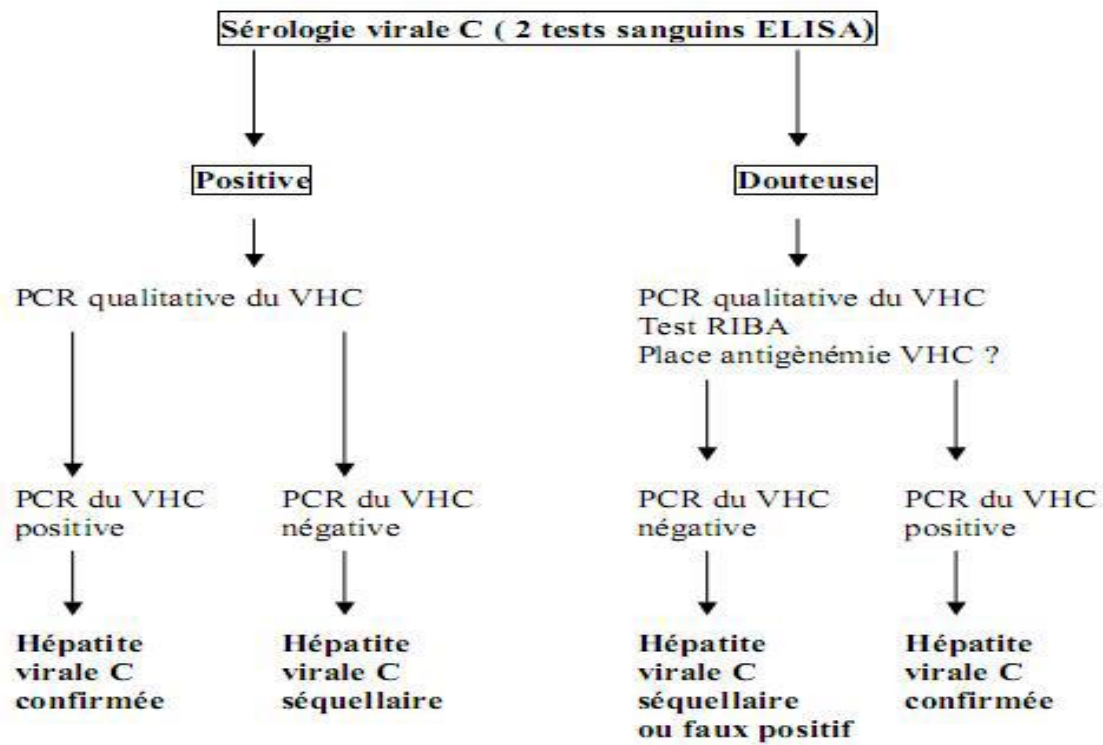


Figure 23 : stratégie diagnostique de l'hépatite virale C (HVC) [60].

5.2.3-Interprétation des résultats :

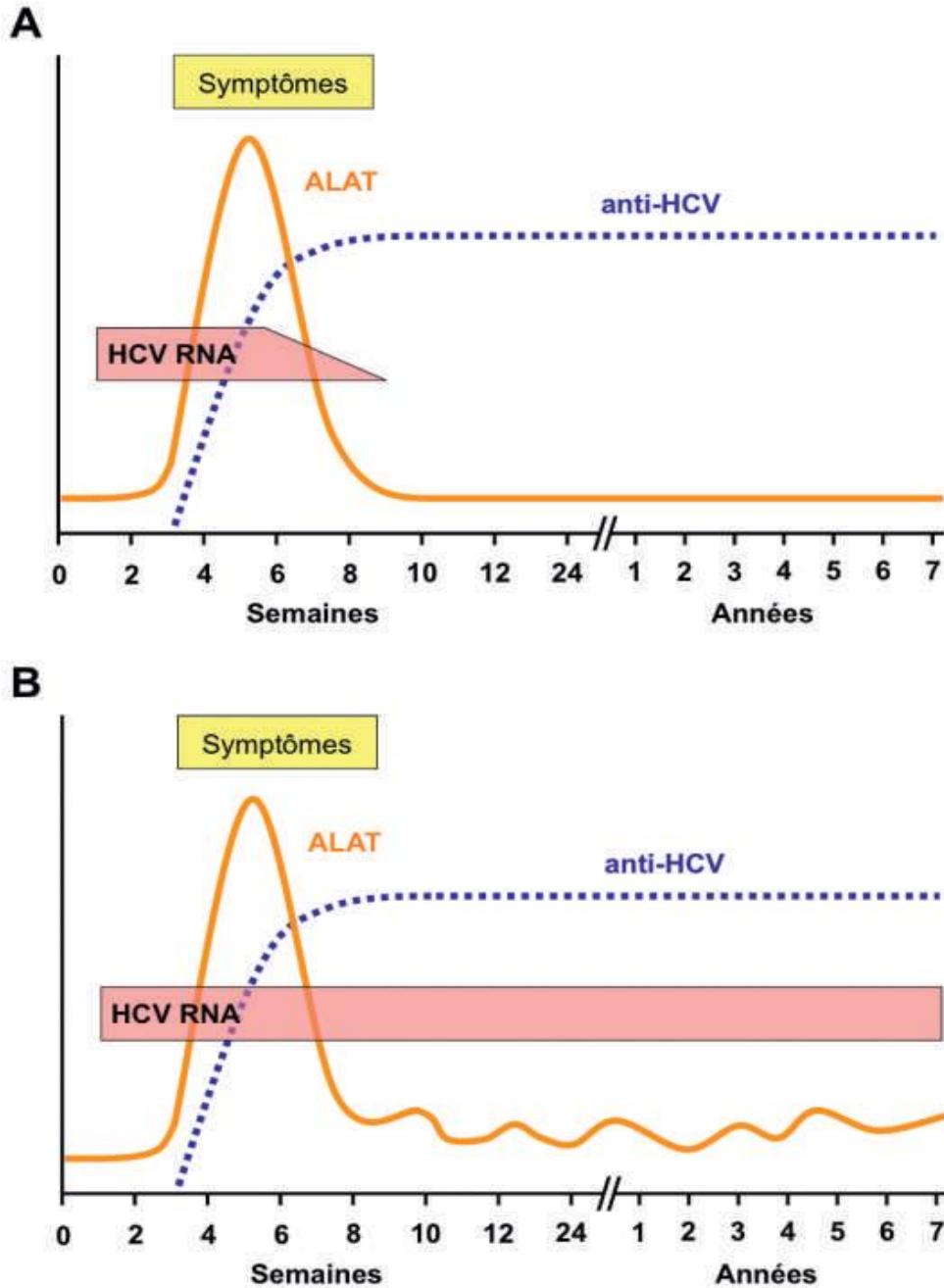


Figure 24 : profil clinique et virologique de l'hépatite c aiguë et chronique . (A) hépatite c aiguë avec résolution spontanée . (B) hépatite c aiguë avec évolution en hépatite chronique.L' hépatite aiguë est le plus souvent asymptomatique . (adaptée de [61])

5.3-Bilan Morphologique :

5.3.1- Echographie abdominale :

L'échographie hépatique, au stade d'hépatite chronique, est normale [62].

Au stade de cirrhose, il y a deux catégories de signes évocateurs :

-Les signes directs des anomalies morphologiques hépatiques : l'hypertrophie du lobe caudé (segment I), l'hétérogénéité diffuse du parenchyme et la surface nodulaire diffuse [63].

- Les signes d'HTP : ascite (l'échographie permet de détecter une minime quantité d'ascite insoupçonnée par l'examen clinique), splénomégalie, circulation collatérale et dilatation de la veine porte [63].

L'étude doppler concomitante de l'artère hépatique et de la veine porte améliore également les performances de l'échographie-doppler pour le diagnostic de cirrhose avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 93% [63].

L'échographie est l'examen de référence pour le dépistage de CHC, sa sensibilité et sa spécificité pour dépister le CHC sont satisfaisantes lorsqu'on l'utilise dans une population de *malades atteints de cirrhose* [64].

5.3.2-Fibroscopie oesogastroduodénale :

La FOGD participe à la fois au diagnostic précoce de la cirrhose et au traitement préventif [65].

La présence de signes endoscopiques d'HTP, en particulier les VO et gastriques, est un signe très spécifique (98%) de l'existence d'une cirrhose [66].

5.4-Evaluation 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.

La relation de cause à effet entre l'infection par le VHC et la maladie du foie doit être établie. La gravité de la maladie du foie doit être évaluée et les paramètres virologiques initiaux, nécessaires à la personnalisation du traitement, doivent être déterminés [67].

5.4.1-Recherche d'autres causes de la maladie du foie : [67]

Les autres causes de la maladie chronique du foie ou les facteurs susceptibles d'affecter l'histoire naturelle ou la progression de la maladie du foie doivent être systématiquement recherchés, et tous les patients doivent être incités au dépistage d'autres virus hépatotropes, en particulier le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) .

La consommation d'alcool doit être évaluée et quantifiée, et des conseils spécifiques doivent être donnés pour inciter à l'arrêt de toute consommation d'alcool.

Les comorbidités doivent être évaluées, y compris l'alcoolisme, l'auto-immunité, les maladies du foie d'origine génétique ou métabolique (par exemple l'hémochromatose génétique, le diabète ou l'obésité) et la possibilité d'une origine médicamenteuse de l'hépatotoxicité.

5.4.2-Évaluation de la gravité de la maladie du foie :

5.4.2.1-Evaluation de la fibrose hépatique :

L'évaluation de la gravité de la maladie du foie est recommandée préalablement au traitement. L'identification des patients atteints de cirrhose ou de fibrose avancée (pont) est d'une importance particulière, puisque le pronostic après le traitement dépend du stade de la fibrose. L'absence de fibrose significative peut également avoir des implications importantes pour la gradation de la maladie et, peut-être, le moment du début du traitement. [67]

Une fibrose significative pouvant être présente chez les patients présentant des ALAT normales de façon répétée, l'évaluation de la gravité de la maladie doit être effectuée, indépendamment des niveaux de transaminases. [67]

L'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique doit être systématique pour diagnostiquer une cirrhose. Les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS) doivent être utilisées : mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan ou test sanguin (FibroTest, FibroMètre, Hépascore) [68].

Même si la cirrhose est cliniquement évidente, les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ont un intérêt pronostique [69,70]. Du fait de l'efficacité et du peu d'effets indésirables des antiviraux à action directe, il n'est pas recommandé d'effectuer une ponction-biopsie hépatique (PBH) au cours de l'hépatite C sauf si l'indication de la PBH n'est pas directement liée au VHC [68].

a- Ponction biopsie hépatique:

a.1- Intérêt :

La PBH permet d'apprécier le degré et la distribution des principales lésions hépatiques : activité nécrotico-inflammatoire, fibrose, stéatose, infiltrat lymphocytaire, lésions biliaires ou vasculaires [71].

Elle est également utile lorsqu'il existe plusieurs causes d'atteintes hépatiques (alcool, surpoids, médicaments hépatotoxiques, surcharge en fer) et dans la décision thérapeutique [72].

a.2- Type de biopsie :

La biopsie peut être réalisée en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation de 24 heures, elle est faite sous anesthésie locale, soit par voie transpariétale (avec ou sans repérage échographique préalable), soit par voie transjugulaire en cas de troubles de la coagulation ou d'ascite [73].

a.3- Contre Indications de la ponction transpariétale : [74]

- Les troubles de la coagulation.
- Un obstacle biliaire extra- hépatique.
- L'angiocholite et les anastomoses biliodigestives.
- L'ascite.
- Les kystes parasitaires.
- Le foie cardiaque.
- L'amylose.
- L'impossibilité de disposer d'une transfusion sanguine.

a.4- Limites : [71]

Parmi les limites de la PBH, on peut citer :

- La fiabilité par rapport à la laparoscopie pour le diagnostic de cirrhose qui peut être prise en défaut dans 20 à 32% des cas.

- Une différence du score de fibrose d'au moins 1 stade (dans le score Métavir) entre des biopsies du foie droit et du foie gauche trouvée chez 33% des patients.
- La taille du prélèvement hépatique par PBH dépassant rarement 15 mm, alors que l'étude de pièces chirurgicales de résection hépatique montre que la fibrose est estimée de façon correcte chez 65% des patients si la PBH était < 15mm et chez 75% des patients si la PBH était de 25mm.
- L'histologie hépatique ne permet pas d'apprécier la "dynamique" du processus fibrosant et ne peut évaluer indépendamment l'importance des mécanismes de fibrogenèse et de dégradation du tissu fibreux.

a.5- Résultats :

Il existe plusieurs grilles analytiques (Knodell, Métavir) qui quantifient le grade de l'activité (inflammation et nécrose) et le stade de la fibrose [75]

La plus utilisée désormais en France est celle proposée par le groupe Métavir, Cette grille comporte l'évaluation semi-quantitative des lésions élémentaires, une classification dissociée du degré d'activité de l'hépatite (A) et du stade de la fibrose (F) (coté respectivement de 0 à 3 et de 0 à 4) [75].

Parmi les lésions évocatrices de l'hépatite chronique C, on trouve : prédominance des lésions lobulaires caractérisées par des corps apoptotiques isolés, non systématisés, l'inflammation sinusoïdale avec des lymphocytes en « file indienne » et des nids de cellules macrophagiques formant des micro granulomes. Une stéatose macro vacuolaire diffuse, non systématisée et peu importante (10 à 30% des hépatocytes) est souvent présente [75].

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

Tableau 10 : score de Métavir [76]

b-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.

- Le Fibrotest : [77]

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 > F2), la performance diagnostique est d'environ 80%.

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

Tableau 11: correspondance entre la valeur du score Fibrotest et le stade de fibrose[77].

-L'ActiTest [78] :

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.

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

Tableau 12 : correspondance entre la valeur de l'Actitest et l'activité nécrotico-inflammatoire [78].

- Le FibroMètre [79] :

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-glutamyltranspeptidase, avec un ajustement sur l'âge et le sexe .

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.

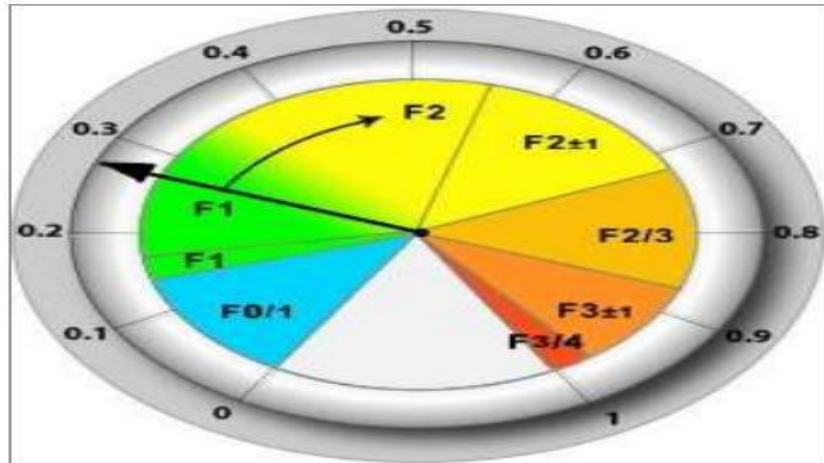


Figure 25 : équivalence de fibrose en stade de Métavir généré par FibroMètre [79].

- Le Fibroscan:

Le Fibroscan utilise le principe de l'élastométrie impulsienne 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. [77]

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. [77]

La performance du fibroscan est la meilleure pour le diagnostic de la cirrhose, il pourrait être utile aussi dans l'évaluation de la gravité de celle-ci, le gradient de pression portal et la présence de VO sont corrélés aux valeurs d'élasticité hépatique [77].

Chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite C avec des activités des transaminases normales, la possible supériorité du fibroscan, qui reste à confirmer, pour la quantification de la fibrose pourrait être due à ce que cette

méthode physique n'est pas influencée par une consommation ancienne d'alcool ou par la charge virale [80].

5.4.2.2-Facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique :

Les facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique sont nombreux (Tableau13) [68].

Lors de la prise en charge d'un patient, il faut systématiquement évaluer la consommation d'alcool [81]. Pour cela, les questionnaires adaptés au diagnostic du mésusage peuvent être utilisés (AUDIT, CAGE, DSM-V). La consommation excessive d'alcool est définie selon les critères de l'OMS : plus de 21 verres par semaine chez l'homme et plus de 14 verres par semaine chez la femme ou plus de 6 verres en une seule occasion. Les patients alcoolo-dépendants doivent être adressés en consultation d'addictologie. En cas de syndrome métabolique, il faut définir et proposer un parcours de soins complémentaires (consultation diététique, de diabétologie, de cardiologie...)[68].

Hôte	Virus
Sexe masculin	Génotype 3
Age élevé lors de la contamination	Coinfection avec le VHB ou le VIH
Inflammation intra-hépatique	
Stade de fibrose	
Transplantation d'organe	
Consommation d'alcool	
Syndrome métabolique	

Tableau 13 : Facteurs associés à la progression de la fibrose hépatique [68]

5.4.3-Etat de santé du patient :

L'hépatite chronique virale C est associée à une altération de la qualité de vie physique et mentale, indépendamment de la sévérité de la maladie hépatique ou du mode de contamination par le VHC [82].

L'évaluation de la sévérité de la maladie peut être aussi réalisée par l'appréciation de l'état de santé du patient par le patient lui-même (PRO : patient reported outcomes). Cette appréciation de l'état de santé du patient par lui-même

prend en compte notamment sa qualité de vie physique et mentale[83]. Ce nouveau critère a été étudié chez les patients suivis pour hépatite chronique virale C. Chez ces patients non traités, la productivité au travail est altérée, principalement du fait d'une altération de la qualité de la vie [84].

Au cours des traitements par les agents antiviraux directs, la réponse virologique soutenue est associée à une amélioration des « PRO » [83,85].

5.4.4-Evaluation virologique :

La quantification de l'ARN du VHC est indiquée pour les patients qui nécessitent un traitement antiviral. La quantification de l'ARN du VHC doit être effectuée avec un test sensible et fiable, et les niveaux d'ARN s'expriment en UI/ml. [67]

Le génotype du VHC, ainsi que le sous-type du génotype 1, doivent aussi être identifiés avant l'initiation du traitement. Le génotypage et le sous-typage doivent être effectués avec un test qui différencie le sous-type 1a du sous-type 1b [86].

5.4.4.1-La charge virale :

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[59].

La mesure de la charge virale sert uniquement lorsqu'un traitement antihépatite 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) [59].

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 [59].

- 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 3^e génération du test VERSANT HCV RNA 3.0 Assay (bDNA). Cobas Amplicor évitant là encore le risque de contamination croisée [87].

5.4.4.2-Typage du génome viral :

a-Sérologique :

La détermination du génotype peut être réalisée à l'aide d'une technique sérologique fondée sur un ELISA compétitif permettant la détection d'anticorps dirigés contre des épitopes viraux connus spécifiques des différents types. En revanche, ce test ne différencie pas les soustypes [16]

Le taux de concordance avec les résultats obtenus avec les tests moléculaires est d'environ 95

%. De ce fait, le sérotypage peut être une alternative intéressante à moindre coût pour les laboratoires non équipés pour la biologie moléculaire .Toutefois, ce sérotypage a vu son intérêt décroître avec la généralisation du génotypage moléculaire [16]

b-Moléculaire :

Pour déterminer le génotype du VHC, la technique de référence est le séquençage de la région

NS5B ou de la région E1 du génome, suivi de l'analyse phylogénique des séquences en comparaison à des séquences de référence [59]

En pratique clinique, on détermine le génotype soit par séquençage direct de la région 5'NC que l'on compare ensuite avec des séquences de référence des bases de données, soit par hybridation inverse de produits de PCR de la région 5'NC à des sondes oligonucléotidiques spécifiques de type ou de sous-type fixées sur des bandelettes de nitrocellulose. 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 [59]

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 [59].

6-Traitement de l'hépatite virale chronique C

6.1-Historique de traitement :

Une particularité de l'infection virale par le VHC est d'être la seule infection chronique dont il soit possible de guérir.

Le traitement de l'hépatite chronique C a fait d'énormes progrès depuis que Jay Hoofnagle a démontré en 1986 l'efficacité de l'interféron alpha dans le traitement de l'hépatite chronique non-A non-B, avant même la découverte du VHC [88].

En effet, jusqu'en 1998, l'interféron alpha utilisé en monothérapie, était le seul traitement disponible, il permettait d'obtenir une réponse virologique soutenue dans environ 6 % des cas pour une durée de traitement de 6 mois et 16 % des cas pour une durée de traitement de 12 mois. Puis en 1998, une étude confirma les travaux de Stephano Brillanti qui le premier avait montré l'efficacité de l'association de l'interféron avec la ribavirine chez les patients qui n'avaient pas répondu à l'interféron seul, cette association a permis d'augmenter le taux de réponse virologique aux alentours de 40 %. C'est ainsi qu'en 1999, la première conférence de consensus de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL), organisée à Paris, préconisa la bithérapie IFN-Ribavirine comme traitement de référence. Enfin, l'introduction d'IFN pégylés, il y a une dizaine d'années, a permis d'obtenir toujours en association avec la ribavirine environ 55 % de réponse virologique soutenue [88].

Jusqu'en 2011, l'association de l'interféron pégylé- α (Peg-IFN- α) et de la ribavirine pour une durée de 24 ou 48 semaines a été le traitement de référence de l'hépatite chronique C. Avec cette bithérapie, la proportion de patients infectés par le VHC de génotype 1 obtenant une RVS était d'environ 40 % en Amérique du Nord et de 50 % en Europe de l'Ouest. Des taux plus élevés de RVS ont été obtenus chez des patients infectés par le VHC de génotype 2, 3, 5 et 6 (jusqu'à environ 80 %, ce taux étant plus élevé pour le génotype 2 que pour les génotypes 3, 5 et 6). Des taux intermédiaires de RVS ont été obtenus chez des patients infectés par le VHC de génotype 4 [89].

En 2011, le telaprevir et le boceprevir ont obtenu leur AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le traitement du VHC de génotype 1. Ces deux médicaments sont de la première vague d'antiviraux à action directe (AAD) de première génération. Ils ont pour cible la sérine protéase NS3-4A du VHC et

sont donc appelés inhibiteurs de la protéase. Le telaprevir comme le boceprevir doivent être administrés en association avec le Peg-IFN- α et la ribavirine. Dans la Phase III des essais sur le boceprevir et le telaprevir pour le VHC de génotype 1 chez des patients naïfs de traitement, la trithérapie a permis d'atteindre des taux de RVS plus élevés - de l'ordre de 65 % à 75 % - que ceux obtenus avec la bithérapie associant le Peg-IFN- α à la ribavirine, [90,91,92,93]. Cependant, le profil des effets indésirables de ces trithérapies est si peu favorable et leur coût par RVS chez les patients atteints de fibrose hépatique avancée si élevé, qu'elles ne devraient idéalement plus être utilisées chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, si d'autres options plus efficaces et mieux tolérées sont disponibles [67].

Trois nouveaux AAD anti-VHC ont été autorisés dans l'UE en 2014 pour être utilisés en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection par le VHC. Le sofosbuvir, un analogue de nucléotide inhibiteur pangénotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC a été autorisé en janvier 2014. Actif contre les génotypes 1 et 4, le simeprevir, inclus dans une deuxième vague de première génération d'inhibiteurs de la protéase NS3-4A, a été autorisé en mai 2014. Le daclatasvir, un inhibiteur pangénotypique du complexe NS5A a été autorisé en août 2014 [67].

Au Maroc, deux médicaments AAD sont disponibles : Sofosbuvir depuis décembre 2015, et Daclatasvir depuis mars 2016. Et l'association Sofosbuvir /Ledipasvir est disponible au Maroc uniquement en ATU .

Chacun de ces trois AAD peut être administré en association avec le Peg-IFN- α et la ribavirine, cette trithérapie permettant d'atteindre des taux de RVS de 60 % à 100 % en fonction de l'AAD utilisé, du génotype du VHC, de la présence de substitutions d'acides aminés détectables induisant une résistance à l'AAD

utilisé et de la gravité de la maladie hépatique. Bien que ces associations soient mieux tolérées que les trithérapies incluant le telaprevir ou le boceprevir, le profil et la gestion de leurs effets indésirables demeurent préoccupants, en raison de l'utilisation du Peg-IFN- α et de la ribavirine [67].

Le progrès récent le plus marquant, et qui constitue la vraie révolution, est le développement de stratégies thérapeutiques combinant des antiviraux directs (AAD) s'affranchissant de l'utilisation d'interféron pegylé combiné à la ribavirine et, ainsi, de ses effets secondaires propres [94,95,96]. Ces multithérapies orales ont l'avantage d'être mieux tolérées, d'autoriser une prise moindre de comprimés et de réduire la durée des traitements (24 à 12 semaines). Surtout, ces combinaisons

orales permettent d'espérer plus de 90 % de guérison chez des patients qui n'ont jamais été traités, mais aussi chez des patients en échec de traitements antérieurs, incluant même les échecs à la trithérapie de première génération (inhibiteurs de protéase + interféron pégylé + ribavirine) [97].

Ainsi, Les objectifs d'amélioration de l'efficacité thérapeutique d'une part, et d'une réduction des effets indésirables d'autre part, expliquent l'abandon de l'utilisation de l'interféron, sauf cas exceptionnel [98].

6.2-Objectifs thérapeutiques :

L'objectif principal du traitement est l'éradication de l'infection par le VHC afin de prévenir les complications liées au VHC, hépatiques ou extra-hépatiques, incluant les lésions nécro-inflammatoires du foie, la fibrose, la cirrhose, la décompensation de la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire, les manifestations extra-hépatiques sévères et la mort [67].

Le critère d'évaluation du traitement est une RVS, définie par un ARN du VHC indétectable 12 semaines (RVS12) ou 24 semaines RVS24) après la fin du traitement, suite à sa quantification par une méthode biologique moléculaire sensible avec une limite inférieure de détection de <15 UI/ml. La RVS12 comme la RVS24 ont été validées en tant que critères d'évaluation du traitement par les autorités de réglementation aux États-Unis et en Europe, étant donné que leur concordance est de 99 % [99]. Des études sur le suivi à long terme ont montré qu'une RVS correspond à une guérison définitive de l'infection par le VHC dans plus de 99 % des cas [100].

Chez les patients avec une fibrose avancée/une cirrhose, l'éradication du VHC réduit le taux de décompensation et permet de réduire, sans le supprimer, le risque de CHC. Chez ces patients, la surveillance du CHC doit être poursuivie [101].

Chez les patients ayant une cirrhose décompensée, l'éradication du VHC réduit la nécessité d'une transplantation du foie. L'impact potentiel de l'éradication du VHC sur la survie à moyen ou long-terme chez ces patients n'est pas déterminé [67]. .

6.3-Moyens thérapeutiques :

Depuis plusieurs décennies, divers médicaments ont été proposés pour supprimer la réplication virale C. L'interféron alpha, la ribavirine puis les antiprotéases (bocéprévir et télaprévir pour les patients de génotype 1) ont été associées, permettant ainsi d'obtenir la disparition de la virémie dans environ la moitié des cas, au prix d'un traitement prolongé (6 à 12 mois) et souvent mal toléré[102].

Une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe est aujourd'hui mise à disposition des médecins et des malades. Il s'agit de médicaments qui ont, pour certains, une activité pangénotypique avec un meilleur profil de tolérance que les thérapies existantes notamment avec la possibilité de combinaison entre les antiviraux d'action directe entre eux constituant une révolution thérapeutique dans la prise en charge de l'hépatite virale C [102].

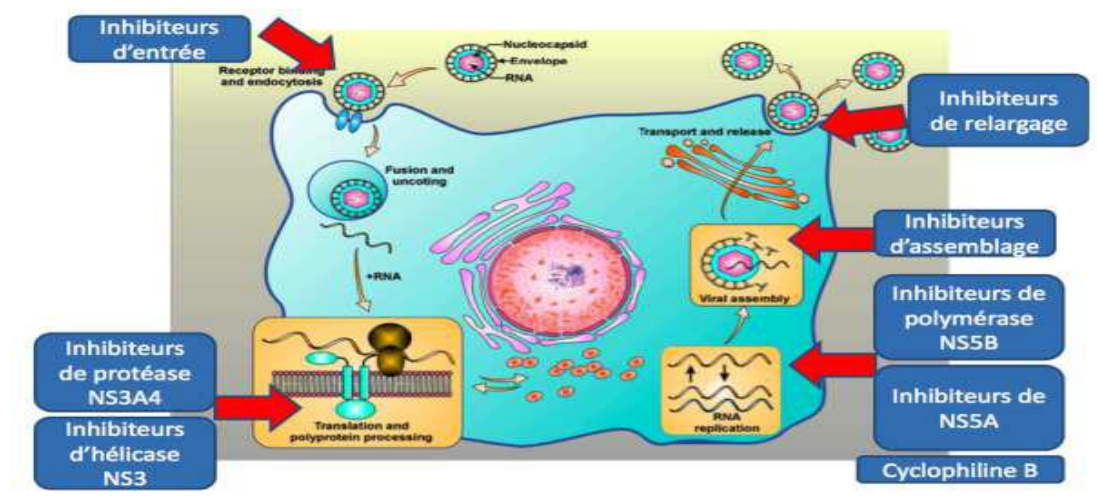


Figure 26 : Les cibles potentielles des agents antiviraux directs [103].

6.3.1- Les agents antiviraux directs spécifiques du VHC:

Au cours de ces dernières années, l'amélioration de la compréhension des différentes étapes du cycle de réplication du VHC et la caractérisation des enzymes virales, ont permis le développement de nouvelles molécules : les antiviraux directs spécifiques du virus de l'hépatite C [103].

Les 3 principales classes thérapeutiques de l'hépatite C sont les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs de NS5A et les inhibiteurs de NS5B.

Les médicaments de l'hépatite C disponibles en 2017 en France sont indiqués dans les tableaux 14 et 15 [68,101].

Au Maroc deux molécules sont disponibles : Sofosbuvir et Daclatasvir .Et l'association Sofosbuvir /ledipasvir est disponible uniquement en ATU .

6.3.1.1-Inhibiteurs de protéase NS3/4A :

La protéase virale NS3 associée à son cofacteur NS4 joue un rôle majeur dans la réplication du virus de l'hépatite C. La découverte de sa structure tridimensionnelle a permis le développement d'une nouvelle classe de médicaments : les inhibiteurs de protéase NS3/4A [104].

La première molécule de cette classe à avoir été développée fut le BILN-2061 (Boehringer-

Ingelheim), mais son développement a dû être précocement arrêté en raison de la survenue d'une toxicité myocardique chez le chimpanzé [104].

Depuis, d'énormes progrès ont été réalisés et c'est ainsi qu'une première vague des inhibiteurs de la protéase (le telaprevir et le boceprevir) a obtenu son AMM en 2011. Ensuite une deuxième génération d'inhibiteurs de la protéase NS3-4A a été autorisé depuis 2014.(tableau 14)

6.3.1.2-Les inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B : [105]

En se liant à l'ARN polymérase NS5B, ces molécules inhibent l'initiation de la transcription de l'ARN et l'élongation de la chaîne d'ARN naissante, perturbant ainsi la réplication du VHC.

On distingue deux groupes de molécules qui ciblent l'ARN polymérase NS5B :

- Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques qui miment les substrats naturels et ciblent le site catalytique de l'enzyme. Ils présentent l'avantage de ne pas être spécifiques de génotypes et d'avoir une barrière génétique à la résistance élevée.

-Les inhibiteurs non nucléosidiques, quant à eux, ciblent un des cinq sites allostériques

(A à E) situés à la surface de l'enzyme, empêchant la transition conformationnelle de l'enzyme, nécessaire à l'initiation de la synthèse d'ARN. Ils sont efficaces exclusivement sur les VHC de génotype 1 et sont exposés à un risque plus élevé de résistance .

A ce jour, de nombreux inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B sont disponibles .(tableau 14)

6.3.1.3-Les inhibiteurs de NS5A: [106,107] .

La protéine NS5A est une protéine virale indispensable à la formation des complexes de réplication, elle est donc apparue comme une cible potentielle prometteuse pour le développement d'une nouvelle classe d'antiviraux directs spécifiques du VHC, les inhibiteurs

de la protéine NS5A. Ces molécules perturberaient le fonctionnement des complexes de réplication en provoquant une redistribution de la protéine NS5A du réticulum endoplasmique vers les gouttelettes lipidiques et en bloquant l'expression de la forme hyperphosphorylée de la protéine NS5A .

Les principales caractéristiques des inhibiteurs de la NS5a sont leur importante puissance virologique (de l'ordre du picomolaire) et leur barrière de résistance faible.

La première molécule de cette nouvelle classe thérapeutique fut le daclatasvir ou BMS-790052 (Bristol-Myers Squibb).D'autres inhibiteurs de la protéine NS5A sont actuellement disponibles (tableau 14).

Classes thérapeutiques	Molécules
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	Simeprevir Paritaprevir/ritonavir Grazoprevir Voxilaprevir Glecaprevir
Inhibiteurs de NS5A	Daclatasvir Ledipasvir Ombitasvir Elbasvir Velpatasvir Pibrentasvir
Inhibiteurs de NS5B Nucléosidiques ou nucléotidiques	Sofosbuvir
Non-nucléosidiques	Dasabuvir

Tableau 14 : Médicaments de l'hépatite C [68,98] .

Médicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
Simeprevir (Olysio®)	Comprimés à 150 mg	1 gélule par jour
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30, 60 ou 90 mg	1 comprimé par jour

Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec 1 comprimé par jour Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés à 250 mg 1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Comprimés avec 2 comprimés une fois Paritaprevir 75 mg, par jour ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	Comprimés avec 1 comprimé par jour Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 10 mg
Sofosbuvir + Velpatasvir	Comprimés avec 1 comprimé par jour Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg
Glecaprevir + Pibrentasvir	Comprimés avec 3 comprimés une fois Glecaprevir 100 par jour mg et Pibrentasvir 40 mg
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	Comprimés avec 1 comprimé par jour Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg et Voxilaprevir 100 mg

Tableau 15 : Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C
[68,98] .

6.3.1.4-les caractéristiques des médicaments disponibles :

[98]

6. 3.1.4.1- Le sofosbuvir :

- C'est un analogue nucléotidique, inhibiteur de la polymérase NS5B du virus de l'hépatite C (VHC)
- IL doit être administré à la dose de 400 mg (un comprimé) une fois par jour.
- La clairance rénale est la voie principale d'élimination du sofosbuvir et son métabolite GS-331007. Actuellement, aucune recommandation posologique ne peut être émise pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] <30 ml/min/1.73 m²) ou en phase terminale de maladie rénale due à des expositions plus élevées (jusqu'à 20 fois) de GS-331007 .
- Le sofosbuvir est bien toléré au cours des 12 à 24 semaines d'administration. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) du sofosbuvir, observés lorsqu'il est associé à la ribavirine, sont la fatigue et les céphalées.
- Le sofosbuvir n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 mais est transporté par la P-glycoprotéine (P-gp). Les médicaments qui sont des inducteurs puissants de la P-gp diminuent significativement de l'effet thérapeutique. De ce fait, le sofosbuvir ne doit pas être administré avec d'autres inducteurs de la P-gp, tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne ou le millepertuis. Il existe aussi des interactions potentielles avec la rifabutine, la rifapentine et le modafinil.

6.3.1.4.2- L'association du Sofosbuvir et du Ledipasvir :

- C'est une association d'un analogue nucléotidique, inhibiteur de la polymérase NS5B et un inhibiteur de NS5A du VHC

-Elles sont disponibles dans une association fixe contenant 400 mg de sofosbuvir et 90 mg de ledipasvir en un comprimé unique. La posologie recommandée pour cette association est de un comprimé une fois par jour, avec ou sans nourriture.

- Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, aucune recommandation de dose ne peut être émise actuellement pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($\text{DGFe} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) ou en phase terminale de maladie rénale.

-Les effets indésirables les plus fréquents de cette association sont la fatigue et les céphalées.

-Le ledipasvir et le sofosbuvir étant les composés de cette association, toute description d'interaction avec l'un d'eux, prise en compte individuellement, s'applique aussi lorsqu'ils sont combinés. La co-administration d'amiodarone est contre-indiquée du fait du risque de bradycardie. L'utilisation de rosuvastatine n'est pas recommandée et des interactions avec d'autres statines ne sont pas exclues. La solubilité du Ledipasvir diminue lorsque le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH intra-gastrique pourraient donc diminuer les concentrations de Ledipasvir. Les anti-H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons doivent donc être pris en même temps que le Ledipasvir.

6.3.1.4.3- Le Daclatasvir :

-C'est un inhibiteur de NS5A du VHC

-IL doit être administré à la dose de 60 mg (un comprimé) une fois par jour, ou de 30 mg (un comprimé) une fois par jour lorsqu'il est nécessaire de réduire la dose de référence (60 mg).

-L'exposition au Daclatasvir est diminuée chez les patients avec cirrhose (quel que soit le score de Child). Cependant, aucune adaptation de dose n'est nécessaire. Aucun ajustement de dose de Daclatasvir n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale ou chez les hémodialysés.

-Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le daclatasvir sont la fatigue, les céphalées et les nausées.

-La coadministration de Daclatasvir avec les médicaments qui induisent le CYP3A4 et la P-gp (diminuant alors la concentration de Daclatasvir) est contre-indiquée. Ainsi, la dose de Daclatasvir doit être adaptée lors d'une co-administration avec les anti-convulsivants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital), certains antibiotiques (rifampicine, rifabutine, rifapentine), certains antirétroviraux (inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase, inhibiteurs de protéase, evitegravir/cobisistat) ou la dexaméthasone systémique.

6.3.1.4.4- Simeprevir :

-C'est un Inhibiteur de la protéase NS3/4A .

-Il doit être administré à la dose de 150 mg (une capsule) une fois par jour.

-Puisque l'on sait que l'AUC du simeprevir augmente de façon considérable chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère , ce médicament ne leur est pas recommandé.

-Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale, qu'elle soit faible, modérée ou sévère.

-Les médicaments contre-indiqués avec le Simeprevir sont les anti-convulsivants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phénytoïne), certains antibiotiques (rifampicine, rifabutine, rifapentine), les anti-fongiques (itraconazole, ketoconazole, posaconazole, fluconazole, voriconazole), la

dexaméthasone systémique, le cisapride, et de nombreux antirétroviraux. Des ajustements de doses sont nécessaires avec certains anti-arythmiques, la warfarine, les inhibiteurs des canaux calciques, les inhibiteurs de HMG Co-A réductase et les anxiolytiques. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire avec le tacrolimus ou le sirolimus. Par contre, l'administration de Simeprevir avec la ciclosporine est déconseillée car elle induit une augmentation du taux plasmatique du Simeprevir.

6.3.1.4.5- Paritaprevir boosté par ritonavir, ombitasvir et dasabuvir. :

-Le paritaprevir est un inhibiteur de la protéase NS3-4A qui est principalement métabolisé par le CYP3A4 et administré avec une faible dose de ritonavir, inhibiteur du CYP3A4, en tant que booster pharmacocinétique. L'ombitasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A qui est administré dans une association fixe avec le paritaprevir/ritonavir. Le dasabuvir est un inhibiteur non-nucléosidique de l'ARN polymérase ARN dépendante indiqué chez les patients infectés par le génotype 1.

-La dose recommandée pour cette association est de deux comprimés de ritonavir/paritaprevir/ombitasvir (50 mg/75 mg/12.2 mg par comprimé) par voie orale une fois par jour avec de la nourriture. Le dasabuvir présenté sous la forme de comprimés à 250 mg à prendre deux fois par jour.

-Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec cirrhose Child A. Par contre, cette combinaison est contre-indiquée chez les patients avec cirrhose Child B ou C. Chez les patients avec insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), Aucune adaptation de dose n'est cependant nécessaire.

-De nombreuses interactions médicamenteuses potentielles sont possibles. Le ritonavir est un puissant inhibiteur de CYP3A4. De ce fait, la co-administration avec des médicaments métabolisés par cette enzyme pourrait augmenter leur concentration plasmatique. De nombreux médicaments sont contre-indiqués : alfuzosine, amiodarone, astemizole, terfenadine, cisapride, dérivés des ergots, lovastatine, simvastatine, atorvastatine, midazolam, triazolam, quetiapine, quinidine, salmeterol, sildenafil, carbamazépine, phénytoïne, phenobarbital, rifampicine, enzalutamide, anti-fongiques, et macrolides.

6.3.1.4.6-Grazoprevir + Elbasvir :

-C'est l'association d'un inhibiteur de la protéase NS3-4A et d'un inhibiteur de NS5A du VHC

-Le **Grazoprevir** (100 mg) est associé à l'**Elbasvir** (50 mg) sous forme d'un comprimé par jour. Le traitement peut être pris avec ou sans nourriture.

-Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés, chez les sujets ayant une insuffisance rénale ou une cirrhose Child A. Par contre, l'association Grazoprevir + Elbasvir est contre-indiquée chez les patients qui ont une cirrhose Child B ou C.

- Les médicaments contre-indiqués avec la prise de Grazoprevir + Elbasvir sont les suivants : phénytoïne, carbamazépine, bosentan, étravirine, modafinil, millepertuis, rifampicine, efavirenz, névirapine, étravirine, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat, ciclosporine.

6.3.1.4.7- Velpatasvir :

-Le **Velpatasvir** est un inhibiteur pangénotypique de la protéine NS5A.

-Le Velpatasvir (100 mg) est associé au Sofosbuvir (400 mg) sous forme d'un comprimé par jour pris avec ou sans nourriture.

-Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance hépatique même sévère (cirrhose Child C) ou rénale.

-Les principaux effets secondaires sont des céphalées, de la fatigue et des nausées.

-Les médicaments contre-indiqués avec la prise de Velpatasvir sont les suivants : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, et le millepertuis. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons est fortement déconseillée au cours du traitement par Velpatasvir. En cas de nécessité, le Velpatasvir doit être pris avec de la nourriture et 4 heures avant la prise de l'inhibiteur de la pompe à protons (à une dose maximale équivalente à 20 mg d'oméprazole).

6.3.1.4.8- Glecaprevir + Pibrentasvir :

-C'est l'association d'un inhibiteur de la protéase NS3-4A et d'un inhibiteur de NS5A du VHC

Le **Glecaprevir** (100 mg) est associé au **Pibrentasvir** (40 mg) et la posologie recommandée est de 3 comprimés par jour en une seule prise (soit Glecaprevir 300 mg/j et Pibrentasvir 120 mg/j).

6.3.1.4.9- Voxilaprevir :

-C'est un Inhibiteur de la protéase NS3/4A.

-Le **Voxilaprevir** (100 mg) est associé au Sofosbuvir (400 mg) et au Velpatasvir (100 mg) sous forme d'un comprimé par jour..

6.3.2-Ribavirine:

-La ribavirine est un analogue de la guanosine qui après phosphorylation, peut être incorporé à l'ARN viral par l'ARN polymérase, interrompre la synthèse d'ARN et inhiber la répllication virale. Elle interfère aussi avec la production de

la guanosine triphosphate qui est nécessaire à la réplication virale et elle pourrait avoir un effet immunomodulateur en favorisant les réponses cellulaires du type Th1 [108].

-La dose de ribavirine doit être de 1000 ou de 1200 mg/jour, en fonction du poids corporel (<75 kg ou >75 kg, respectivement) [98].

-Les principales contre indications à la ribavirine sont : [109]

- L'insuffisance rénale définie par une créatinine > 200µmol/l dans la mesure où elle va majorer l'anémie et rendre le traitement impossible.

- Les hémoglobinopathies congénitales et les anémies préexistantes (et les cardiopathies sévères du fait du risque d'anémie et donc du risque coronarien)

- La grossesse et l'allaitement.

-Pour les effets secondaires, on distingue : [109]

-Effets secondaires non sévères : toux, dyspnée d'effort, insomnie, prurit, éruption cutanée, élévation de l'uricémie.

- Effets secondaires sévères : anémie hémolytique, tératogénicité, toxicité mitochondriale (chez les patients coinfectés par VHV/VIH).

6.3.3-Transplantation hépatique :

La cirrhose décompensée ou le CHC liés à l'hépatite C constituent la première cause de transplantation hépatique aux Etats-Unis et en Europe [110].

On peut estimer que 20% environ des malades infectés par le VHC développent une cirrhose 20 ans après l'infection, 5% ont une cirrhose décompensée et 10% ont un CHC 30 ans

L'hépatite virale chronique C .après la contamination, la transplantation hépatique ne concerne donc au plus que 15% des malades infectés par le VHC [111].

Elle représente donc l'unique traitement efficace lorsque l'hépatite chronique C a occasionné une cirrhose et que du fait des complications de la cirrhose, le pronostic vital est en jeu au terme de quelques mois [111].

En l'absence de prévention, la récurrence de l'hépatite C due à une infection du greffon est systématique après la transplantation [112]. Et la durée de vie du greffon est réduite chez les patients présentant une récurrence d'hépatite C [101].

Le traitement de l'infection par le VHC chez les patients en attente d'une transplantation du foie a deux objectifs complémentaires : prévenir l'infection du greffon après la transplantation (dans tous les cas) et améliorer la fonction hépatique en pré-transplantation (chez les patients avec une maladie décompensée du foie) [101].

L'évolution de la maladie du foie liée au VHC est accélérée après la transplantation du foie et environ un tiers des patients développent une cirrhose dans les 5 ans suivant la transplantation [113,114]. La présence d'une hépatite cholestatique aiguë, d'une fibrose significative ou d'une hypertension portale, un an après la transplantation, est un facteur prédictif de la perte du greffon et indique un traitement antiviral en urgence [115,116].

6.4-Indications thérapeutiques :

Un traitement antiviral doit être proposé à tous les patients qui ont une hépatite chronique C, naïfs ou en échec d'un précédent traitement, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux qui ont une comorbidité limitant leur espérance de vie à court terme [68].

L'hépatite chronique virale C n'est pas une maladie uniquement hépatique mais une maladie générale [117]. Les critères d'indication de traitement uniquement liés à la sévérité de la fibrose hépatique sont obsolètes. L'accès à un traitement universel est un objectif à court terme dans le but d'une disparition de l'épidémie d'hépatite C avant 2025. Il n'y a aucun argument médical pour refuser à un patient un traitement efficace et sans effet indésirable majeur [68].

À partir de 2016, la prise en charge thérapeutique des patients naïfs et prétraités, présentant une maladie du foie compensée ou décompensée, bénéficiera d'un large choix d'associations de médicaments. Les indications dépendent du génotype/sous-type du VHC, de la gravité de la maladie du foie, et/ou des résultats des traitements antérieurs. Indépendamment des coûts respectifs de ces options, les traitements sans IFN sont les plus efficaces lorsqu'ils sont disponibles, en raison de leur efficacité virologique, de leur facilité d'utilisation et de leur bon profil de tolérance. Les indications sont identiques pour les patients mono-infectés par le VHC et co-infectés par le VIH. Cependant, des modifications de traitement ou des ajustements de doses peuvent être nécessaires dans ce dernier cas en raison des interactions médicamenteuses [101].

6.4.1- Traitement des patients selon les génotypes :

selon les recommandations AFEF 2016, 2017 [68,98].

6.4.1.1- Traitement des patients de génotype 1 :

6.4.1.1.1-Traitement des patients naïfs de traitement :

Plusieurs schémas thérapeutiques sont disponibles :

a-Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 à 24 semaines :

Dans l'étude ouverte de Sulkowski M et al, 126 patients naïfs (dont 17 patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir $\pm$ ribavirine : 15 patients traités par 7 jours de Sofosbuvir suivis de 23 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir, 14 patients traités par 24 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir, 15 patients traités par 24 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir + ribavirine, 41 patients traités par 12 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir et 41 patients traités par 12 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir + ribavirine . La RVS était de 100% chez les patients traités sans ribavirine et 99% chez ceux traités avec de la ribavirine [118].

Dans l'étude de cohorte ANRS CO22 Hepather, 409 patients infectés par un génotype 1 (50% patients infectés par un génotype 1a, 78 % de patients cirrhotiques, 9% de patients Child B et C, 75% de patients en échec d'un précédent traitement, traitement comprenant des inhibiteurs de protéase de 1ère génération chez 56% des patients) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir $\pm$ ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était de 100% chez les patients non cirrhotiques quel que soit le schéma thérapeutique. Chez les patients cirrhotiques, la RVS était de 82%, 97%, 100% et 96% chez les patients traités respectivement 12 semaines sans ribavirine, 12 semaines avec ribavirine, 24 semaines sans ribavirine, 24 semaines avec ribavirine [119]. Cependant, ces résultats sont difficiles d'interprétation car les effectifs par sous-groupe sont limités.

 Ces résultats suggèrent de traiter par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines les patients non cirrhotiques et 24 semaines les patients cirrhotiques [68].

-Dans notre étude, 50 patients naïfs de traitement infectés par le génotype 1 dont 28 cas sont des cirrhotiques (soit 44.44%) et qui ont été traités par

l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR, dont 26 cas (92.85%) sans Ribavirine et 2 cas (7.14%) avec Ribavirine pendant 24 semaines et 12 semaines respectivement . Et 22 cas non cirrhotiques (soit 34.92%) ont été traités par SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines.

- *La RVS était de 100 % chez 11 patients cirrhotiques (à noter que 14 cas en cours de traitement et 3 cas perdus de vue)*
- *La RVS était de 100 % chez 13 patients non cirrhotiques (à noter que 8 cas en cours 1 cas perdu de vue).*

b-Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 à 12 semaines :

 L'ensemble des résultats suggèrent que la combinaison Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines peut être proposée chez tous les patients infectés par un génotype 1 non cirrhotique [98].

-Dans notre étude , aucun patient n'a été traité par cette association .

c-Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines :

 l'association Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines peut être utilisée sans

ribavirine chez tous les patients infectés par un génotype 1. La possibilité de raccourcir la durée du traitement de Sofosbuvir + Velpatasvir à 8 semaines chez certains patients n'a pas été évaluée[98].

-Vu son indisponibilité au Maroc , cette association n'a pas été utilisée dans notre étude .

d-Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines :

 Avec une RVS < 90%, cette option n'est pas recommandée [68].

-Dans notre étude, aucun patient de génotype 1 naif n'a été traité par cette association

e- Sofosbuvir + Simeprevir +/- ribavirine pendant 12 semaines :

l'association sofosbuvir + simeprevir a montré des taux de SVR12 inférieurs que d'autres associations des AADs dans des études du monde réel et donc elle n'est pas recommandée comme option équivalente aux autres[120,121,122,123,]. Cependant, dans les zones où il est la seule option disponible sans INF , l'association sofosbuvir +simeprevir avec ou sans ribavirine peut être utilisée pour traiter l'infection par le génotype 1 .

 Avec une RVS < 90%, l'option (b) n'est pas recommandée chez les patients de génotype 1a ni chez les patients de génotype 1b avec cirrhose [68].

f-Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± ribavirine pendant 8 à 12 semaines .

 L'ensemble des résultats suggèrent que Les patients infectés par un VHC de génotype 1b peuvent être traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines. Un traitement de 8 semaines peut être proposé chez les patients jamais traités auparavant qui ont une valeur d'élasticité hépatique < 9,5 kPa. En revanche, les patients infectés par un génotype 1a devant recevoir de la ribavirine en association avec Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir, cette option n'est

pas recommandée chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a [98].

q-Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines.

 Tous les patients infectés par un VHC de génotype 1a avec une charge virale initiale ≤ 800000 UI/ml peuvent être traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines. La stratégie Grazoprevir + Elbasvir n'est pas recommandée pour les autres patients infectés par un VHC de génotype 1a en raison de la nécessité de prolonger le traitement à 16 semaines et d'utiliser de la ribavirine, ou d'avoir recours à la pratique d'un test de résistance [98].

-Deux autres associations sont en cours de développement :

h-Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 12 semaines.

 Chez les patients de génotype 1, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées: [98]

-Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines chez les patients non cirrhotiques (A)

-Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines chez les patients cirrhotiques (C)

i-Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines.

 Cette option thérapeutique, qui n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à l'option thérapeutique Sofosbuvir + Velpatasvir, n'est pas recommandée chez les patients infectés par un VHC de génotype 1[98].

- *Vu l'indisponibilité de ces molécules au Maroc , elles n'ont pas été utilisées dans notre étude*

6.4.1.1.2- Patients en échec d'un traitement par interféron pégylé et ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération (Telaprevir ou Boceprevir) de génotype 1 :

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été évalués. Ces schémas sont des traitements généralement de 12 semaines. Dans certains cas particuliers, le traitement peut être de 24 semaines. Dans d'autres cas, l'adjonction de ribavirine permet d'améliorer le taux de RVS [68].

Quatre options sans interféron sont disponibles pour le traitement des patients prétraités infectés par le génotype 1:

a-Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 semaines :

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines.

Dans l'étude ouverte de Sulkowski et al, 41 patients en échec d'un traitement incluant des inhibiteurs de protéase (Boceprevir et Telaprevir) (dont 43% avec une mutation NS3) ont été traités par 12 à 24 semaines de Sofosbuvir + Daclatasvir sans ribavirine (n = 20) et avec ribavirine (n = 21). La RVS était de 98%[118].

Dans la cohorte HEPATHER, 640 patients infectés par un génotype 1 et en échec (73% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était comparable avec ou sans ribavirine que les patients soient cirrhotiques ou non mais la durée de traitement

de 24 semaines permettait d'augmenter la RVS chez les patients cirrhotiques naïfs ou en échec : 96% versus 90% [119].

 **Chez les patients prétraités de génotype 1 non-cirrhotiques ou avec cirrhose compensée, l'association Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 ou 24 semaines respectivement est recommandée (A) [68].**

-Dans notre étude, 20 cas infectés par le génotype 1 et en échec d'un traitement par la bithérapie pegylée dont 12 patients cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir±Ribavirine pendant 12 à 24 semaines . La RVS était de 100% chez 10 patients cirrhotiques ou non cirrhotiques traités pendant 12 à 24 semaines par cette association avec ou sans ribavirine (à noter que 8 cas en cours de traitement et 02 cas perdus de vue)

b-Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine pendant 12 semaines

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1ère génération peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines.

 **Chez les patients prétraités de génotype 1 non-cirrhotiques, l'association Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines est recommandée (A) .**

Chez les patients prétraités de génotype 1 avec cirrhose compensée l'association Sofosbuvir + Ledipasvir avec ou sans Ribavirine pendant 12 ou 24 semaines respectivement est recommandée (A) [68].

-Dans notre étude, cette association n'a pas été utilisée .

c-Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines :

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1ère génération pourront être traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines.

 ***Chez les patients prétraités de génotype 1 cirrhotiques ou non, l'association Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines pourra être recommandée (A) [68].***

d-Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines :

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine peuvent être traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines.

 mais Avec une RVS globale < 90%, cette option n'est pas recommandée[68].

e-Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine peuvent être traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 à 24 semaines.

 ***Chez les patients prétraités de génotype 1 non-cirrhotiques, les associations suivantes sont recommandées : [68]***

-Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1a en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (A).

-Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (A).

 **Chez les patients prétraités de génotype 1 avec cirrhose compensée, les associations suivantes sont recommandées : [68]**

-Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 24 semaines chez les patients de génotype 1a en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (A)

-Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (B)

f-Grazoprevir + Elbasvir ± ribavirine pendant 12 semaines à 16 semaines.

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1ère génération pourront être traités par Grazoprevir + Elbasvir ± ribavirine pendant 12 semaines à 16 semaines.

 **Chez les patients prétraités de génotype 1 cirrhotiques ou non, les associations suivantes pourront être recommandées : [68]**

- Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines chez les patients infectés par un génotype 1a (A)

-Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (A) .

-Vu l'indisponibilité de ces molécules au Maroc, elles n'ont pas été utilisées dans notre étude.

6.4.1.2- Traitement des patients de génotype 2 :

Trois options sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 2 :

a- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines :

Dans une étude ouverte, 26 patients naïfs infectés par le génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 24 semaines. La RVS était de 92% (24/26) [118]

 Compte tenu de l'efficacité potentielle de cette association, elle peut être proposée à des patients plus difficiles, par exemple en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ayant une cirrhose décompensée [68].

-Dans notre étude , 13 cas infectés par le génotype 2 soit 20.63% , avec 5 cas des Cirrhotiques (soit 7.94%) , dont 3 patients (60%) ont été traités par l'association SOFOSBUVIR+ DACLATASVIR pendant 12 semaines (pour 2 cas) et 24 semaines (pour 1 cas) , 8 cas non cirrhotiques (soit 34.92 %) ont été traités par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines.

La RVS était de 90% (9/10 cas) dont 1 cas cirrhotique et 8 cas sans cirrhose qui ont été traités par Sofosbuvir+daclatasvir pendant 12 semaines. 01 cas de rechute a été objectivé , Il s'agit d'une patient de sexe masculin âgé de 80 ans cirrhotique et naïf de traitement , il a été traité par SOFOBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines. Et 01 patient est en cours de traitement.

b -Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 à 16 semaines :

Dans l'étude FISSION, chez les patients naïfs traités pendant 12 semaines, la RVS était de 95% (69/73) . La RVS était meilleure chez les patients non cirrhotiques par rapport aux patients ayant une cirrhose (97% versus 83%) [124]. Dans l'étude POSITRON, qui a inclus les patients non éligibles ou intolérants au traitement par interféron, la RVS obtenue avec cette combinaison pendant 12 semaines était de 93% (101/109). En comparant la durée de traitement de 12 semaines par rapport à celle de 16 semaines dans l'étude FUSION, la RVS était respectivement de 86% (31/36) versus 94% (30/32), et de 60% (6/10) versus 78% (7/9) chez des patients cirrhotiques[125].

Dans l'essai VALENCE , la RVS après 12 semaines de traitement était de 93% (68/73). La RVS était de 94% (59/63) chez les patients non cirrhotiques et de 82% chez les patients qui avaient une cirrhose. Enfin la RVS était de 97% (29/30), 100% (2/2), 94% (30/32) et 78% (7/9) chez respectivement les patients naïfs non cirrhotiques, naïfs cirrhotiques, prétraités non cirrhotiques et prétraités cirrhotiques. Il n'y avait pas eu d'échappement virologique chez les patients observants et les rechutes n'étaient pas associées à une sélection de variants de résistance [126].

Dans une étude ouverte de phase 3 menée au Japon, 90 patients naïfs et 63 patients prétraités infectés par le génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines . Parmi eux, 60% des patients avaient un génotype 2a. Parmi les 90 patients naïfs, la RVS était de 98%. Parmi les 63 patients prétraités, la RVS était de 95%. Le taux de RVS était de 94% chez les patients cirrhotiques [127].

Dans la cohorte TARGET, 256 patients ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (et 39 patients pendant 16 semaines). Dans le

groupe 12 semaines, 29% étaient prétraités et dans le groupe 16 semaines, 59% étaient prétraités. La RVS était de 88% dans le groupe 12 semaines et de 85% dans le groupe 16 semaines. La RVS était similaire à celle observée dans les études d'enregistrement pour les patients naïfs non cirrhotiques (92%). En revanche, cette stratégie thérapeutique n'est pas complètement satisfaisante chez les patients prétraités non cirrhotiques (85%) et chez les patients cirrhotiques naïfs (77%) ou prétraités (82%) [128].

Ce schéma thérapeutique a été évalué chez 148 patients Asiatiques naïfs (7% de patients cirrhotiques) et 68 patients Asiatiques prétraités (24% de patients cirrhotiques). La RVS était de 97% et de 100% respectivement chez les patients naïfs et prétraités [129]



Chez les patients naïfs de génotype 2 non cirrhotiques, le traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines est recommandé (A)

Chez les patients de génotype 2 avec cirrhose compensée le traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines est recommandé (C) [68].

-Dans notre étude , 2 patients infectés par le génotype 2 , cirrhotiques et prétraités par la bithérapie pegylée , ont été traités par Sofosbuvir+ Ribavirine pendant 24 semaines .Les 2 patients ont eu une RV à S4 , S12, S24. La RVS est en cours.

c -Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines :

Dans l'étude de phase 3 ASTRAL-2, 134 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines versus le traitement de référence par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (132 patients). Dans cette étude, 14% des patients avaient une cirrhose et 14-15% des patients étaient prétraités. La RVS était respectivement de 99% et 94% ($p = 0,018$). Aucune rechute n'était

observée dans le bras Sofosbuvir + Velpatasvir. Chez les 60% de patients qui avaient des variants de résistance NS5A au début du traitement, la RVS était de 100% [130].

 **Chez les patients de génotype 2, le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines est recommandé (A) [98].**

-Deux associations sont en cours de développement

e -Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines :

 *Chez les patients non cirrhotiques de génotype 2, l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée [98].*

f-Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines

 Cette option thérapeutique, qui n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à l'option thérapeutique Sofosbuvir + Velpatasvir, n'est pas recommandée chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 [98].

-Vu l'indisponibilité de ces molécules au Maroc, elles n'ont pas été utilisées dans notre étude.

6.4.1.3- Traitement des patients de génotype 3 :

Le génotype 3 est associé à un risque plus élevé de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire en comparaison avec les autres génotypes [131]. De plus, l'efficacité du traitement étant moindre chez les patients de génotype 3 cirrhotiques, des schémas thérapeutiques avec une RVS < 90% peuvent être recommandés [68].

Le choix de la stratégie dépend de la présence ou non d'une cirrhose et des traitements antérieurs.

Quatres options sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 3 :

a-Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines :

 Chez les patients de génotype 3 non cirrhotiques ou avec cirrhose compensée l'association Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines ou 24 semaines respectivement est recommandée [68]

b - Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines :

 L'activité antivirale du Ledipasvir *in-vitro* n'est pas optimale sur le génotype 3. Dans ces conditions, cette option n'est pas recommandée [68].

d -Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines :

 Chez les patients de génotype 3 l'association Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines est recommandée (A) [98].

e -Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines :

 Avec une RVS < 90%, cette association n'est pas recommandée [68].

-Deux associations sont en cours de développement :

e-Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines

f-Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines

 Chez les patients de génotype 3, ces 2 options thérapeutiques pourront être recommandées [98].

- Dans notre étude, aucun patient avec génotype 3 n'est retrouvé.

6.4.1.4- Traitement des patients de génotype 4 :

Les études thérapeutiques chez les malades de génotype 4 sont peu nombreuses et sont le plus souvent des études pilotes avec un effectif réduit [68].

Six options sans interféron sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 4 .

Le choix de la stratégie dépend de la présence ou non d'une cirrhose et des traitements antérieurs.

a-Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirine pendant 12 semaines :

 Chez les patients de génotype 4 non cirrhotiques ou avec cirrhose compensée , l'association Sofosbuvir +Daclatasvir sans ou avec Ribavirine respectivement pendant 12 semaines est recommandée (C) [68].

b-Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines :

En l'absence de données, par analogie avec le génotype 1, l'adjonction de ribavirine est recommandée chez les patients ayant une cirrhose compensée.

 Chez les patients de génotype 4 non cirrhotiques ou avec cirrhose compensée , l'association Sofosbuvir + Ledipasvir sans ou avec Ribavirine respectivement pendant 12 semaines est recommandée (C) [68]

c-Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines :

 Chez les patients de génotype 4, l'association Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines est recommandée(A) [98].

d-Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines :

 les patients naïfs infectés par le génotype 4 avec ou sans cirrhose peuvent être traités par l'association Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines[68].

**e-Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + ribavirine
pendant 12 semaines :**

 Chez les patients de génotype 4 non cirrhotiques ou avec cirrhose compensée , l'association Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + ribavirine pendant 12 est recommandée (A) [68].

f-Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines :

 Chez les patients de génotype 4, l'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients jamais traités est recommandée (B) [98].

-Deux autres associations sont en cours de développement :

g- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines :

 Chez les patients non cirrhotiques de génotype 4, l'association Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines pourra être recommandée (B) [98].

h-Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines :

 Du fait de faible taux de RVS, cette option thérapeutique n'est pas recommandée [98].

- Dans notre étude , aucun patient avec génotype 4 n'est retrouvé.

6.4.1.5- Traitement des patients de génotype 5 ou 6 :

Trois options thérapeutiques sont disponibles pour les patients infectés par un VHC de génotype 5 ou 6 :

a-Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines :

Le Daclatasvir a une activité antivirale *in-vitro* contre les génotypes 5 et 6. Aucune donnée n'est disponible *in-vivo* sur son efficacité et sa tolérance en association au Sofosbuvir. En l'absence de données, par analogie avec le

génotype 1, l'adjonction de ribavirine est recommandée chez les patients ayant une cirrhose compensée [68].

 -Chez les patients de génotype 5 ou 6 non cirrhotiques , l'association Sofosbuvir +Daclatasvir pendant 12 semaines est recommandée (AE).

-Chez les patients de génotype 5 ou 6 avec cirrhose compensée, l'association Sofosbuvir +Daclatasvir avec ou sans Ribavirine pendant 12 ou 24 semaines respectivement est recommandée (AE) [68].

b-Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines :

Le Ledipasvir a une activité antivirale in-vitro envers les génotypes 5 et 6. Aucune donnée n'est disponible chez les patients cirrhotiques. En l'absence de données, par analogie avec le génotype 1, l'adjonction de ribavirine est recommandée chez les patients ayant une cirrhose compensée [68].

 -Chez les patients de génotype 5 ou 6 non cirrhotiques , l'association Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines est recommandée (B).

-Chez les patients de génotype 5 ou 6 avec cirrhose compensée, l'association Sofosbuvir + Ledipasvir avec ou sans Ribavirine pendant 12 ou 24 semaines respectivement est recommandée (C) [68].

c-Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines :

 Chez les patients de génotype 5 ou 6, l'association Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines est recommandée (B) [98].

-Deux autres associations sont en cours de développement :

d-Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 12 semaines :

 Chez les patients non cirrhotiques de génotype 5 ou 6, l'association Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines pourra être recommandée (C) [98].

e-Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines :

il n'y a pas de bénéfice à traiter les patients par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines par rapport au traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines.

 Cette option n'est pas recommandée [98].
- Dans notre étude , aucun patient avec génotype 5 ou 6 n'est retrouvé.

6.4.2-Traitement des patient en echec d'une combinaison par Agent Antiviral Direct :

L'évaluation des résistances doit se faire après une analyse systématique des autres causes potentielles d'échec au traitement : [68].

- Mauvaise observance
- Interactions médicamenteuses
- Arrêt prématuré
- Ré-infection ou une résistance virologique.

-Recommandations AFEF 2017 en cas d'echec d'une combinaison par AAD: [98].

a-Chez les patients non cirrhotiques en échec d'un traitement par agent antiviral direct :

-il est recommandé d'attendre des schémas thérapeutiques sans ribavirine (AE)

b-Chez les patients cirrhotiques en échec d'un traitement par agent antiviral direct sans inhibiteur de NS5A :

-L'association Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines est recommandée (AE)

c-Chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct sans inhibiteur de NS5A, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (A)

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (B)

d-Chez les patients cirrhotiques Child A en échec d'un traitement par agent antiviral direct comportant un inhibiteur de NS5A, l'option thérapeutique suivante est recommandée :

-Sofosbuvir + Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines chez les patients génotype 1 ou 4 (C)

e-Chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct comportant un inhibiteur de NS5A, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :

-Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (A)

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients cirrhotiques de génotype 3 (AE)

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (B)

-Dans notre étude , 01 cas de rechute a été objectivé , Il s'agit d'une patient de sexe masculin agé de 80 ans cirrhotique et naïf de traitement , il a été traité par SOFOBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines.

6.4.3-TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC MALADIE SEVERE DU FOIE :

6.4.3.1-Cirrhose compensée :

De nombreuses études et méta-analyses ont montré que la RVS chez les patients avec cirrhose compensée était associée à une diminution significative de l'incidence de la décompensation cirrhotique et du carcinome hépatocellulaire [132].Cependant, les taux de RVS sont en général plus faibles, y compris avec les nouveaux agents antiviraux directs, chez les patients cirrhotiques que chez les patients avec fibrose minime ou modérée [68].

La prise en charge globale des patients atteints d'hépatopathie sévère, souvent âgés et atteints de comorbidités, nécessite un suivi rapproché notamment des effets indésirables potentiels du traitement de l'hépatite C. La stratégie thérapeutique doit être adaptée au génotype du VHC [68].

La RVS n'annule pas complètement le risque de carcinome hépatocellulaire, ce qui impose de poursuivre un dépistage tel qu'il est recommandé dans les bonnes pratiques cliniques[68].

 **-Tous les patients avec cirrhose compensée doivent être traités sans délai (A)**

-En cas d'arrêt de la ribavirine lors d'une stratégie thérapeutique programmée de 12 semaines, le traitement par agent antiviral direct doit être prolongé jusqu'à 24 semaines (AE) [68].

-Dans notre étude , il y a 33 patients avec cirrhose compensée , dont 28 cas infectés par le génotype 1 et 5 cas de génotype 2. Les cirrhotiques de génotype 1 ont été traités par l'association Sofosbuvir+Daclatasvir dont 26 cas sans ribavirine et 02 cas avec ribavirine pendant 24 et 12 semaines respectivement. Pour Les cirrhotiques de génotype 2 , 3 cas ont été traités par Sofosbuvir+Daclatasvir pendant 12 semaines (2 cas) et 24 semaines (01 cas) et 02 cas ont été traités par Sofosbuvir+Daclatasvir pendant 24 semaines.

-La RVS était de 100 % chez 11 patients cirrhotiques de génotype 1 (à noter 14 cas en cours de traitement et 03 cas sont perdus de vue) et de 50 % chez 2 patients de génotype 2 (à noter que 3 cas en cours).

6.4.3.2-Cirrhose décompensée :

a-Patients atteints de cirrhose décompensée sans indication de transplantation hépatique :

L'objectif principal du traitement du VHC chez les patients ayant une cirrhose décompensée qui ne sont pas enregistrés sur une liste d'attente pour une transplantation du foie est d'améliorer la fonction hépatique et la survie [101].

Plusieurs études ont démontré des taux élevés , équivalents chez les patients atteints de cirrhose décompensée avec score child-pugh B et C , avec un effet clair de la clairance virale thérapeutique sur la fonction hépatique et avec des améliorations significatives dans les concentrations de bilirubine , d'albumine et d'INR et , par conséquent, dans les scores MELD et Child-Pugh dans un tiers à la moitié des cas [133,134,135,136,137]. Des résultats similaires ont été rapportés dans des études en vie réelle[138,139,140,141]. Les patients atteints de cirrhose Child-Pugh B ont bénéficié davantage de la clairance virale en

termes de survie sans effets indésirables à 15 mois que ceux avec cirrhose Child-Pugh C [138].

La ribavirine présente un intérêt si on opte pour une stratégie à 12 semaines et chez les patients de génotype 3[136,138]. . Les options thérapeutiques utilisant un inhibiteur de protéase sont contreindiquées chez les patients Child-Pugh B $\geq$ 7 [98].

-Trois options sont disponibles pour le traitement des patients avec cirrhose décompensée :

a.1- Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines :

a.2- Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines :

a.3-Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines :

Dans l'étude ALLY-1, 60 patients avec cirrhose décompensée (45 patients de génotype 1) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines. La RVS était de 83 % (92 % chez les patients qui avaient une cirrhose Child A, 94 % chez les patients qui avaient une cirrhose Child B, et 56 % chez les patients qui avaient une cirrhose Child C) [142].

Dans une étude britannique, 187 patients avec cirrhose décompensée (Child $\geq$ 7) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir, avec (172 patients) ou sans (15 patients) ribavirine. Chez les patients de génotype 1, la RVS était de 82 % et 60 % chez les patients traités respectivement avec ou sans ribavirine. Chez les patients de génotype 3, la RVS était de 70 % et 71 % chez les patients traités respectivement avec ou sans ribavirine [143].

Globalement, chez les patients de génotype 1 et 3 avec cirrhose décompensée, l'efficacité de cette association semble inférieure à celle de Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaine [98].



Recommandations EASL 2016 : [101]

- Les patients avec cirrhose décompensée sans indication à une transplantation hépatique doivent être traités par une des associations suivantes : **Sofosbuvir+Ledipasvir , Sofosbuvir+ veltapasvir , Sofosbuvir+ Daclatasvir , avec Ribavirine .(A)**

- Les patients avec cirrhose décompensée sans indication à une transplantation hépatique infectés par les génotypes 1, 4, 5 ou 6 doivent être traités par une des associations suivantes : **Sofosbuvir+Ledipasvir , Sofosbuvir+ veltapasvir , Sofosbuvir+ Daclatasvir , pendant 12 semaines avec Ribavirine . (A)**

- Les patients avec cirrhose décompensée sans indication à une transplantation hépatique infectés par le génotype 2 doivent être traités par une des associations suivantes :

Sofosbuvir+ veltapasvir ou Sofosbuvir+ Daclatasvir pendant 12 semaines avec Ribavirine.(A)

- Les patients avec cirrhose décompensée sans indication à une transplantation hépatique infectés par le génotype 3 doivent être traités par une des associations suivantes :

Sofosbuvir+ veltapasvir ou Sofosbuvir+ Daclatasvir pendant 24 semaines avec Ribavirine.(A)



Recommandation AFEF 2017 : [98].

Chez les patients avec cirrhose décompensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

-Chez les patients de génotype 1

Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (B)

-Chez les patients de génotype 2, 3 et 4

Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (C)

-Chez les patients de génotype 5 et 6

Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (AE)

a-Patients atteints de cirrhose décompensée avec indication de transplantation hépatique :

La transplantation hépatique est le traitement de choix pour les patients au stade terminal de la maladie du foie. Cependant, en l'absence de prévention, la récurrence de l'hépatite C due à une infection du greffon est systématique après la transplantation [112]. Et la durée de vie du greffon est réduite chez les patients présentant une récurrence d'hépatite C [101].

Chez les patients cirrhotiques, le score MELD conditionne l'accès à la greffe, le principe général étant que la priorité est donnée aux patients les plus graves, indépendamment de l'ancienneté sur liste d'attente [101].

Il y a un débat en cours sur la question de savoir si les patients atteints de cirrhose décompensée sur la liste de transplantation devraient être traités pour leur infection par le VHC avant la transplantation hépatique ou, à l'inverse, transplantés en premier et traités rapidement après la transplantation [101].

Le traitement de l'infection par le VHC chez les patients en attente d'une transplantation du foie a deux objectifs complémentaires : prévenir l'infection du greffon après la transplantation (dans tous les cas) et améliorer la fonction hépatique en pré-transplantation (chez les patients avec une maladie décompensée du foie). La prévention de l'infection du greffe du foie facilite considérablement la gestion post-transplantation [101].

Une étude de preuve de concept chez les patients infectés par les génotypes 1 et 4 du VHC a démontré que le sofosbuvir et la ribavirine administrés pendant quelques semaines avant la transplantation ont empêché une infection greffe du VHC chez la majorité des patients traités [144]. Cependant, cette combinaison est sous-optimale et n'est donc pas recommandée chez les patients infectés par ces génotypes [101].

L'utilisation d'inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée chez les patients atteints de Child-Pugh B et contre-indiquée chez les patients atteints de cirrhose décompensée par Child-Pugh C, en raison de concentrations de médicaments nettement plus élevées associées à des toxicités chez ces patients[101].

Les inhibiteurs de la protéase ne doivent pas non plus être utilisés chez les patients atteints de cirrhose compensée ayant des antécédents de décompensation antérieure, car des cas de décompensation ont été signalés lors du traitement [145,146].

Ainsi, le traitement des patients atteints de cirrhose décompensée sur la liste de transplantation devrait être basé sur la combinaison de sofosbuvir et d'un inhibiteur de NS5A, à savoir le ledipasvir, le velpatasvir ou le daclatasvir [101].



Recommandation EASL 2016 : [101].

- Les patients atteints de cirrhose décompensée sans HCC nécessitant une transplantation hépatique avec un score MELD <18-20 peuvent être traités avant une transplantation hépatique. Le traitement devrait être entrepris dès que possible afin de compléter un traitement complet avant la transplantation et d'évaluer l'effet de la clairance virale sur le foie pour exclure les cas sélectionnés (B1).

- Les inhibiteurs de la protéase ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints de cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C (A1).

- Les patients atteints de cirrhose décompensée sans HCC en attente d'une transplantation hépatique avec un score MELD <18-20 peuvent être traités avec l'une des combinaisons suivantes: sofosbuvir et ledipasvir, sofosbuvir et velpatasvir, ou sofosbuvir et daclatasvir, avec de la ribavirine quotidienne à base de poids (1000 ou 1200 Mg chez les patients <75 kg ou ≥75 kg, respectivement). Chez ces patients, la ribavirine peut être commencée à la dose de 600 mg par jour et la dose a ensuite été ajustée en fonction de la tolérance (A1).

- Les patients atteints de cirrhose décompensée, sans CHC avec un score MELD <18-20 infectés par le génotype 1, 4, 5 ou 6 du VHC devraient être traités avec sofosbuvir et ledipasvir, sofosbuvir et velpatasvir, ou sofosbuvir et daclatasvir pendant 12 semaines avec de la ribavirine (A1).

-Les patients atteints de cirrhose décompensée, sans CHC avec un score MELD <18-20 infectés par le génotype 2 du VHC doivent être traités avec sofosbuvir et velpatasvir, ou sofosbuvir et daclatasvir pendant 12 semaines avec de la ribavirine (B1).

- Les patients atteints de cirrhose décompensée, sans CHC avec un score MELD <18-20 infectés par le génotype 3 du VHC devraient être traités avec sofosbuvir et velpatasvir, ou sofosbuvir et daclatasvir pendant 24 semaines avec la ribavirine (B1).

-Les patients atteints de cirrhose décompensée avec des contre-indications à l'utilisation de la ribavirine ou avec une mauvaise tolérance à la ribavirine lors du traitement devraient recevoir sofosbuvir et velpatasvir (tous les génotypes), ou la combinaison de sofosbuvir et daclatasvir (tous les génotypes) pendant 24 semaines sans ribavirine (B1).

-Les patients atteints de cirrhose décompensée sans CHC en attente d'une transplantation du foie avec score MELD $\geq 18-20$ devraient être transplantés d'abord, sans traitement antiviral. L'infection à HVC doit être traitée après une transplantation hépatique (B1).

-Les patients atteints de cirrhose décompensée sans CHC en attente de transplantation hépatique avec un score MELD $\geq 18-20$ peuvent être traités avant la transplantation si le temps d'attente sur la liste de transplantation dépasse 6 mois, selon la situation locale (B1).

6.4.3.3-Carcinome Hepato-Cellulaire :

a-patients avec CHC sans indication de transplantation hépatique :

Le VHC est une cause majeure du CHC à travers le monde et la morbidité et la mortalité dues au CHC associé au VHC sont en augmentation, en particulier dans les régions à revenus élevés. Le taux annuel du CHC varie de 1 à 7 % chez les patients atteints de cirrhose. Le risque de CHC est associé à la gravité de la fibrose, entre autres facteurs [101].

Il a été démontré que la RVS est associée à la réduction de la mortalité de toutes causes, de la mortalité due à une maladie hépatique et du risque de CHC. Plusieurs méta-analyses ayant examiné le lien entre l'obtention d'une RVS et la réduction du risque de CHC suggèrent que la RVS est associée à une réduction du risque de CHC [147,148]. Cependant, la plupart de ces études sont observationnelles, rétrospectives et basées sur l'obtention d'une RVS avec un traitement contenant de l'IFN.

Il a été démontré que l'IFN a un impact positif sur les suites d'une ablation ou d'une résection du CHC. Si les taux élevés de RVS obtenus avec de nouveaux régimes sans IFN réduisent le risque de récurrence suite à une résection ou une

ablation de CHC est actuellement débattue. En effet, une récurrence précoce inattendue de CHC a été signalée dans deux études rétrospectives chez des patients atteints de CHC liés au VHC qui ont subi des procédures curatives et ont ensuite été traités avec des schémas sans IFN et guéris du VHC dans la plupart des cas [149,150].

Des résultats contradictoires ont été publiés par d'autres groupes, signalant un manque de preuve d'un effet de régimes à base de DAA sur la récurrence du CHC chez les patients qui ont subi un traitement HCC curatif [151,152,153]. Ainsi, d'autres données sont nécessaires pour évaluer l'impact des régimes hautement efficaces sans INF sur le risque à court, moyen et à long terme de la récurrence du CHC suite à une résection ou une ablation.

b-patients avec CHC sans cirrhose ou avec cirrhose compensée avec indication de transplantation hépatique :

Les patients atteints de CHC sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée qui ont une indication de transplantation hépatique peuvent être traités pour leur hépatite C avant la transplantation hépatique.

En effet, le traitement ne retardera pas la transplantation, tout en empêchant la récurrence de l'infection et l'amélioration du pronostic post-transplantation. Chez ces patients, le traitement est similaire à celui des patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée qui n'ont pas de HCC et dépend du génotype du VHC, de la thérapie antérieure et de la gravité de la maladie du foie [101].

 -Chez les patients atteints de CHC en attente d'une transplantation hépatique avec indication du traitement antiviral, le traitement peut être initié dès que possible afin de compléter un traitement complet avant la transplantation (B1).

-Les patients atteints de CHC avec ou sans cirrhose compensée en attente de transplantation hépatique doivent être traités avant la transplantation hépatique, selon les recommandations générales chez les patients sans cirrhose compensée et sans HCC (B1) [101].

-Dans notre étude, Il y a 2 cas de CHC , 100% des hommes , ayant un age moyen de 56.5 ans . Les 2 cas (100%) sont des cirrhotiques de génotype 1 et naïfs de traitement. Ils ont été traités par SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 24 semaines sans Ribavirine pour 1 cas et pendant 12 semaine avec Ribavirine pour l'autre cas.

- ***Parmi ces patients :***

- ✓ ***2/2 des cas soit 100% ont eu une RV à S4***
- ✓ ***2/2 des cas soit 100% ont eu une RV à S12***
- ✓ ***1cas soit 100% a eu une RV à S24***
- ✓ ***1cas soit 100% a eu une RVS (1 cas en cours).***

6.4.3.4-Récidive après transplantation hépatique :

La récidive de l'infection par le VHC est systématique chez les patients avec un ARN du VHC détectable au moment de la transplantation du foie [112]. L'évolution de la maladie du foie liée au VHC est accélérée après la transplantation du foie et environ un tiers des patients développent une cirrhose dans les 5 ans suivant la transplantation [154,155]. La présence d'une hépatite cholestatique aiguë, d'une fibrose significative ou d'une hypertension portale, un an après la transplantation, est un facteur prédictif de la perte du greffon et indique un traitement antiviral en urgence [115,116].

Pour l'ensemble de ces raisons, les patients transplantés pour maladie du foie liée au VHC doivent être traités en priorité. Cinq options thérapeutiques sont disponibles : [68].

- *Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines.*
- *Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines*
- *Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines*
- *Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines*
- *Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines.*

6.4.4- Traitement des populations particulières :

6.4.4.1-Patients en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés :

L'infection par le VHC est fréquente chez les patients en insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) ou hémodialysés ou en dialyse péritonéale. Cela correspond aux patients en insuffisance rénale chronique de stade 4 (débit de filtration glomérulaire estimé $15\text{-}29 \text{ mL/min/1,73m}^2$) ou 5 (débit de filtration glomérulaire estimé $<15\text{mL/min/1,73m}^2$ ou en dialyse). Elle est associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues et de mortalité liée à la maladie hépatique [98].

Après transplantation rénale, les lésions hépatiques peuvent être aggravées par l'immunosuppression. Pour cette raison, les patients hémodialysés, et en particulier les candidats à une transplantation rénale, doivent bénéficier d'un

traitement antiviral C. Les altérations de la fonction rénale peuvent être observées chez certains patients qui ont une maladie hépatique sévère, notamment avec ascite, chez des malades transplantés hépatiques traités par inhibiteurs de la calcineurine, ou chez des patients avec cryoglobulinémie essentielle. Chez certains de ces patients, la fonction rénale peut s'améliorer ou quelquefois se détériorer pendant le traitement antiviral [98].

L'amélioration de la fonction rénale peut être retardée chez les patients avec cryoglobulinémie. La valeur initiale de la créatinémie ne prédit pas son évolution sous traitement [98].

Dans la population d'hémodialyse, l'infection par le VHC est associée à un risque accru de mortalité due à toutes les causes et liées au foie. Cependant, la maladie cardiovasculaire reste la principale cause de décès chez les patients dialysés indépendamment du statut du VHC [101].

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (eGFR ≥ 30 ml / min / $1,73$ m²), aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les combinaisons de sofosbuvir et ledipasvir, sofosbuvir et daclatasvir, paritaprevir renforcé par ritonavir, ombitasvir et dasabuvir, grazoprevir Et elbasvir [98].

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml / min / $1,73$ m²), les données sur l'innocuité et l'efficacité des schémas à base de sofosbuvir sont insuffisantes. Le sofosbuvir est éliminé principalement par la voie rénale et son utilisation dans le stade 4 ou 5 ou chez les patients hémodialysés est hors AMM. Des préoccupations ont été soulevées en raison des concentrations sensiblement plus élevées de sofosbuvir et, plus important encore, de son métabolite excrété par la renommée GS-331007 .

Chez les patients en insuffisance rénale terminale sous dialyse, les concentrations de GS 331007 étaient 10 fois supérieures une heure avant dialyse

et 20 fois supérieures une heure après dialyse par rapport aux patients sans atteinte rénale [101].

Dans l'étude de cohorte du monde réel TARGET 2.0, une détérioration progressive de la fonction rénale et des symptômes rénaux a été signalée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère recevant un schéma à base de sofosbuvir, bien que l'efficacité soit comparable à celle observée chez les patients sans insuffisance rénale [156]. Il est donc nécessaire de surveiller la fonction rénale, notamment chez les malades qui ont une cirrhose.

Ainsi les patients en insuffisance rénale sévère (stade 4 ou 5) ou en dialyse peuvent être traités par les antiviraux directs mais les schémas sans Sofosbuvir doivent être privilégiés. Si le traitement est urgent et que le Sofosbuvir est indispensable, comme pour les génotypes 2, 3, 5 ou 6, la balance bénéfice/risque de l'utilisation des schémas contenant le Sofosbuvir doit être évaluée. Une surveillance étroite de la fonction rénale est requise et le traitement anti-viral doit être arrêté en cas d'aggravation de la fonction rénale. Chez les patients dialysés en projet de greffe rénale, l'initiation du traitement en pré ou post transplantation doit être discutée. En l'absence de transplantation, il est nécessaire d'évaluer la balance bénéfice/risque [98].

L'utilisation de ribavirine peut être problématique dans cette population de patients du fait du risque d'anémie. Une posologie de 200 mg par jour ou tous les 2 jours ou 200 mg 3 fois par semaine après la dialyse est recommandée [68].

Six options sont disponibles pour traiter les patients hémodialysés :

- ***Sofosbuvir + ribavirine***
- ***Sofosbuvir + Simeprevir***
- ***Sofosbuvir + Daclatasvir***

- ***Sofosbuvir + Ledipasvir***
- ***Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir***
- ***Grazoprevir + Elbasvir*** .

Une association est en cours de développement :

- ***Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines.***

Recommandation EASL 2016 : [101].



-Le sofosbuvir doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une DFG <30 ml / min / 1,73 m² ou avec une insuffisance rénale en phase terminale car aucune recommandation de dose n'est actuellement administrée pour ces patients (B1).

-Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml / min / 1,73 m²) ou avec une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse sans indication de transplantation rénale infectée par le génotype 1a du VHC doivent être traités avec l'association de paritaprevir renforcé par ritonavir, ombitasvir et Dasabuvir pendant 12 semaines ou avec l'association de grazoprevir et d'élbasvir pendant 12 semaines, avec une ribavirine quotidienne (200 mg / jour) si le taux d'hémoglobine est > 10 g / dl au départ (B1).

-Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml / min / 1,73 m²) ou avec une insuffisance rénale en phase terminale sous hémodialyse sans indication de transplantation rénale infectée par le génotype 1b du VHC doivent être traités avec la combinaison de paritaprevir renforcé par ritonavir, ombitasvir et Dasabuvir pendant 12 semaines ou avec la combinaison de grazoprevir et elbasvir pendant 12 semaines, sans ribavirine (A1).

-Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (eGFR <30 ml / min / 1,73 m²) ou avec une insuffisance rénale en phase terminale sous hémodialyse sans indication de transplantation rénale infectée par le génotype 4 du VHC devraient être traités avec la combinaison de paritaprevir renforcé par ritonavir et d'ombitasvir pour 12 semaines avec la ribavirine quotidienne (200 mg / jour) si le taux d'hémoglobine est > 10 g / dl au départ, ou avec la combinaison de grazoprevir et d'élbasvir pendant 12 semaines sans ribavirine (B1).

-Chez les patients recevant de la ribavirine, les taux d'hémoglobine doivent être soigneusement surveillés fréquemment et l'administration de ribavirine doit être interrompue en cas d'anémie sévère (hémoglobine <8,5 g / dl). L'utilisation de l'érythropoïétine et, éventuellement, de la transfusion sanguine, peut être utile chez les patients atteints d'anémie sévère induite par la ribavirine (B1).

-Les patients atteints de cirrhose et ceux qui ont une contre-indication ou qui ne tolèrent pas la ribavirine peuvent bénéficier de 24 semaines de ces traitements sans ribavirine (B2).

- Si un traitement est urgent chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml / min / 1,73 m²) ou avec une insuffisance rénale terminale en hémodialyse sans indication de transplantation rénale infectée par le génotype 2 du VHC, ces patients devraient recevoir l'association sofosbuvir et velpatasvir ou l'association sofosbuvir et de daclatasvir pendant 12 semaines sans ribavirine. La fonction rénale peut s'aggraver et doit être soigneusement surveillée et le traitement doit être interrompu immédiatement en cas de détérioration (B1).

- Si un traitement est urgent chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml / min / 1,73 m²) ou avec une

insuffisance rénale terminale en hémodialyse sans indication de transplantation rénale infectée par le génotype 3 du VHC, ces patients devraient combiner Sofosbuvir et daclatasvir pendant 12 semaines avec la ribavirine quotidienne (200 mg / jour) si le taux d'hémoglobine est > 10 g / dl au départ, ou pendant 24 semaines sans ribavirine. La fonction rénale peut s'aggraver et doit être soigneusement surveillée et le traitement doit être interrompu immédiatement en cas de détérioration (B1).

-Dans notre étude, il y a 9 cas des hémodialysés chroniques dont 5 cas soit 55.55% de sexe féminin et 4 cas soit 44.44 % des hommes, leur age moyen est de 51.77 ans (30-61). 6 cas soit 66.66% de génotype 1 et 3 cas soit 33.33% de génotype 2. 08 cas soit 88.88% sans cirrhose et 1 cas soit 11.11% cirrhotique de génotype 2. 07 cas naifs et 2 cas prétraités.

9 cas soit 100% ont été traités par SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines chez 8 cas (sans cirrhose) et 24 semaines chez un cas cirrhotique.

La RVS était de 100% chez 06 patients (à noter que 03 cas en cours de traitement).

6.4.4.2-Patients coinfectés avec le VHB:

Chez les patients co-infectés par le VHB, le niveau d'ADN du VHB est souvent faible ou indétectable, même si la charge virale peut fluctuer considérablement, et le VHC est généralement le principal moteur de l'activité de l'hépatite chronique [101].

Une coinfection par le VHB ($\pm$ VHD) doit être systématiquement recherchée chez les patients infectés par le VHC. Chez les porteurs inactifs, il existe un risque de réactivation virale B au moment de la virosuppression ou peu après

[157]. La FDA a rapporté 29 cas de réactivation virale B chez des patients coinfectés VHC-VHB

En ce qui concerne l'infection par le VHB, les caractéristiques initiales des patients chez lesquels une réactivation virale B a été observée étaient hétérogènes. Elles incluaient des patients antigène HBs positif avec une charge virale VHB détectable ou non, mais également des patients avec un antigène HBs négatif et une charge virale indétectable [158].

Du fait de ce risque de réactivation virale B (élévation modérée de la charge virale VHB ou cytololyse) pendant le traitement de l'hépatite C : [98].

➡ il est recommandé de surveiller l'ADN du VHB et les transaminases pendant le traitement par agent antiviral direct chez tous les patients avec un antigène HBs positif ou avec un anticorps antiHBc isolé.

Chez les patients traités pour hépatite B, il n'y a pas d'interaction entre le tenofovir ou l'entecavir et les agents antiviraux directs. En raison d'une néphrotoxicité potentielle du tenofovir et du sofosbuvir, la surveillance de la fonction rénale au cours de cette association est une précaution d'emploi [98].

➡ -Les patients doivent être traités avec les mêmes schémas thérapeutiques, en suivant les mêmes règles que celles appliquées aux patients mono-infectés par le VHC (**B1**)

- Si le VHB se réplique à des niveaux significatifs avant, pendant ou après la clairance du VHC, le traitement du VHB est indiqué concomitamment par l'administration d'analogues de nucléoside/nucléotide (**B1**) [101].

-Dans notre étude , Il y a 1 cas : il s'agit d'un homme âgé de 58 ans , cirrhotique , de génotype 1 , prétraité . Il a été traité par SOFOSBUVIR+ DACLATASVIR pendant 24 semaines .Ce patient a eu une RV à S4, S12 , S24 et une RVS .

6.5-Suivi du Traitement :

Le suivi du traitement doit comprendre une consultation médicale ou une consultation d'éducation thérapeutique toutes les 4 semaines pour s'assurer de l'observance thérapeutique, pour évaluer les effets indésirables potentiels et les interactions médicamenteuses.

Il est recommandé de réaliser un hémogramme, une créatininémie, une clairance calculée de la créatinine, et les tests de fonctions hépatiques à l'initiation du traitement et après 4 semaines de traitement. Le rythme ultérieur doit être discuté en fonction du stade clinique. En cas de fibrose avancée, une évaluation toutes les 4 semaines pendant toute la durée du traitement est recommandée. En cas d'utilisation de la ribavirine, l'hémogramme et la fonction rénale doivent être surveillés régulièrement. [68].

L'évolution de la charge virale au cours du traitement n'est pas prédictive de la réponse au traitement. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique ne doit pas être fondée sur la mesure répétée de la charge virale. Chez les patients n'ayant jamais été traités par agent antiviral direct, en l'absence de doute sur l'observance et d'éventuelles interactions médicamenteuses, une évaluation de la charge virale est au minimum nécessaire avant de commencer le traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement [98].



- Le rythme de suivi du patient doit être laissé à l'appréciation du médecin qui prend en charge le patient (AE)**
- En cas d'utilisation de la ribavirine, une surveillance régulière de l'hémogramme et de la fonction rénale est nécessaire (A)**
- La quantification de la charge virale C est recommandée avant de commencer le traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement (AE) [98].**

6.5.1- Tolérance et gestion des effets indésirables :

Les agents antiviraux directs du VHC ont un très bon profil de tolérance. Les effets indésirables n'impliquent pas d'adaptation de posologie ni de règle d'arrêt du traitement. Les effets indésirables cliniques les plus fréquemment décrits (> 5 % des patients) sont la fatigue, les céphalées, l'insomnie, les nausées et la diarrhée. Ils sont le plus souvent de grade 1 et 2 et n'entraînent que rarement un arrêt du traitement [98].

Plusieurs cas de bradycardies sévères ont été décrits chez des patients recevant du Sofosbuvir, en particulier chez ceux recevant de l'amiodarone, probablement en raison de l'augmentation de la concentration en Sofosbuvir en présence de l'amiodarone ,mais aussi chez des patients ne prenant pas d'amiodarone [159,160,161]. Il est donc contre-indiqué d'utiliser des traitements contenant du Sofosbuvir chez les patients qui prennent de l'amiodarone. La demi-vie de l'amiodarone étant de plusieurs semaines et variable selon les sujets, il est prudent de respecter un délai d'au moins 6 mois entre l'arrêt de l'amiodarone et le début du traitement antiviral. Si un traitement antiviral est nécessaire, un traitement sans Sofosbuvir est à privilégier, sous couvert d'un suivi cardiologique [98].

En cas de cardiopathie (troubles de conduction ou insuffisance cardiaque), un avis cardiologique est nécessaire avant de commencer le traitement. Chez les patients qui prennent un traitement bradycardisant (bétabloquants par exemple), une surveillance rapprochée est souhaitable [98].

En cas d'utilisation de la ribavirine, si une anémie significative apparaît (hémoglobine < 10 g/dl), la dose de ribavirine doit être ajustée en diminuant par palier de 200 mg. Une réduction plus rapide des doses de ribavirine peut être nécessaire chez les patients ayant une diminution rapide du taux d'hémoglobine.

L'administration de ribavirine doit être arrêtée si le taux d'hémoglobine chute en dessous de 8.5 g/dl. L'utilisation d'érythropoïétine n'est pas recommandée en cas d'anémie [98].

Quelques cas d'hypertension artérielle pulmonaire apparaissant sous traitement par agent antiviral direct ont été décrits chez des patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique [162,163]. La responsabilité du traitement antiviral dans la survenue de cet effet indésirable n'a pas été établie [98].

Dans certaines séries rétrospectives, une prévalence élevée de CHC diagnostiqués pendant ou après traitement par agent antiviral direct a été rapportée [164,165]. Les études prospectives n'ont pas montré d'incidence accrue de CHC de novo [166,167]. Plusieurs séries rétrospectives ont rapporté une prévalence accrue de récurrence de CHC pendant ou après traitement par agent antiviral direct [168,169,170,171].

Des études rétrospectives ou de cohorte n'ont pas confirmé ce risque [172,173,174]. Enfin, une étude récente a suggéré une agressivité accrue des CHC de novo survenant au décours du traitement par agent antiviral direct [175]. La balance globale bénéfice – risque est en faveur du traitement antiviral.

Cependant, chez les patients à haut risque de CHC, par prudence, une imagerie injectée, en coupes, avant le traitement et régulièrement ensuite, peut être discutée au cas par cas [98].

-  -Chez les patients cirrhotiques candidats à la transplantation hépatique, il est recommandé de surveiller la pression artérielle pulmonaire pendant et après traitement par agent antiviral direct (C).
- Chez les patients cirrhotiques avec un antécédent de carcinome hépatocellulaire, il est recommandé de réaliser une IRM abdominale

trimestrielle durant l'année qui suit l'initiation du traitement par agent antiviral direct (AE).

- Il est contre-indiqué d'utiliser les combinaisons contenant du Sofosbuvir chez les patients qui prennent de l'amiodarone (A) [98].

6.5.2- Efficacité du traitement (Suivi Virologique) :

Une réponse virale soutenue 12 semaines après le traitement est corrélée au maintien de cette réponse à 24 semaines avec des valeurs prédictives positive et négative > 99 % [176]. Une RVS à 12 semaines est donc le bon critère d'efficacité des traitements. Un contrôle à 48 semaines après l'arrêt du traitement permet de confirmer la guérison virologique chez les patients sans facteur de risque de ré-infection. Si l'ARN est indétectable, l'éradication peut être considérée comme définitive, sans nécessiter de contrôle ultérieur [98].

En l'absence de perturbation du bilan hépatique et/ou de facteur de risque d'exposition virale, la recherche d'ARN viral n'est alors plus nécessaire. Après RVS, l'activité des lésions hépatiques liées au VHC s'interrompt, mais la surveillance doit être maintenue en cas de facteur de risque d'hépatopathie métabolique et/ou alcoolique [68].

Chez les patients qui ont une fibrose F3 ou F4, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire diminue significativement par rapport aux patients gardant une répllication virale détectable, mais justifie la poursuite d'une surveillance échographique semestrielle. Des études sont encore nécessaires pour déterminer la durée de ce suivi. Chez les patients qui ont des varices oesophagiennes avant traitement, le traitement et le suivi de l'hypertension portale doivent être adaptés à chaque patient [68].

-  -Une mesure de la charge virale C doit être réalisée 12 et 48 semaines après l'arrêt du traitement (A) [98].
- Le dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale semestrielle doit être poursuivi chez les patients avec fibrose sévère ou cirrhose quelle que soit la réponse au traitement (A) [98].
- Le suivi de l'hypertension portale dépend de la situation pré-thérapeutique et doit être adapté au cas par cas (AE) [98].

6.5.3-Gestion des interactions médicamenteuses:

Le Sofosbuvir a très peu d'interactions médicamenteuses. L'utilisation des inhibiteurs de NS5A ou des inhibiteurs de protéases, boostés ou non par le ritonavir, expose à des interactions médicamenteuses multiples, notamment chez les patients infectés par le VIH. Il est nécessaire de faire une évaluation des interactions médicamenteuses potentielles avant de commencer le traitement antiviral afin d'adapter les posologies de chacun des médicaments. Par ailleurs, des dosages médicamenteux peuvent être réalisés afin de gérer ces interactions pendant la durée du traitement antiviral et/ou dans les situations d'insuffisance rénale avec ou sans hémodialyse. Néanmoins, cette gestion des interactions est facilitée par la courte durée des traitements antiviraux [98].

En pratique, il est nécessaire de lister toutes les prises médicamenteuses (sans oublier l'automédication) avant l'initiation du traitement et en cours de traitement. En cas d'interaction médicamenteuse potentielle, il est nécessaire d'évaluer si le médicament en question est réellement indispensable, s'il peut être interrompu pendant le traitement antiviral, ou si sa posologie peut être

adaptée pour permettre le traitement antiviral. Cela souligne l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire notamment avec l'aide d'un pharmacien [98].

Des données contradictoires ont été publiées quant à l'effet potentiellement délétère des inhibiteurs de la pompe à protons sur l'efficacité du traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir. Afin d'éviter toute interaction, il est conseillé de prendre l'inhibiteur de la pompe à protons au même moment que l'agent antiviral direct [177].

6.6-Education thérapeutique :

L'objectif de l'éducation thérapeutique est de placer le patient lui-même au centre de la prise en charge afin d'améliorer son autonomie, son expérience et l'adhésion, non seulement au traitement médicamenteux, mais aussi au projet thérapeutique dans sa globalité en tenant compte des comorbidités, du soutien psycho-social et de la qualité de vie. L'éducation thérapeutique améliore l'adhésion du patient au traitement et peut-être la guérison sans augmenter de façon significative le coût de la prise en charge en raison de la réduction du nombre de retraitements qui en découle [178].

Les différents arguments en faveur des programmes d'éducation au cours de la prise en charge de l'hépatite C sont les suivants : [68].

- l'hépatite chronique C est une pathologie potentiellement mortelle mais curable
- l'éradication virale permet de diminuer considérablement la morbidité et la mortalité de cette infection
- nous disposons de traitements efficaces dont l'observance est un enjeu majeur (le traitement comporte des effets indésirables et des interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de limiter l'adhésion au traitement).

-En outre, les programmes d'éducation thérapeutique permettent la mise en place de mesures d'hygiène de vie permettant de prévenir la transmission de l'infection virale et l'aggravation de l'hépatopathie en luttant contre les comorbidités avant la négativation de la réplication virale mais aussi après la guérison.

L'éducation thérapeutique à l'ère des agents antiviraux directs comprend certaines spécificités. Le fait que les nouvelles combinaisons thérapeutiques, très efficaces, soient mieux tolérées et prescrites sur des durées plus courtes que les anciens traitements, pourrait suggérer une moindre utilité de l'éducation thérapeutique. Au contraire, les nouvelles caractéristiques de ces combinaisons et les caractéristiques de patients qui peuvent en bénéficier renforcent l'utilité de l'éducation thérapeutique [68].

7-PREVENTION

En 2016, la 69ème Assemblée mondiale de la Santé a approuvé la Stratégie mondiale du secteur de la santé pour éliminer l'infection à l'hépatite d'ici 2030, Et l'OMS a introduit des objectifs mondiaux pour la prise en charge du VHC, y compris une réduction de 90% des nouveaux cas d'hépatite C chronique, une réduction de 65% des décès de l'hépatite C et un traitement de 80% des personnes admissibles souffrant d'hépatite C chronique " [3].

Pour atteindre ces objectifs, les pays doivent élaborer des politiques nationales basées sur des preuves épidémiologiques à jour et fiables. Cependant, les données sont souvent dépassées et conflictuelles, ce qui rend difficile l'établissement de politiques fondées sur des données probantes et l'allocation de ressources [3].

Au Maroc un plan stratégique national de lutte contre les hépatites virales 2017-2021 est en train de préparation .son but principal est d'éliminer les hépatites virales en tant que menace de santé public à l'horison 2030. Ce plan comprend trois objectifs généraux : Réduire les nouvelles infections par les HV de 30% d'ici 2021; Réduire la prévalence des infections chronique par le VHCde35% en 2021; Réduire la mortalité liée aux HV de 10% d'ici 2021.En outre, ce plan comprend plusieurs axes stratégiques comme Renforcement de la **prévention de la transmission des HV** dans la population *générale et à risque*, Amélioration de **l'accès au dépistage de l'HVB/HVC** chez les *populations à risque* et renforcer le **diagnostic de l'infection chronique à l'HVB/HVC** et Amélioration de la qualité de la **prise en charge et l'accès aux soins de l'HVB/HVC** [179].

7.1-La réduction de la transmission :

La réduction de la transmission passe tout d'abord par la mise en oeuvre de moyens d'information et de communication aussi bien à l'usage de la population que des professionnels de santé afin de sensibiliser la population sur les facteurs de risque de transmission de l'infection virale, sur l'efficacité des traitements actuels et l'intérêt d'un dépistage précoce dans les populations à risque car l'évolution de l'hépatite C est insidieuse.

Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C , c'est pourquoi la prévention de l'infection par le VHC passe par la réduction du risque d'exposition au virus dans les établissements de soins et parmi les populations exposées à un risque accru , comme les consommateurs de drogues injectables et par contact sexuel [2].

La liste qui suit est un exemple non exhaustif des interventions de prévention primaire recommandées par l'OMS : [4].

- Hygiène des mains : y compris la préparation des mains avant une intervention chirurgicale, le lavage des mains et l'utilisation des gants.
- Usage sur et approprié des injections dans le milieu des soins.
- Manipulation et élimination sans risque des objets tranchants ou piquants et des déchets.
- Proposition aux personnes qui s'injectent des drogues de services complets visant à réduire les effets nocifs de ces injections , notamment de matériel d'injection stérile .
- Promotion de l'utilisation régulière et correcte des préservatifs.

7.2-Renforcement du dépistage :

Trop de patients méconnaissent encore leur statut sérologique pour l'hépatite C, de plus l'évolution silencieuse de l'infection virale C vers une hépatite chronique, puis une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire, nécessite un dépistage précoce afin de réduire la morbidité liée à l'infection [2].

Il n'est pas recommandé de pratiquer un dépistage systématique dans la population générale, car les populations à risque élevé de contamination sont connues et il a été montré que l'efficacité d'un dépistage généralisé est à peine supérieure à celle d'un dépistage ciblé, mais qu'en revanche son coût était bien supérieur. C'est pourquoi le principe d'un dépistage ciblé est maintenu à l'égard des groupes à risques déjà définis. Ainsi un dépistage systématique doit être proposé : [2].

-Aux sujets exposés à des actes médicaux ou ayant des comportements à risque de contamination quantifié et élevé. Il s'agit :

- Des personnes qui ont eu avant 1994 :
 - une transfusion ;

- une greffe de tissus, cellules ou organes ;
 - une intervention chirurgicale lourde (cardiaque, vasculaire, cérébrale, digestive, pulmonaire, gynéco-obstétricale, rachidienne, prothèse de hanche ou genou...)
 - un séjour en réanimation ;
 - un accouchement difficile ;
 - une hémorragie digestive ;
 - des soins à la naissance en néonatalogie ou en pédiatrie (grand prématuré, pathologie néonatale grave, exsanguino-transfusion).
 - Des patients hémodialysés.
 - Des sujets découverts séropositifs pour le VIH.
 - Des enfants nés de mère séropositive pour le VHC.
 - Des personnes ayant utilisé une fois dans leur vie, une drogue par voie intraveineuse ou pernasale.
- Aux sujets ayant un facteur d'exposition avec un risque non quantifié ou faible. Il s'agit :
- Des partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite C.
 - Des membres de l'entourage familial des personnes contaminées par le VHC.
 - Des personnes incarcérées ou ayant été incarcérées (du fait de partage d'objets coupants, de pratiques addictives).

- Des personnes ayant eu un tatouage, piercing, de la mésothérapie ou de l'acupuncture, sans utilisation de matériel à usage unique ou personnel.
- Des sujets originaires ou ayant reçu des soins dans des pays à forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du Sud).
- Aux patients présentant une asthénie importante prolongée et inexpliquée ou devant un antécédent d'ictère non expliqué.

Pour renforcer le dépistage, il est indispensable de créer des conditions d'un recours accru au dépistage. Pour cela, les professionnels de santé doivent proposer systématiquement un dépistage en cas de détection d'un facteur de risque et des campagnes d'information grand public doivent inciter les patients au dépistage [2].

7.3-Amélioration de la qualité de la prise en charge :

La prise en charge des malades infectés par le VHC reste aujourd'hui principalement hospitalière. L'intervention du secteur libéral reste limitée, c'est pourquoi il faut renforcer l'accès aux soins par une meilleure coordination entre les différents acteurs de santé afin de mieux répartir la prise en charge entre le secteur libéral et le secteur hospitalier. Ceci pourrait réduire les délais de consultation et faciliter la prise en charge des nouveaux cas dépistés et des formes compliquées de l'infection [2].



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. Au cours de ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de l'histoire naturelle du virus de l'hépatite C. Ceci a rendu possible le développement de nouvelles approches thérapeutiques spécifiques du virus de l'hépatite C.

A travers une étude prospective réalisée dans le service de Gastroentérologie I à l'Hopital Militaire d'Instruction Mohamed V à Rabat regroupant 63 dossiers d'hépatite virale chronique C, nous avons étudiés les caractéristiques épidémiologiques, virologiques, histologiques et thérapeutiques. Cette étude a révélé les caractéristiques suivantes :

- L'âge de diagnostic de l'hépatite virale C à la soixantième décade était le plus prédominant.
- Une légère prédominance féminine a été notée.
- **32** cas présentant des comorbidités, ce qui représente **50.79 %** , dont 9 patients d'hémodialysés chroniques et 1 cas avec coinfection HVB.
- Seuls les génotypes 1 et 2 ont été retrouvés, dont le génotype 1 est majoritaire (79.37%)
- 33 des patients ayant une cirrhose ce qui représente 52.38% avec 28 cas de génotype 1 et 5 cas de génotype 2.
- Le traitement antiviral sans INF à base de SOFOSBUVIR ET DACLATASVIR +/- Ribavirine a été instauré pour tous nos malades. 97.06% soit 33/34 des cas ont eu une RVS et 1 cas de rechute a été objectivé . a noter que 25 cas sont en cours et 4 cas sont des perdus de vue. 100% des patients ayant le génotype 1 ont eu une RVS tandis que 90

% des patients ayant un génotype 2. Le cas de rechute a été objectivé chez un patient cirrhotique de génotype 2.

- Les effets indésirables ont été retrouvés chez 15.85% des cas , à savoir 3 cas d'asthénie (4.76%), 3 cas de vertiges (4.76%), 2 cas d'anémie(3.17%) avec 1 cas d'insomnie et 1 cas de candidose œsophagienne (1.58%).

Les nouveaux traitements antiviraux à action directe sont très efficaces et excessivement bien tolérés. Tout patient infecté par le VHC doit bénéficier d'une évaluation de la fibrose hépatique et être évalué pour un traitement antiviral C. Aujourd'hui, grâce aux nouveaux AAD , il est possible d'obtenir une éradication virale allant jusqu'au 100 % des cas limitant l'évolution de l'infection vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Cette révolution thérapeutique devra s'accompagner d'un meilleur screening et d'une plus grande accessibilité au traitement pour que l'épidémie de l'hépatite C puisse être éradiquée à l'échelle de la population dans le futur.



RESUMES



RESUME

Titre : Les nouvelles thérapeutiques de l'hépatite virale C chronique

Auteur : Talamoussa Bilal

Mots clés : Hépatite C chronique , Antiviraux à action direct , Réponse virologique soutenue , Tolérance

Introduction : L'infection chronique par le virus de l'HVC est un problème majeur de santé publique .Elle affecte environ 71 millions de personnes dans le monde. Le traitement de l'HVC vit une véritable révolution. Les nouveaux traitements consistent en l'association d'AAD qui offrent des chances d'éradication virale très élevés et sont excessivement bien tolérés.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective réalisée dans le service de gastroenterologie I à l'HMIMV à rabat , regroupant 63 cas d'HVC chronique traités par les nouvelles thérapeutiques disponibles au Maroc (Sofosbuvir+ Daclatasvir) depuis Mars 2016 .

Résultats : Il s'agit d'une série de 63 cas .L'âge moyen est de 61.55ans avec une légère prédominance féminine (sex-ratio :0.9). 32 cas présentant des comorbidités dont 9 hémodialysés chroniques (14.28%)et 1 cas avec coïnfection HVB-HVC .Le génotype 1 est prédominant (79.37% pour le génotype 1 versus 20.63% pour le génotype 2).52.38% des cas avaient une cirrhose.30 cas (47.62%) avaient une charge virale supérieure ou égale à 6 log₁₀ . Les patients naïfs de tout traitement représentent 60.32% (n=38), les rechuteurs 17.46% (n=11) et les non-répondeurs 22.22% (n=13).

Les résultats obtenus sont comme suit :

- Chez les patients de génotype1 : pour les cirrhotiques : 84 % des cas ont eu une RV à S4 ;100% des cas ont eu une RV à S12 (1 cas en cours) ;100% ont eu une RV à S24 (14 cas en cours) et 100% des cas ont eu une RVS (14 cas en cours). Pour les patients sans cirrhose : 100% des cas ont eu une RV à S4 , à S12 (3 cas en cours) et RVS (8 cas en cours).
- Chez les patients de génotype 2 : pour les cirrhotiques : 80% des cas ont eu une RV à S4 ; 100% des cas ont eu une RV à S12 et S24 (2 cas en cours) ; 50 % des cas ont eu une RVS (3 cas en cours) . Pour les patients sans cirrhose : 100% des cas ont eu une RV à S4, S12 et RVS.
- Chez les populations particulières : Pour les hémodialysés chroniques : 100% des cas ont eu une RV à S4 , à S12 (1 cas en cours) et RVS (3 cas en cours). Pour le cas avec coïnfection HVB : il a eu une RV à S4 , S12, S24 et RVS.

L'association SOF+DCV s'avère bien tolérée ; avec 15.85% d'effets indésirables dont 3 cas (4.76%) d'asthénie ; 3 cas (4.76%) de vertige ; 2 cas (3.17%) d'anémie ; 1 cas (1.58%) d'insomnie et 1 cas (1.58%) de candidose œsophagienne.

Conclusion : le traitement par l'association SOF/DCV a permis d'obtenir une réponse virologique soutenue chez 97.06 % de nos malades selon les résultats préliminaires avec une bonne tolérance.

ABSTRACT

The title: the new therapeutics of chronic viral hepatitis C

The author: Talamoussa Bilal

Key words: chronic hepatitis C, Direct-acting antiviral, sustained virological response, tolerance

INTRODUCTION: The chronic infection caused by the HCV's virus is a major problem for the public health. It has affected more than 71 million people around the world. Its cure is having a huge revolution at the moment. The new remedies are obtained by the association of DAA which offer high levels of viral eradications and are tolerated excessively.

PATIENTS AND METHODS: It is a prospective study made under the gastroenterology I service at the Mohamed V Military Hospital in Rabat. It has gathered 63 chronic HVC's cases treated with the new therapeutic methods available in Morocco (Sofosbuvir+Daclatasvir) since March 2016

RESULTS: It is a serie of 63 cases. The middle age is 61.55 years with a slight female predominance (sex ratio is 0.9). 32 cases present co-morbidities which 9 of them have chronic hemodialysis (14.28%) and 1 case with HVB-HVC co-infection. The genotype 1 is predominant among the cases studied (79.37% for the genotype 1 versus 20.63% for the genotype 2). 52.38% of the studied cases are cirrhotic. 30 cases (47.62%) had a viral charge above or equal to 6log10. The results obtained are:

- for the genotype 1 patients: for the cirrhotic ones: 84% of the cases treated had a VR in 4 weeks; 100% of the cases had a VR in 12 weeks (1 case in progress) and 100% of those cases had a VR in 24 weeks (14 cases in progress). For the Patients without cirrhosis : 100% of the cases had a VR in 4 weeks, in 12 weeks (3 cases in progress) and SVR (8 cases in progress)
- For the genotype 2 patients: for the cirrhotic ones: 80% of the cases studied had a VR in 4 weeks; 100% of the cases had SVR in 12 weeks (3 cases in progress); 50% of the cases had a SVR (3 cases in progress). for the patients without cirrhosis: 100% of the cases had a VR in 4 weeks, 12 weeks and SVR.
- For a special population: for the chronic hemodialysis: 100% of the studied cases had a VR in 4 weeks, 12 weeks (1 case in progress) and SVR (3 cases in progress). For the cases with HVB co-infection, they had a VR within 4 weeks, 12 weeks, 24 weeks and SVR.

The association of the SOF+DCV is well tolerated with 15.85% of undesirable effects for 3 asthma's cases (4.76%), 3 dizziness cases (4.76%), 2 cases of anemia (3.17%), 1 case of insomnia (1.58%) and 1 case of Oesophageal candidiasis.

CONCLUSION: The treatment with the association of SOF/DVC allows 97.06% of the patients to have a virological response supported according to the preliminary results with a good tolerance.

الملخص

العنوان: الأدوية الجديدة للالتهاب الكبدي الفيروسي س المزمن

الكاتب: تلاموسي بلال

الكلمات الرئيسية: الالتهاب الكبدي المزمن س ؛ المضادات الفيروسية المباشرة؛ الاستجابة الدوائية المستدامة ؛ السلامة الدوائي

المقدمة: يعتبر الالتهاب الكبدي المزمن بفيروس س مشكلا عويصا للصحة العمومية ، حيث يصيب حوالي 71 مليون شخص في العالم و يعيش علاج هذا المرض ثورة حقيقية ، اذ يعتمد على المزج بين المضادات الفيروسية المباشرة مما يعطي حظوظا كبيرة للقضاء على هذا الفيروس كما يتميز هذا العلاج بسلامة دوائية جيدة .

المرضى و الطرق: يتعلق الأمر بدراسة بأثر مستقبلي تم القيام بها في مصلحة أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط ، تجمع 63 حالة مصابة بالالتهاب الكبدي المزمن س و التي تم علاجها بالأدوية الجديدة المتاحة بالمغرب (سوفوسفوبير و داكلتسفير) منذ مارس 2016

النتائج: يتعلق الأمر بدراسة تشمل 63 حالة . العمر المتوسط هو 61.55 سنة مع أكثرية نسوبة طفيفة (نسبة الجنس: 0.9). 32 حالة تعاني من أمراض أخرى من بينهم 9 حالات تصفية الكلى المزمن و حالة واحدة للالتهاب المشترك ب و س. النمط الجيني 1 هو المهيمن (79.37% بالنسبة للنمط الجيني 1 بالمقابل 20.63% بالنسبة للنمط الجيني 2). النتائج المحصلة هي كالآتي :

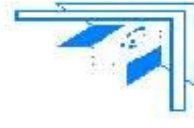
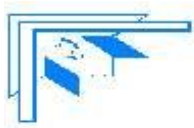
-بالنسبة للحالات ذوي النمط الجيني 1 : 84% من حالات التشمع الكبدي حصلوا على الاستجابة في الأسبوع الرابع فيما 100% من هذه الحالات حصلوا على الاستجابة في الأسبوع الثاني عشر و الأسبوع الرابع و العشرون و على الاستجابة الفيروسية المستدامة (14 حالة قيد العلاج). بالنسبة للحالات بدون التشمع الكبدي 100% من المرضى حصلوا على الاستجابة في الأسبوع الرابع و الثاني عشر والاستجابة الفيروسية المستدامة (8 حالات قيد العلاج).

-بالنسبة للحالات ذوي النمط الجيني 2 : 80% من حالات التشمع الكبدي حصلوا على الاستجابة في الأسبوع الرابع فيما 100% من هذه الحالات حصلوا على الاستجابة في الأسبوع الثاني عشر و الأسبوع الرابع و العشرون و 50% على الاستجابة الفيروسية المستدامة (3 حالات قيد العلاج). بالنسبة للحالات بدون التشمع الكبدي 100% من المرضى حصلوا على الاستجابة في الأسبوع الرابع و الثاني عشر و الاستجابة الفيروسية المستدامة

-بالنسبة للحالات الخاصة : 100% من حالات تصفية الكلى المزمن حصلوا على الاستجابة في الأسبوع الرابع و الثاني عشر و الاستجابة الفيروسية المستدامة (3 حالات قيد العلاج). بالنسبة لحالة الالتهاب المشترك ب و س فقد حصلت على الاستجابة في الأسبوع الرابع و الثاني عشر و الرابع و العشرون و الاستجابة الفيروسية المستدامة

-من خلال دراستنا يتضح أن العلاج بالمزج بين سوفوسفوبير و داكلتسفير له سلامة دوائية جيدة حيث 15.85% من حالات تعرضوا للآثار الجانبية منهم ثلاث حالات عياء (4.76%) ثلاث حالات دوام حالتان لفقر الدم حالة أرق و حالة التهاب فطرية للبلعوم

الخلاصة: العلاج عن طريق المزج بين سوفوسفوبير و داكلتسفير مكن من الحصول على الاستجابة الفيروسية المستدامة عند 97.06% من الحالات حسب النتائج الأولية مع سلامة دوائية جيدة.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES



- (1) Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17:107 115
- (2) FRANÇOIS-XAVIER GUIRLET. L'HEPATITE A VIRUS C : LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES ET EN ESSAIS CLINIQUES PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE CONSEIL ET LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS . Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie pour l'obtention du titre de docteur en Pharmacie. UNIVERSITE DE LORRAINE 2012 . DISPONIBLE EN LIGNE SUR LE SITE: docnum.univ-lorraine.fr/.../BUPHA_T_2012_GUIRLET_FRANCOIS-XAVIER.pdf
- (3) OMS. GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf>
- (4) Organisation mondiale de la Santé. Hépatite C. Brochure N 164, Genève: OMS, avril 2017, disponible en ligne sur <http://www.who.int/fr/>
- (5) Organisation mondiale de la Santé. Hépatite C. Brochure N 164, Genève: OMS, 2004, disponible en ligne sur <http://www.who.int/fr/>
- (6) **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.**
- (7) PAWLOTSKY JM. Le virus de l'hépatite C. **In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 1-17.**
- (8) HELLE F, COCQUEREL L. L'entrée du virus de l'hépatite C dans ses cellules cibles. Virologie 2008;12(2):105-16
- (9) SOUSSAN P., LE PENDEVEN C. Virus de l'hépatite C. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie clinique, 90-55-0115, 2010.
- (10) DURANTE D., VUILLERMOZ I. Virologie. **In : TREPO C., MERLE P., ZOULIM F. Hépatites virales B et C. Editions John Libbey Eurotext, 2006 : 125-147.**

- (11) McMULLAN LK., GRAKOU A., EVANS MJ., MIHALIK K., PUIG M., BRANCH AD., FEINSTONE SM., RICE CM. Evidence for a functional RNA element in the hepatitis C virus core gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 2879-84.
- (12) FIORUCCI M., BOULANT S., FOURNILLIER A., ABRAHAM JD., LAVERGNE JP., PARANHOS-BACCALA G., INCHAUSPE G., BAIN C. Expression of the alternative reading frame protein of hepatitis C virus induces cytokines involved in hepatic injuries. *J Gen Virol* 2007 ; 88 : 1149-62.
- (13) PAWLOTSKY JM. Le virus de l'hépatite C. **In** : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 1-17.
- (14) CAHOUR A. Un nouveau défi pour la recherche sur le virus de l'hépatite C. *Virologie* 2006 ; 10 : 159-65.
- (15) Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007; 5: 453 463.
- (16) PAWLOTSKY JM. Hépatite C : virologie. **In** : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 117-128.
- (17) DUBUISSON J., HELLE F., COCQUEREL L. Early steps of the hepatitis C virus life cycle. In *Cellular microbiology* 2008 ; 10 : 821-827.
- (18) Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:113–42.
- (19) [Neumann AU¹](#), [Lam NP](#), [Dahari H](#), [Gretch DR](#), [Wiley TE](#), [Layden TJ](#), [Perelson AS](#). Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy 1998 Oct 2;282(5386):103-7
- (20) SIMMONDS P., BUKH J., COMBET C., *et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005 ; 42 : 962-73.

- (21) Florence NICOT. VARIABILITE GENETIQUE DU VIRUS DE L'HEPATITE C ET PERSISTANCE VIRALE. Thèse présenté et soutenue en vue de l'obtention de doctorat . université de Toulouse 2010. disponible en ligne sur : http://thesesups.ups-tlse.fr/941/1/Nicot_Florence.pdf
- (22) WHO 2009 (World Health Statistics) disponible sur: <http://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/>
- (23) Arnolfo Petruzzello, Samantha Marigliano, Giovanna Loquercio, Anna Cozzolino, Carmela Cacciapuotì. **Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes.** *World J Gastroenterol* 2016 September 14; 22(34): 7824-7840.
- (24) Farzin Sadeghi, Mostafa Salehi-Vaziri, Amir Almasi-Hashiani, Mohammad Gholami-Fesharaki, Reza Pakzad, and Seyed Moayed Alavian. Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes Among Patients in Countries of the Eastern Mediterranean Regional Office of WHO (EMRO): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepat Mon.* 2016; 16(4):e35558.
- (25) CACOUB P, OHAYON V, SEKKAT S, DUMONT B, SBAI A, LUNEL F et al. Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C au Maroc *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:169-73
- (26) Messina JP. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 2015;61:77-87
- (27) THIERS V, TUVERI R, BRECHOT C Epidémiologie moléculaire du virus de l'hépatite C *Revue Française des Laboratoires* 2000;320:41-8
- (28) ZEIN NN Clinical significance of hepatitis C virus genotypes *Clini. Microbiol. Rev* 2000;13(2):223–35
- (29) ASSELAH T, RUBBIA-BRANDT L, MARCELLIN P, NEGRO Steatosis in chronic hepatitis C: Why does it really matter? *Gut* 2006;55:123–30.

- (30) Les hépatites virales B et C , DJELTI FATIHA. Université abou bakr belkaid 2011-2012 chu tlemcen service des maladies infectieuses , disponible en ligne sur le site : <https://core.ac.uk/download/pdf/20323581.pdf>
- (31) Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014;146:1176–92.
- (32) Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007; 5: 453–463.
- (33) Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:74–81. doi: [10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x). [PubMed: [19207969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207969/)].
- (34) Alavian SM, Ahmadzad-Asl M, Lankarani KB, Shahbabaie MA, Bahrami AA, Kabir A. Hepatitis C infection in the general population of Iran: a systematic review. *Hepat Mon*. 2009;9(3):211–23.
- (35) Benjelloun S, Bennani A, Sekkat S, Benslimane A. Les hépatites virales au Maroc: aspects épidémiologique et moléculaire. *Médecine et Armées* 2003; 31 :352-356.
- (36) Benouda A, Boujdia Z, Ahid S, Abouqal R, Adnaoui M. Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie. *Pathologie Biologie* 2009 ; 57 : 368-372.
- (37) Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Hda N, Benslimane A. Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups. *Res Virol* 1996; 147: 247- 255.
- (38) Rouibaa F, Acharki M, Amrani L, Serraj I, Bennani M, Kanouni N et al. Prevalence of Hepatitis B and C Markers in High Risk Hospitalized Patients in Morocco. *Arab J Gastroenterol* 2008; 9 (3): 70-74.
- (39) Warda Baha, Abderrahim Foulous, Nouredine Dersi, Thierry Paluku They-they , Khadija El alaoui, Nadia Nourichafi, Bouchra Oukkache, Fatiha Lazar, Soumaya Benjelloun, My Mustapha Ennaji, Abdelouhad

Elmalki, Hassan Mifdal and Abdelouaheb Bennani. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections among the general population and blood donors in Morocco. BMC Public Health 2013, 13:50 disponible en ligne sur : <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/50>

- (40) *The Polaris Observatory HCV Collaborators* **Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study.** www.thelancet.com/gastrohep **Published online December 15, 2016** [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9)
- (41) Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite C. Aide-mémoire N 164. OMS : Avril 2014
- (42) 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.
- (43) 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.
- (44) GRANDO-LEMAIRE V., TRINCHET JC. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. **In** : DENY P., ROULOT D. Virus de l'hépatite C. Elsevier SAS. 2003 : 77-88.
- (45) LEJEUNE O. La maladie. **In** : TREPO C, MERLE P, ZOULIM F. Hépatites virales B et C. Editions John Libbey Eurotext. Paris, 2006 : 149-161
- (46) CHEN SL, MORGAN TR The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection *Int. J. Med. Sci.* 2006;3(2):47-52
- (47) BEDOSSA P. Mécanismes de la fibrose associée aux hépatites chroniques C. **In** : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 129- 141.

- (48)** SERFATY L. Hépatite C : histoire naturelle. **In** : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 129-139.
- (49)** CACOUB P., TERRIER B., SENE D. Manifestations extrahépatiques liées au virus de l'hépatite C. **In** : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 295 308.
- (50)** El-Serag, H.B., et al., Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 2008. 134(6): p. 1752-63
- (51)** BUFFET C Hépatite chronique virale C Revue Française des Laboratoires 2003;358:25-30
- (52)** TEUBER G, SCHAFER A, RIMPEL J, PAUL K, KEICHER C, SCHEURLLEN M, ZEUZEM S, KRAUS MR Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis Journal of Hepatology 2008;49:923-9
- (53)** POL S, MALLET V, DHALLUIN V, FONTAINE H .Hépatites virales.EMC maladies infectieuses 2007;8-065-F-10
- (54)** ASSELAH T et MARCELLIN P . hépatite virales. Paris : doin,2008
- (55)** HOOFNAGLE JH Course and Outcome of Hepatitis C Hepatology 2002;36;(5):S21-S29
- (56)** BUFFET C. Hépatite chronique virale C Revue Française des Laboratoires 2003;358:25-30
- (57)** ZARSKI JP, DOFFOEL M, FILOCHE B, MARCELLIN P, SAMUEL D, BEDOSSA B Hépatite C, cirrhose et carcinome hépatocellulaire Gastroentérol clin et biol 2008;32:S117–S120
- (58)** 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.

- (59) 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
- (60) Isabelle Fouchard . Stratégie diagnostique et thérapeutique de l'hépatite chronique virale C Hubert ; réseau Hépatites 49, CHU Angers
- (61) Moradpour D, Blum HE. Virushepatitis. Ther Umsch. 2011;68:175–81
- (62) BUFFET C. Hépatite chronique virale C Revue Française des Laboratoires 2003;358:25-30
- (63) CALES P, PILETTE C, CROQUET V, VUILLEMIN E, OBERTI F Diagnostic de la cirrhose du foie EMC Hépatologie 2000;7-034-B-10
- (64) TRINCHET JC, GANNE-CARRIÉ N Faut-il dépister le carcinome hépatocellulaire ? Gastroenterol Clin Biol 2006;30:880-6
- (65) CALES P, PILETTE C, CROQUET V, VUILLEMIN E, OBERTI F Diagnostic de la cirrhose du foie EMC Hépatologie 2000;7-034-B-10
- (66) TRINCHET JC, GRANDO-LEMAIRE V Diagnostic de cirrhose Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D121-D128
- (67) European Association for the Study of the Liver(EASL). **Recommandations de l'EASL sur le traitement de l'hépatite C 2015.** Journal of Hepatology **2015** vol. 63 |199-236
- (68) Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). **Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C Février 2016.**
- (69) Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, Couzigou P, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011;140:1970-1979, 1979 e1971-1973.

- (70) Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, Chermak F, et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014;60:65-76.
- (71) HALFON P, BOURLIERE M, PENARANDA G, CACOUB P Intérêt et limites des méthodes non invasives de prédiction de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C : une alternative à la biopsie hépatique *Presse Med.* 2007;36:457-66
- (72) NOUSBAUM JB, CADRANEL JF Reste-t-il encore une place pour la ponction biopsie hépatique au cours de l'infection chronique par le virus C ? *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:319-320
- (73) RICHARD E, CHAILLON A Évaluation de l'atteinte hépatique *Actualités pharmaceutiques* 2008;480:14-15
- (74) NOUSBAUM JB, CADRANEL JF, BONNEMAISON G, BOURLIÈRE M, CHICHE L, CHOR H et al. Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie Hépatique *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:848-78
- (75) FABRE M, LAZURE T Anatomopathologie des hépatites virales *EMC Hépatologie* 2002;7-015-B-70
- (76) ZAFRANI E. Aspects histologiques de l'hépatite C. In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004: 159-177
- (77) 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.
- (78) 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

- (79) BIOLIVESCALE Les fibromètres, tests diagnostiques sanguins de fibrose hépatique (virus B ou C, alcool, stéatopathie métabolique). Disponible sur : <http://www.biols.fr/public.php>
- (80) GUECHOT J. Évaluation non invasive de la fibrose hépatique au cours des hépatites chroniques virales C Presse Med. 2006;35:1317-26
- (81) Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, Kutala B, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014;60:823-831.
- (82) Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345-1360.
- (83) Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, Hunt SL, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol* 2015;63:337-345.
- (84) Younossi Z, Stepanova M, Henry L, Younossi I, Weinstein A, Nader F, Hunt S. Reduced work productivity (WP), absenteeism and presenteeism of patients infected with hepatitis C virus (HCV) are independently predicted by physical component of Patients-Reported Outcomes (PROs). *Hepatology* 2015;62 (S1):216A.
- (85) Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology* 2015;61:1798-1808.
- (86) Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009;4:e8209.

- (87) VERMEHREN J., COLUCCI G., GOHL P., HAMDI 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
- (88) MARCELLIN P. Hépatite C : la guérison. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; volume 33, numéro8-9 : 819-829.
- (89) Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010;30:342-355.
- (90) Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
- (91) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
- (92) Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
- (93) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
- (94) Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, *et al.* Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 216-24.
- (95) Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, *et al.* Nucleotide polymerase inhibitor Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 34-44.

- (96) Poordard F, Lawitz E, Kowdley KV, *et al.* Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013 ; 56 : S560.
- (97) Stanislas Pol. **Virus de l'hépatite C 25 ans, la fin de l'histoire ?.** *médecine/sciences* 2013 ; 29 : 998-1003
- (98) Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). **Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C Mars 2017.**
- (99) Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclerc L, *et al.* Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122-1126.
- (100) Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, *et al.* A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-1601.
- (101) European Association for the Study of the Liver(EASL). **Recommandations de l'EASL sur le traitement de l'hépatite C 2016.** *Journal of Hepatology* 2016 .
- (102) Haute autorité de santé (HAS). *Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD).* juin 2014
- (103) 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-20110414-094626465/src/htm_fullText/fr/04_Bourliere.pdf
- (104) 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>

- (105) PAWLOTSKY JM. Quels traitements pour le futur ? Hepato-gastro et oncologie digestive, novembre 2010 ; Vol. 17 supplément 5.
- (106) TARGETT-ADAMS P., J. S. GRAHAM E., MIDDLETON J., PALMER A., M. SHAW S., LAVENDER H., BRAIN P., DUC TRAN T., H. JONES L., WAKENHUT F., STAMMEN B., PRYDE D., PICKFORD C., WESTBY M. Small molecules targeting hepatitis C virus encoded NS5A cause subcellular redistribution of their target : insights into compound modes of action. J Virol July 2011 ; vol. 85 n°13 : 6353-6368.
- (107) QIU D., LEMM JA., O,BOYLE DR., SUN JH., NOWER PT., NGUYEN V., HAMANN LG., SNYDER LB., DEON DH., RUEDIGER E., MEANWELL NA., BELEMA M., GAO M., FRIDELL RA. The effects of NS5A inhibitors on NS5A phosphorylation, polyprotein processing and localization. J Gen Virol November 2011 ; Vol. 92 n°11 : 2502-2511.
- (108) FELD JJ, HOOFNAGLE JH . Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C Nature 2005;436(18):967-72
- (109) GOURNAY J, RICHOU C .Traitement de l'hépatite chronique C : effets secondaires, tolérance et qualité de vie Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B60-B75
- (110) ASSELAH T, BOUDJEMA H, FRANCOZ C, SOBESKY R, VALLA D, BELGHITI J, MARCELLIN P et al. Hépatite C et transplantation hépatique histoire naturelle et traitement ou comment améliorer la prise en charge ? Gastroenterol Clin Biol 2006;30:1281-95
- (111) DURAND F .Hépatite C et transplantation hépatique Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B82-B90185.
- (112) Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. Hepatology 2002;35:680-687
- (113) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. Gastroenterology 2002;122:889-896.

- (114) Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-256.
- (115) Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492-499.
- (116) Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830-836.
- (117) Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345-1360.
- (118) Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
- (119) Pol S, Bourlière M, Lucier S, de Lédighen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, Métivier S, et al. Safety and efficacy of the combination Daclatasvir sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French Observational cohort ANRS CO22. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S258.
- (120) Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, Moore RD, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfectd with HIV/HCV. *JAMA* 2012;308:370-378.
- (121) Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, Tran van Nhieu J, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998;28:27-33.

- (122) Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
- (123) Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, Appelman H, Dimitrova D, Hindes R, Symonds WT. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. *Am J Transplant* 2013;13:1601-1605.
- (124) Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
- (125) Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-1877.
- (126) Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, Sulkowski MS, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-1614.
- (127) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014;21:762-768.
- (128) Welzel T, Nelson D, Morelli G, di Bisceglie AM, Reddy KR, Kuo A, Lim J, et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 and 3: Results of the HCV-TARGET study. *Hepatology* 2015;62 (Suppl 1):727A.
- (129) Kao J, Ahn S, Chien R, Jeong S, Peng C, Lim Y, Yang J, et al. 98% SVR12 in Korean and Taiwanese patients with chronic genotype 2 HCV infection receiving 12 weeks of Sofosbuvir plus ribavirin: results from an international, multicenter phase 3 study. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S638.

- (130) Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-2617.
- (131) Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 2014;60:98-105
- (132) van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-2593.
- (133) Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493–1505.
- (134) Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:320A.
- (135) Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, openlabel, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685–697.
- (136) Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–2628.
- (137) Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108–117.

- (138) Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224–1231.
- (139) Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016;65:524–531.
- (140) Coilly A, Pageaux GP, Houssel-Debry P, Duvoux C, Radenne S, De Ledinghen V, et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAAs? *Hepatology* 2015;62:257A.
- (141) Fernandez-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Fernandez I, Baliellas C, et al. Treatment of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? Analysis of the HEPA-C registry. *J Hepatol* 2016;64: S133.
- (142) Poordad F, Schiff E, Vierling J, Landis C, Fontana R, Yang R, McPhee F. Daclatasvir, Sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: Phase 3 ALLY-1 study. *J Hepatol* 2015;62(Suppl2):S261.
- (143) Foster G, McLauchlan J, Irving W, Cheung M, Hudson B, Verma S, Agarwal K, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks Sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3. *J Hepatol* 2015;62(Suppl2):S190.
- (144) Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown Jr R, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100–107 e101.

- (145) Zuckerman E, Ashkenazi E, Kovalev Y, Weitsman E, Kasper RT, Brown M, et al. The real-world Israeli experience of treating chronic hepatitis C, genotype 1 patients with advanced fibrosis with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir with or without ribavirin: a large multi-center cohort. *J Hepatol* 2016;64:S137.
- (146) Flisiak R, Jaroszewicz J, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Grabinska A, Bolewska B, et al. Predictors of hepatic decompensation during ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin treatment of genotype 1 and 4 HCV infected patients (real-life AMBER study). *J Hepatol* 2016;64:S815.
- (147) Moon C, Jung KS, Kim DY, Baatarkhuu O, Park JY, Kim BK, et al. Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2015;60:573-581.
- (148) Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-337.
- (149) Reddy RK, Everson GT, Flamm SL, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post-transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:200A-201A.
- (150) Mantry PS, Kwo PY, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown RS, et al. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection receiving ABT-450/r/ombitasvir plus dasabuvir plus ribavirin. *Hepatology* 2014;60:298A.
- (151) Brown RS, Reddy KR, O'Leary JG, Kuo A, Morelli G, Stravitz RT, et al. Safety and efficacy of new DAA-based therapy for hepatitis C post-transplant: interval results from the HCV-TARGET longitudinal, observational study. *Hepatology* 2014;60:1269A

- (152) Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebagh M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, et al. High rates of virological response and major clinical improvement during sofosbuvir and daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCV recurrence after liver transplantation: the ANRS CO23 CUPILT study. *Hepatology* 2014;60:207A.
- (153) Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487-1490.
- (154) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-896.
- (155) Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes.
- (156) Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807–816.
- (157) Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, Wu V, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:132-136.
- (158) Bersoff-Matcha S, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones S, Meyer T, Brinker A. Hepatitis B Reactivation Associated with Direct Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C: A Review of Spontaneous Post-Marketing Cases. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):1129A.
- (159) Esposito I, Labarga P, Barreiro P, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Benitez-Gutierrez L, Pena JM, et al. Dual antiviral therapy for HIV and hepatitis C - drug interactions and side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1421-1434.

- (160)** Fontaine H, Lazarus A, Pol S, Pecriaux C, Bagate F, Sultanik P, Boueyre E, et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med* 2015;373:1886-1888.
- (161)** Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, Samuel D, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015;149:1378-1380 e1371.
- (162)** Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, Bregigeon S, et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir. *Chest* 2016;149:e69-73.
- (163)** Savale L, Chaumais MC, Montani D, Jais X, Hezode C, Antonini TM, Coilly A, et al. Direct-Acting Antiviral Medications for Hepatitis C Virus Infection and Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2016;150:256-258.
- (164)** Cardoso H, Vale A, Rodrigues S, Gonçalves R, Albuquerque A, Pereira P, Lopes S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):663A.
- (165)** Ravi S, Kodali S, Simpson H, Alkurdi B, McGuire B, Singal A. Unusually High HCC Rates Among Patients With HCV Cirrhosis After Treatment With Direct Acting Antivirals. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):663A.
- (166)** Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, et al. Hepatocellular carcinoma development in hepatitis C virus patients who achieved sustained viral response by interferon therapy and direct anti-viral agents therapy. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):424A.
- (167)** Chokkalingam A, Singer A, Osinusi A, Brainard D, Telep L. Risk of incident liver cancer following HCV treatment with sofosbuvir-containing regimens. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):365A.

- (168) Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, Goncalves R, Albuquerque A, Pereira P, Lopes S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:1070-1071.
- (169) Yang JD, Aql BA, Pungpapong S, Gores GJ, Roberts LR, Leise MD. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65:859-860.
- (170) Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with directacting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-733.
- (171) Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Diaz A, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719-726.
- (172) Carrat F, Nahon P, Duclos-Vallee JC, Pageaux GP, Fontaine H, Pol S, carcinoma Acsgoh. Reply to "A strong message is needed to address the issue of HCC recurrence after DAA therapy". *J Hepatol* 2016;65:1269-1270.
- (173) Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017;89:476-483.
- (174) Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741-747.

- (175) Romano A, Capra F, Piovesan S, Chemello L, Cavalletto L, Anastassopoulos G, Vincenzi V, et al. Incidence and pattern of “de novo” hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with oral DAAs. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):10A.
- (176) Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Jr., Ratziu V, Ding X, Wang J, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;61:41-45.
- (177) Afdhal N, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm S, Guest L, Kowdley K, et al. No effect of proton pump inhibitors (PPI) use on SVR with ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF): real world data from 2034 genotype 1 patients in the trio network. *J Hepatol* 2016;64(Suppl2):S222.
- (178) Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrilles-Blanc V, Niang B, Pageaux GP, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:781-785.
- (179) Ibtissam KHOUDRI. Lutte contre les hépatites virales au Maroc progrès, défis et perspectives. 40ème congrès de la SMMAD .Tanger 8-10 décembre 2016.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد.

الأدوية الجديدة للالتهاب الكبدي الفيروسي س المزمن أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيد : تلاموس بلال

المزاد في 26 يناير 1991 بتطوان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الالتهاب الكبدي المزمن س ؛ المضادات الفيروسية المباشرة؛ الاستجابة الدوائية
المستدامة ؛ السلامة الدوائية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: منصف رابحي

أستاذ في الطب الباطني

مشرف

السيد: عزيز أوراغ

أستاذ في طب الجهاز الهضمي

السيدة: فدوى رويبة

أستاذة في طب الجهاز الهضمي

أعضاء

السيد: حسن الصديق

أستاذ في طب الجهاز الهضمي

السيدة: إكرام الرابع

أستاذة في طب الجهاز الهضمي