

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	13
INTRODUCTION	14
PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR L'HEPATITE VIRALE C	17
I. Le virus de l'hépatite C	18
1. Définitions	18
2. Structure	19
3. Sensibilité	20
4. Le Génome	20
4.1. Site interne d'entrée du ribosome : la région 5'	21
4.2. Région codant les protéines virales	21
4.3. Région 3' non codante	22
5. Les protéines virales	22
5.1. Structurales	23
▪ Protéine de capsid	23
▪ Protéines d'enveloppe	24
5.2. Non structurales	25
▪ NS2	25
▪ NS3	25
▪ NS4A	26
▪ NS4B	26
▪ NS5A	27
▪ NS5B	27
▪ La protéine p7	27
▪ La protéine F	27
6. Cycle cellulaire du virus de l'hépatite C	28
6.1. Etapes précoces du cycle cellulaire	28

6.2. Production des protéines virales	29
6.3. Réplication	30
6.4. Assemblage et excrétion des virions	31
7. Variabilité génétique	32
7.1. Diversification des génotypes du VHC	33
7.2. Distribution en quasi espèce	34
7.3. Répartition géographique du génotype	35
7.4. Implications pratiques du génotype.....	37
8. Typage du génome viral	37
8.1. Typage sérologique	37
8.2. Typage moléculaire	38
II. L'HEPATITE VIRALE C.....	39
1. Epidémiologie de l'hépatite C	39
1.1. Prévalence et incidence de l'hépatite C	39
▪ Au niveau mondial.....	39
▪ La situation au Maroc.....	42
1.2. Les facteurs de risque de transmission de l'infection par le VHC	45
1.2.1. L'usage de drogue intraveineuse	45
1.2.2. Usage de drogues par voie nasale	45
1.2.3. La transfusion de produits sanguins	45
1.2.4. Exposition au cours de soins médicaux, dentaires et personnels	46
1.2.5. Exposition professionnelle au Sang	46
1.2.6. La contamination nosocomiale	47
1.2.7. La transmission entre partenaires sexuels	48
1.2.8. La transmission verticale (mère-enfant)	48
1.2.9. La transmission entre sujets vivant sous le même toit	49
1.2.10. Modes de transmission non identifiés	49
1.2.11. Autres contextes à risque	49

1.2.12. Co-infection VIH-VHC	50
1.3. Prévention	50
2. L'hépatite C : Histoire naturelle	51
2.1. Hépatite aiguë	52
2.2. Hépatite chronique	53
2.2.1. L'hépatite chronique avec transaminases normales	53
2.2.2. L'hépatite chronique minime	54
2.2.3. L'hépatite chronique modérée ou sévère	54
2.3. Cirrhose	55
2.4. Carcinome hépatocellulaire	57
2.5. Manifestations extra hépatiques.....	57
3. Diagnostic et bilan de l'infection virale	60
3.1. Enquête Clinique.....	60
3.2. Diagnostic biologique	61
3.2.1. Bilan hépatique	61
3.2.2. Les marqueurs du VHC.....	62
3.2.2.1. Les tests sanguins indirects	62
3.2.2.2. les tests sanguins directs	62
3.2.3. Interprétation des résultats	64
3.3. Bilan morphologique	66
3.3.1. Echographie abdominale	66
3.3.2. Fibroscopie œsogastroduodénale	67
3.4. Evaluation pré thérapeutique	67
3.4.1. Recherche d'autres causes de la maladie du foie.....	68
3.4.2. Évaluation de la gravité de la maladie du foie	68
3.4.2.1. Evaluation de la fibrose hépatique	68
❖ Les tests invasifs : ponction biopsie du foie.....	69
❖ Les tests non invasifs	69

i. Le Fibrotest	69
ii. L'Actitest	71
iii. Le Fibromètre	72
iv. Le Fibroscan	73
3.4.2.2. Facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique	74
3.4.3. Etat de santé du patient	74
3.4.4. Evaluation virologique	75
3.4.4.1. Charge virale.....	75
3.4.4.2. Typage du génome viral	76
3.4.5. Les autres examens	77
III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS PAR VHC	79
1. Historique du traitement	79
2. Objectif du traitement.....	82
2.1. Inhibition de la réplication virale et éradication du virus de l'hépatite C	
2.2. Régression de la fibrose et de la cirrhose	82
2.3. Diminution des complications, du CHC (= carcinome hépatocellulaire) et de la mortalité	83
3. Définition de la réponse au traitement	83
4. Traitement de l'hépatite C aiguë	84
5. Traitement de l'hépatite C chronique	86
5.1. Indications du traitement de l'hépatite C chronique	86
5.2. Classes médicamenteuses disponibles	87
5.2.1. Interféron alpha pégylé (PegIFN α)	87
5.2.2. Ribavirine.....	89
5.2.3. Les antiviraux d'action directe (AAD) : une révolution thérapeutique.....	91
a. Les inhibiteurs de protéase NS3/NS4A	93
b. Les inhibiteurs de la protéine NS5A	96

<i>c. Les inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B</i>	98
5.3. Les stratégies thérapeutiques	102
5.3.1. Stratégies pangénotypiques	102
5.3.2. Stratégies non pangénotypiques	102
6. Suivi	103
6.1. Suivi pendant le traitement	103
6.2. Suivi virologique après traitement	103
6.3. Suivi de la maladie hépatique après traitement	105
7. Echec du traitement	105
7.1. Bilan initial.....	105
7.2. Traitement de recours après échec par antiviraux de première génération	
7.3. Traitement de recours après traitement par agents antiviraux contenant un inhibiteur de NS5A de deuxième génération	108
8. Cas particuliers	108
8.1. Cirrhose décompensée et transplantation hépatique	108
8.1.1. Cirrhose décompensée	108
8.1.2. Transplantation hépatique	109
8.2. Traitement des patients co-infectés VIH.....	110
8.3. Traitement des patients co-infectés VHB.....	111
8.4. Traitement des patients avec insuffisance rénale	111
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE	113
I. Objectifs De L'étude	114
1. Objectif principal	114
2. Objectifs spécifiques	114
II. Matériels et études	114
1. Cadre d'étude	114
2. Type et période d'étude	114

3. Population d'étude	115
4. Recueil de données	116
5. Analyse statistique	120
III. Résultats	121
1. Profil épidémiologique	122
1.1. L'âge	122
1.2. Le sexe	122
1.3. Les antécédents	123
2. Caractéristiques d'HVC	124
2.1. Facteurs de risque de contamination par HVC	124
2.2. Circonstances de découverte	126
2.3. Le profil biologique	127
2.4. Le profil virologique	128
2.4.1. La charge virale	128
2.4.2. Virus associé	129
2.4.3. Le génotype	129
2.5. Le profil histologique	130
3. Aspects thérapeutiques	133
3.1. Statut thérapeutique antérieur des patients	133
3.2. Réponse thérapeutique	133
3.2.1. La réponse virologique à S4, S12, S24 et RVS	133
3.2.2. La réponse virologique selon le génotype	133
3.2.3. La réponse virologique selon le génotype et la présence ou non de la cirrhose	138
3.2.4. Réponse virologique chez les populations particulières	141
3.3. Tolérance au traitement	142
IV. Discussion	143

1. Aspects épidémiologiques	144
1.1. L'Age et le sexe	144
1.2. Les facteurs de risque de transmission de VHC.....	144
2. Aspects cliniques	147
2.1. Circonstances de découverte	147
2.2. Signes cliniques	148
3. Aspects paracliniques	148
3.1. La cytolysé.....	148
3.2. Le profil virologique.....	149
3.2.1. La charge virale	149
3.2.2. Le génotype	149
3.2.3. Virus associé	149
3.3. Le profil histologique	152
4. Aspects thérapeutiques	153
4.1. Réponse au traitement	154
4.1.1. Traitement des patients génotype 1	154
i. Traitement des patients naïfs de traitement	154
ii. Patients en échec d'un traitement par interféron pégylé et ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1 ^{ère} génération (Telaprevir ou Boceprevir) de génotype 1	155
4.1.2. Traitement des patients génotype 2	156
4.2. Tolérance au traitement	158
CONCLUSION	159
RESUMES	162
BIBLIOGRAPHIE	168

LISTE DES ABREVIATIONS

AAD	: Antiviraux à action directe
AC	: Anticorps
ACFA	: Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
AFF	: Association française d'étude de foie
AFP	: Alfa foetoprotéine
ALAT	: Alanines aminotransférases
AMM	: Autorisation de mise sur marché
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: Acide ribonucléique messager
ASAT	: Aspartates aminotransférases
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
CHC	: Carcinome hépato-cellulaire
DFGe	: Débit de filtration glomérulaire estimé
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FOGD	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
G1	: Génotype 1
G2	: Génotype 2
HTA	: Hypertension artérielle
http	: Hypertension portale
IL	: Interleukine
INF	: Interféron
INF-Peg	: Interféron pégylé

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
RIBA	: Recombinant immunoblot assay
RV	: Réponse virologique
RVS	: Réponse virologique soutenue
S12	: 12 ^{ème} semaine
S24	: 24 ^{ème} semaine
S4	: 4 ^{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: représentation schématique de la particule du VHC

Figure 2 : Représentation schématique de la structure du génome du virus de l'hépatite C.

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

Figure 4 : Cycle de vie du virus de l'hépatite C

Figure 5 : Représentation d'un arbre phylogénétique des génotypes, sous types et isolats du VHC, région NS5

Figure 6 : prévalence des génotypes du HVC au Maghreb

Figure 7: Décès dus aux hépatites virales, par virus et type de séquelles

Figure 8 :

- A : Caractérisation globale de l'anti-HCV par groupe d'âge
- B : Caractérisation globale des anti-HCV par sexe, M, homme, F, femme.

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

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

Figure 11 : Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par VHC :
A) infection aiguë C ; B) infection chronique C

Figure 12 : score de METAVIR

Figure 13 : équivalence de fibrose en stade de Métavir généré par FibroMètre.

Figure 14 : Les cibles potentielles des agents antiviraux directs

Figure 15 : répartition des patients selon la tranche d'âge

Figure 16 : répartition des patients selon le sexe

Figure 17 : Répartition selon la présence ou l'absence de FDR

Figure 18 : répartition des malades selon les circonstances de découverte de la sérologie VHC

Figure 19 : répartition des cas selon la cytolyse

Figure 20 : répartition des malades selon la charge virale

Figure 21 : Répartition des génotypes viraux dans la population étudiée

Figure 22 : Répartition des malades selon le degré de fibrose

Figure 23 : Répartition des malades selon le degré de l'activité nécrotico-inflammatoire

Figure 24 : Répartition des patients selon le génotype et présence ou non de cirrhose

Figure 25 : Répartition des cas selon le statut thérapeutique

Figure 26 : réponse virologique selon le génotype 1 et 2

Figure 27 : Réponse virologique chez les patients de génotype 1 avec et sans cirrhose

Figure 28 : Réponse virologique chez les patients de génotype 2 avec et sans cirrhose

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : la prévalence globale des génotypes du VHC

Tableau 2 : Prévalence de l'infection par le VHC (ARN positif) dans la population générale, par région de l'OMS

Tableau 3 : Incidence de l'infection par le VHC dans la population générale, par Région de l'OMS

Tableau 4 : Prévalence des Ac anti -VHC chez la population générale marocaine

Tableau 5 : Manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C, avec leur prévalence au sein d'une population infectés

Tableau 6 : correspondance entre la valeur du score Fibrotest et le stade de Fibrose

Tableau 7 : correspondance entre la valeur de l'ACTITEST et l'activité nécrotico-inflammatoire

Tableau 8 : Facteurs associés à la progression de la fibrose hépatique

Tableau 9 : médicaments de l'hépatite C

Tableau 10 : présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C

Tableau 11 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux, chirurgicaux et toxique

Tableau 12 : répartition des patients selon les facteurs de risque de contamination

Tableau 13 : répartition des cas selon la cytolysé

Tableau 14 : Réponse virologique selon les comorbidités

Tableau 15 : les effets indésirables chez les patients traités par AAD

Tableau 16 : étude comparative par rapport au typage génotypique dans certains pays du Maghreb.

INTRODUCTION

L'infection par le VHC touche environ 180 millions de personnes dans le monde. C'est l'une des principales causes d'hépatite chronique, de cirrhose et de cancer du foie et l'une des principales indications de transplantation hépatique dans le monde.

Le virus de l'hépatite C a été identifié en 1989 aux USA par l'équipe de Michael Houghton, il se classe au sein de la famille des Flaviviridae. [1]

Le VHC est transmis essentiellement par voie parentérale, principalement via la transfusion de produits sanguins avant 1990, et l'utilisation de drogues par voie intraveineuse.

Elle est reconnue comme l'agent responsable de la majorité des hépatites posttransfusionnelles [2].

Le dépistage systématique des anticorps anti-VHC sur tous les dons de sang est devenu obligatoire au Maroc à partir de 1995 (décret n° 2-9420 du 16 novembre 1995/santé publique).

Le virus C présente une grande hétérogénéité génétique. Il peut être classé en 6 génotypes majeurs, eux-mêmes subdivisés en plus de 70 de sous types. La connaissance de cette variabilité est importante sur le plan épidémiologique et thérapeutique.

Leur distribution varie selon les régions du monde, le génotype 1 étant le plus fréquemment rencontré dans nos régions, suivi par les génotypes 2. Le génotype 4 est le génotype le plus rencontré en Afrique Centrale et au Moyen Orient. Les génotypes 5 et 6 sont plus marginaux et prédominent en Afrique du Sud pour le premier, en Asie du Sud Est pour le second [3].

Les traitements ont été considérablement développés depuis ces dernières années, le taux de réponse virologique est passé de moins de 20% au moment de la découverte, à 47% sous bithérapie interféron/ribavirine et à 61% sous bithérapie pégylée 20 ans plus tard. Depuis quelques années, la mise sur le marché d'antiviraux

à action directe (AAD) apparaît comme une révolution dans le traitement de l'hépatite C : la réponse virologique soutenue (RVS) peut dépasser 90%.

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 "[4].

L'objectif de ce travail a été de réaliser une étude rétrospective sur les différents cas d'hépatite chronique virale C dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire MOULAY ISMAIL de Meknès sur une période de 4 ans entre janvier 2016 et janvier 2020, nous analysons les aspects épidémiologiques et thérapeutiques de l'hépatite virale C notamment les facteurs de risque, le pourcentage de rémission, de complications, d'effets indésirables sous traitement, de résistance au traitement, d'échec thérapeutique, et de rechute.

Dans un premier temps, une partie théorique, nous ferons le point sur les connaissances actuelles concernant l'infection et le virus responsable: virus de l'hépatite C, physiopathologie de l'infection virale, stratégies thérapeutiques disponibles. Puis, la méthodologie de l'étude et les résultats seront présentés, suivis d'une discussion sur l'apport de ces données pour les soignants en pratique clinique et pour les patients en termes d'optimisation et de personnalisation de leur prise en charge.

PREMIERE PARTIE :

RAPPELS SUR L'HEPATITE VIRALE C

I. Le virus de l'hépatite C

1. Définitions

En 1970 après l'introduction en routine des tests diagnostiques pour les hépatites A et B, il a été mis en évidence qu'un certain nombre de patients ne présentaient malgré les signes cliniques aucun marqueur d'infection par ces deux virus. [5]

A la suite de cette découverte en 1975, FEINSTONE a avancé l'hypothèse d'une hépatite « non A, non B ».

En 1989, grâce à une collaboration entre Houghton et D.BRADLEY, un clone a été identifié par technique de clonage moléculaire. Ce dernier ayant les caractéristiques d'un nouveau génome viral correspondant au virus de l'hépatite C. [5]

Le virus de l'hépatite C est retrouvé dans le sang d'une personne infectée, il peut demeurer environ 5 à 7 semaines à l'air libre. C'est une maladie à déclaration obligatoire. Il existe 6 génotypes d'hépatites C ainsi qu'un grand nombre de sous type.

En mars 1990, le dépistage systématique des anticorps anti VHC sur les dons du sang est rendu obligatoire. Cette mesure va diminuer considérablement le risque d'hépatite post-transfusionnelle qui était estimé à environ 10%.

Classification

Le virus de l'hépatite C est classé dans la famille des flaviviridae. Cette famille est constituée de 3 genres :

- Flavivirus : virus de la fièvre jaune, de l'encéphalite à tique et japonaise, du virus de la dengue...
- Pestivirus : fièvre porcine, diarrhée virale bovine...
- Hepacivirus : VHC

2. Structure

Le VHC est un virus composé d'un génome à ARN monocaténaire de polarité positive de 9.6kb qui code pour une polyprotéine de 3010 acides aminés. Le génome est contenu dans une capsidie icosaédrique qui est elle-même entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire. Des glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 sont ancrées au niveau de l'enveloppe virale. Ce petit virus enveloppé a un diamètre de 55–65nm, sa densité est variable ; on explique cette variabilité par l'association du virus avec des lipoprotéines de densité différente.

La circulation du VHC pourrait se faire sous forme de nucléocapsides non enveloppées, leurs rôles restent encore inconnus.

Le nombre de particules du VHC est faible ce qui rend leur visualisation directe difficile par microscopie électronique. [6]

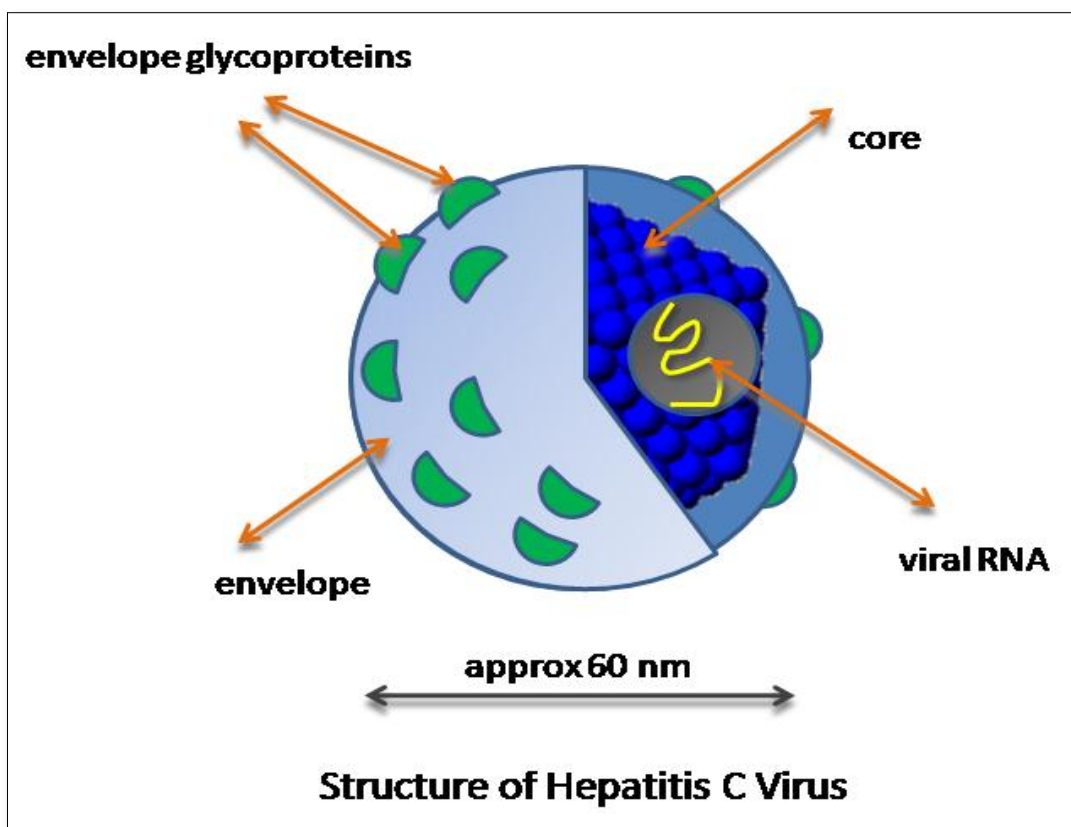


Figure 1 : Représentation schématique de la particule du VHC [8]

3. Sensibilité

Le VHC étant un virus enveloppé il est sensible aux solvants organiques et aux différents détergents. Le virus est également sensible à la chaleur pourtant un traitement du sang à 60° pendant dix heures ne permet pas d'éliminer toutes les particules virales. [6]

4. Le Génome

Le génome du VHC est constitué d'un ARN simple brin de polarité positive, le cadre de lecture ouvert est unique et composé d'environ 9100 nucléotides. Il code pour une polyprotéine précurseur unique d'environ 3010 acides aminés qui sera ensuite scindée par les protéases virales en une dizaine de protéines virales structurales de capsid (protéine C), d'enveloppe (E1, E2) ainsi qu'une petite protéine associée aux membranes la p7 et en protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS5A et NS5B).

Le génome est scindé en 4 régions distinctes : la région 5' non codante, la région structurale, la région non structurale et une courte région 3' non codante impliquée dans l'initiation de la réplication virale. [7]

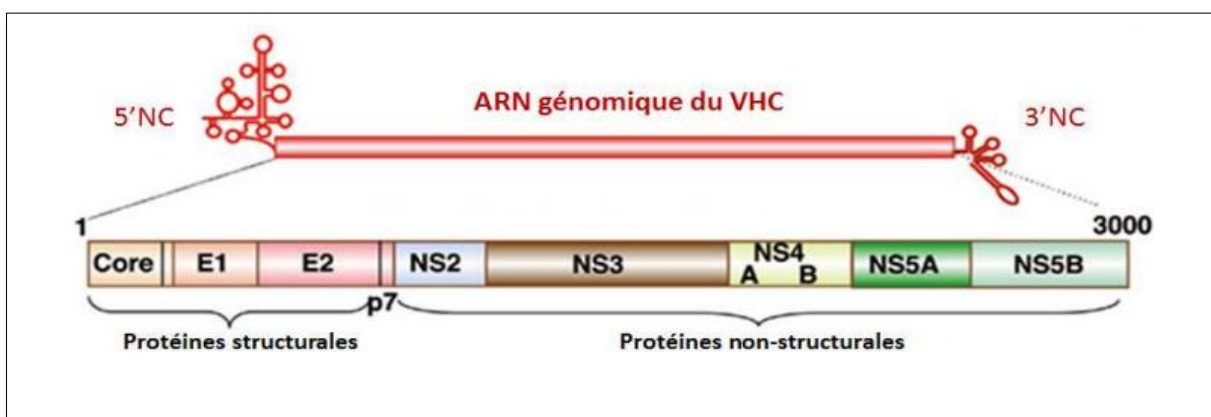


Figure 2 : Représentation schématique de la structure du génome du virus de l'hépatite C. [9]

4.1 Site interne d'entrée du ribosome : la région 5'

L'extrémité 5' non codante a une séquence de 342 nucléotides dépourvu de coiffe méthylée, elle reste très conservée au sein des différents génotypes. Elle a un rôle dans la régulation des fonctions virales et est impliquée dans le processus d'initiation de la traduction. Cette région a la capacité de lier les ribosomes en région 5' terminale [7]. Le site d'entrée du ribosome est une structure complexe composée de 8 boucles en épingle à cheveux qui lie les facteurs de l'hôte. [6] Ce site interne d'entrée du ribosome appelé IRES forme un complexe avec la petite sous unité ribosomale 40S et les facteurs de traductions essentiels à la production des protéines virales. L'IRES recouvre la région NC 5' ainsi qu'une petite partie de la région codant la protéine C (région structurale), ce dernier est indispensable à la transcription coiffe dépendante de l'ARN viral. [6]

Un micro ARN (miR-122) exprimé dans les hépatocytes permettrait de faciliter en culture cellulaire la réplication de l'ARN du VHC en interagissant avec la région 5'NTR. [10]

4.2. Région codant les protéines virales

La région 5' non codante est suivie par le cadre de lecture ouvert, ce dernier débute par le codon AUG initiateur de la traduction.

Cette région code les protéines structurales, elle comporte 3 gènes distincts, ce grand cadre de lecture ouvert (ORF) se situe à la suite de la région 5'NC. [6] Sa traduction conduit à la synthèse d'une polyprotéine qui sera ensuite clivée sous l'action des protéases cellulaires et virales. Ce clivage va donner naissance aux protéines virales structurales (E1, E2, Protéine C) et non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B), p7 et la protéine F. La plupart de ces protéines ont un rôle dans la persistance virale et la pathogénèse ainsi que dans la réplication et l'assemblage du virus, elles sont dites multifonctionnelles.

Le gène C code pour la protéine de capsid ou protéine core.

Les gènes d'enveloppe E1 et E2 codent pour les glycoprotéines transmembranaires de l'enveloppe virale.

4.3. Région 3' non codante

Cette région est située à la suite du codon stop du cadre de lecture ouvert.

Elle comporte trois régions successives. Une première région variable non traduite d'environ 30 nucléotides. La deuxième région est un enchainement de U/C de longueur variable, enfin la dernière région 3' terminale est très conservée elle comporte 98 nucléotides repliés en trois tiges boucles successives. [11]

Cette région est impliquée dans l'initiation de la synthèse du brin d'ARN négatif au cours de la réplication, elle fixe également une protéine impliquée dans l'initiation de la traduction. [11] [12]

5. Les protéines virales

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

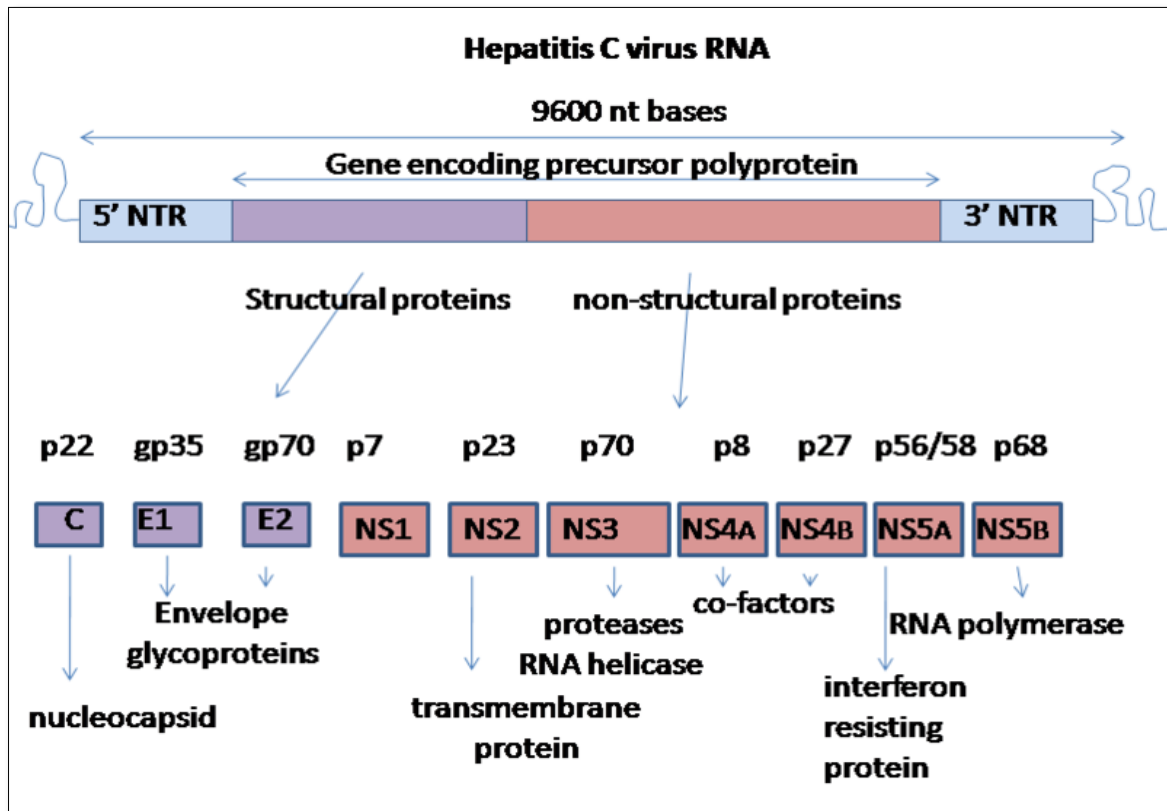


Figure 3 : Organisation génomique et protéique du virus de l'hépatite C. [8]

5.1. Structurales

▪ Protéine de capsid

La protéine de capsid ou protéine C ou protéine core est une phosphoprotéine basique de 21 kDa mais il existe un précurseur de 23 kDa. Elle prend naissance à partir de la polyprotéine virale grâce au clivage des protéases cellulaires au niveau de l'acide aminé 191. Sa fonction principale est de former la nucléocapside virale après assemblage du virion. [13]

Elle est retrouvée dans un grand nombre de systèmes bactériens et eucaryotes, c'est une petite protéine basique composée de 191 acides aminés sous sa forme immature et 179 sous sa forme mature. [14]

La forme immature interagit avec la forme mature au niveau du cytoplasme et ainsi régule sa localisation au niveau cellulaire.

Elle est composée de régions hydrophobes, notamment la région allant de l'acide aminé 174 à 191. [6] Cette dernière est associée à des gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme cellulaire, ce qui induit une accumulation lipidique intracellulaire. [15] Cette accumulation a un rôle probable dans l'induction de la stéatose hépatocytaire, il est également probable qu'elle ait un rôle de signal dans la localisation nucléaire. La protéine C mature ou immature est phosphorylée par la protéine kinase A ou la protéine kinase C au niveau des sérines. Les sérines 99 et 116 représentent les sites de phosphorylation majeurs de la protéine de capsid, ces sites jouent un rôle dans la localisation du noyau. [16]

Cette protéine appelée aussi protéine core a la faculté d'activer l'apoptose en se fixant au récepteur de la lymphotoxine. [17]

Une stéatose hépatique a également été observée chez le chimpanzé suite à la liaison de cette protéine avec l'apolipoprotéine A2.

De plus, cette protéine joue un rôle dans l'assemblage des virions et la libération du virus et également lors de l'entrée dans la cellule pour le désassemblage des particules virales. [18]

▪ Protéines d'enveloppe

Les glycoprotéines d'enveloppe E1 (= gp31) et E2 (=gp70) caractérisées par un poids moléculaire de 31kDa et 70kDa, sont très hautement glycosylées. [7]

Ces protéines résultent du clivage de la polyprotéine par des signal-peptidases retrouvées en position 383 et 746, ces glycoprotéines transmembranaires sont composées de régions hypervariables.

Trois régions hypervariables sont retrouvées dans la séquence E2, HVR1, HVR2 et HVR3. La région HVR1 a un rôle dans l'attachement du virus à la cellule, elle est très conservée et est reconnue en tant que cible par le système immunitaire. [5]

E1 et E2 participent à l'entrée du VHC dans la cellule, elles se fixent aux récepteurs cellulaires et entraînent la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes cellulaires de l'hôte. [19]

Les protéines d'enveloppe interagissent avec le récepteur du virus de l'hépatite C, la protéine CD81 ayant été identifiée comme étant le récepteur du virus interagit avec la glycoprotéine E2. [7].

L'entrée du virus dans l'hépatocyte est due en partie à l'interaction de la protéine E2 avec la boucle extracellulaire du CD81.

Elles participent également à la régulation virale en se fixant à d'autres protéines virales.

5.2. Non structurales

▪ NS2

Cette protéine transmembranaire de 23kDa est retrouvée au niveau du réticulum endoplasmique. Il semblerait qu'elle soit impliquée dans la phosphorylation de NS5A.

La protéine NS2 couplée avec le domaine N-terminal de NS3 forme une métalloprotéinase Zn dépendante composée de résidus Cys et His au niveau du site actif. [5] C'est cette métalloprotéase qui est responsable du clivage entre NS2/NS3.

▪ NS3

C'est une protéine de 70kDa composée de deux domaines, une protéase N-terminale et une alpha-hélicase de type 2 C terminale. [11]

Le premier domaine possède une activité sérine protéase et le deuxième domaine possède une activité NTPase et hélicase dépendante de l'ARN.

L'activité sérine protéase n'est possible que si NS3 se lie avec son cofacteur NS4A, on a alors clivage en cis de la jonction NS3/NS4A et en trans des jonctions NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B. [12]

Le deuxième domaine est essentiel pour la traduction et la réplication du génome viral.

L'hydrolyse des nucléosides triphosphates fournit l'énergie nécessaire à l'hélicase pour séparer les doubles brins de l'ARN, c'est grâce à cette séparation que le génome devient accessible aux enzymes virales et cellulaires.

NS3 serait également impliqué dans la formation des particules virales intracellulaires.

L'hélicase a un rôle de régulation de la transduction du signal, elle influence également la survie et la prolifération de la cellule hôte.

Par conséquent, NS3 est la cible de nombreux antiviraux en lien avec ses nombreuses interactions hôte-pathogène.

- **NS4A**

C'est une protéine transmembranaire de poids moléculaire de 8kDa, localisée sur la polyprotéine entre les acides aminés 1658 et 1711.

Sa seule fonction connue actuellement est son rôle de cofacteur pour la protéine NS3.

- **NS4B**

La protéine NS4B est une protéine hydrophobe de 260 acides aminés son poids moléculaire est de 27kDa.

C'est une protéine transmembranaire intégrale localisée dans la paroi du réticulum endoplasmique et orientée vers le cytoplasme. [12]

La fonction de cette protéine est mal connue il semblerait qu'elle participe à la formation de complexes membranaires supportant la réplication virale appelés « complexes de réplication ».

Il semblerait que cette protéine interagisse en inhibant la synthèse de certaines protéines de l'hôte et en collaborant avec des oncogènes dans la transformation cellulaire. [20]

- **NS5A**

C'est une protéine modérément hydrophile de 56–58kDa, sa phosphorylation est variable. La phosphorylation survient après le clivage protéolytique de NS5A par la sérine protéase NS3/NS4A. Elle est associée à une sérine/thréonine kinase cellulaire.

La NS5A code pour une région déterminant la sensibilité à l'interféron présent dans les souches sauvages VHC des génotypes 1b ou 2.

- **NS5B**

C'est une protéine de 68kDa phosphorylée et localisée à proximité des membranes péri nucléaires, elle est associée à diverses protéines non structurales. Elle contient des motifs caractéristiques des ARN polymérases dépendantes de l'ARN. [12]

- **La protéine p7**

Cette petite protéine de 7kDa hydrophobe est retrouvée au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique.

Elle est localisée entre E2 et la protéine NS2, les clivages entre p7 et E2 et entre NS2 et p7 sont catalysés par une signalase cellulaire.

La fonction de cette petite protéine est encore mal connue. Il semblerait qu'après polymérisation elle forme un canal ionique, elle joue par conséquent un rôle sur la libération des virions ainsi que sur l'assemblage des particules virales. [7]

- **La protéine F**

La protéine F a une masse moléculaire de 17 kDa, sa durée de vie est très courte d'environ 10min. [20] La protéine F pour « frameshift » est aussi appelée ARFP pour « alternative reading frame protéine ». Sa localisation et sa fonction restent encore peu connues mais elle ne semble pas essentielle à la réplication virale. Des anticorps et des lymphocytes T spécifiques de la protéine F ont été retrouvés dans le sang de patients infectés par le VHC suggérant qu'elle est exprimée pendant l'infection. [12]

6. Cycle cellulaire du virus de l'hépatite C

6.1. Etapes précoces du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est cytoplasmique et concerne essentiellement les hépatocytes.

Les étapes précoces du cycle cellulaire mettent en jeu les protéines de surface du virus et les molécules de surface cellulaires impliquées dans le complexe du récepteur.

Les glycoprotéines E1 et E2 situées à la surface cellulaire jouent un rôle important dans l'entrée virale et dans la fusion qui permet de libérer le génome dans le cytoplasme cellulaire.

La région HVR1 hypervariable située à l'extrémité N-terminale de la glycoprotéine d'enveloppe E2 est une des cibles principales de la réponse neutralisante anti VHC. [11]

La fixation de la particule virale à sa cible est initiée par l'interaction d'E2 avec une ou plusieurs molécules de surface cellulaire, E2 a par conséquent un rôle crucial dans cette étape du cycle cellulaire.

Le processus de fusion qui suit la pénétration du virus dans le cytoplasme cellulaire pourrait faire intervenir E1 et E2.

Les glycosaminoglycanes que l'on retrouve de façon ubiquitaire à la surface cellulaire servent de site initial d'attachement du virus avant que ce dernier transfère vers des molécules de surface de plus grande affinité.

Plusieurs molécules qui semblent jouer un rôle dans le complexe récepteur :

- Le récepteur des asialoglycoprotéines
- La tétraspanine CD81 qui a un rôle de corécepteur d'entrée
- Le scavenger receptor B de type I (SR-B1) ligand naturel des HDL

- Claudin-1, molécule impliquée dans les jonctions serrées intercellulaires et exprimée au niveau du foie, interviendrait en fin de processus, à l'entrée du virus dans la cellule.
- Le récepteur des LPL

Il doit probablement exister d'autres facteurs d'entrée du VHC spécifiques des hépatocytes non connus à ce jour ce qui expliquerait l'absence d'infection d'autres cellules de l'organisme comportant les molécules SR-B1 et CD81.

Une fois l'endocytose du virus effectuée, le nucléocapside va être libérée dans le cytoplasme.

Les brins d'ARN de polarité positive seront alors libérés par décapsidation afin de permettre la synthèse des protéines virales et la production de nouveaux ARN génomiques. [11]

6.2. Production des protéines virales

La synthèse des protéines virales commence par la traduction du cadre de lecture ouvert qui donne naissance à une unique polyprotéine précurseur.

L'entrée du ribosome a lieu en amont du codon initiateur.

L'IRES (=Internal Ribosome Entry Site) via ces domaines II et III va permettre le positionnement de la sous unité 40S du ribosome.

Les facteurs indispensables au bon fonctionnement de l'IRES sont :

La sous unité 60S du ribosome, les protéines ribosomiques S9 et S5, le facteur eIF2 (=Eucaryotic Initiation Factor2) et le GTP. [12]

Différentes protéines capables d'interagir avec l'IRES pourraient jouer un rôle dans l'initiation de la traduction, c'est le cas de la polypyrimidine tract-binding protein (PTB) ou de l'auto-antigène La et de la protéine hnRNP L.

L'ARN va ensuite se positionner dans le sillon du ribosome ce qui permet par la suite l'assemblage du ribosome 80S fonctionnel qui commence la traduction de la polyprotéine.

La région 3' non codante joue un rôle régulateur dans la traduction du cadre de lecture ouvert.

La polyprotéine va ensuite être clivée par des protéases dont deux virales et une cellulaire, ce qui donnera naissance aux protéines fonctionnelles.

C'est le signal peptidase située dans la lumière du réticulum endoplasmique qui va être responsable du clivage des protéines structurales. Leur extrémité C terminale hydrophobe permet leur association aux membranes du réticulum endoplasmique et leur clivage.

La protéine de capsid résulte d'un clivage entre la protéine C et son extrémité C-terminale par un signal peptidase non identifié. [12]

E1 et E2 restent associées aux membranes et sont clivées dans la lumière du réticulum endoplasmique.

La protéine p7 résulte du clivage d'E2 à son extrémité C-terminale.

Les protéines non structurales vont être clivées par deux protéases virales.

Depuis peu de temps les scientifiques ont suggéré l'existence de protéines virales supplémentaires synthétisées par le biais d'un glissement frameshift ribosomique au cours de la traduction. [10]

6.3. Réplication

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN (NS5B) va venir s'assembler avec les protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) ainsi qu'avec des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication. [21]

L'ARN polymérase va se servir du génome pour synthétiser un brin d'ARN négatif, ce dernier sert de matrice pour la synthèse des brins d'ARN positifs qui seront par la suite encapsidés et enveloppés afin de devenir les nouveaux génomes des particules virales néoformées.

6.4. Assemblage et excrétion des virions

Les étapes tardives du cycle viral sont mal connues, ceci est dû à l'absence de système de culture cellulaire productive.

La formation des particules virales est initiée par l'interaction de la protéine de capside avec l'ARN génomique qui aboutit à la formation de nucléocapsides.

L'assemblage a lieu au sein du réticulum endoplasmique.

Les mécanismes d'excrétions sont encore peu connus, les particules virales pourraient être excrétées par exocytose.

L'interaction de nucléocapsides formées avec le métabolisme cellulaire des lipides pourrait intervenir dans la maturation des virions et expliquer la présence de particules virales associées aux lipoprotéines dans le sang circulant qui constituent la majeure partie de la fraction infectieuse. [11]

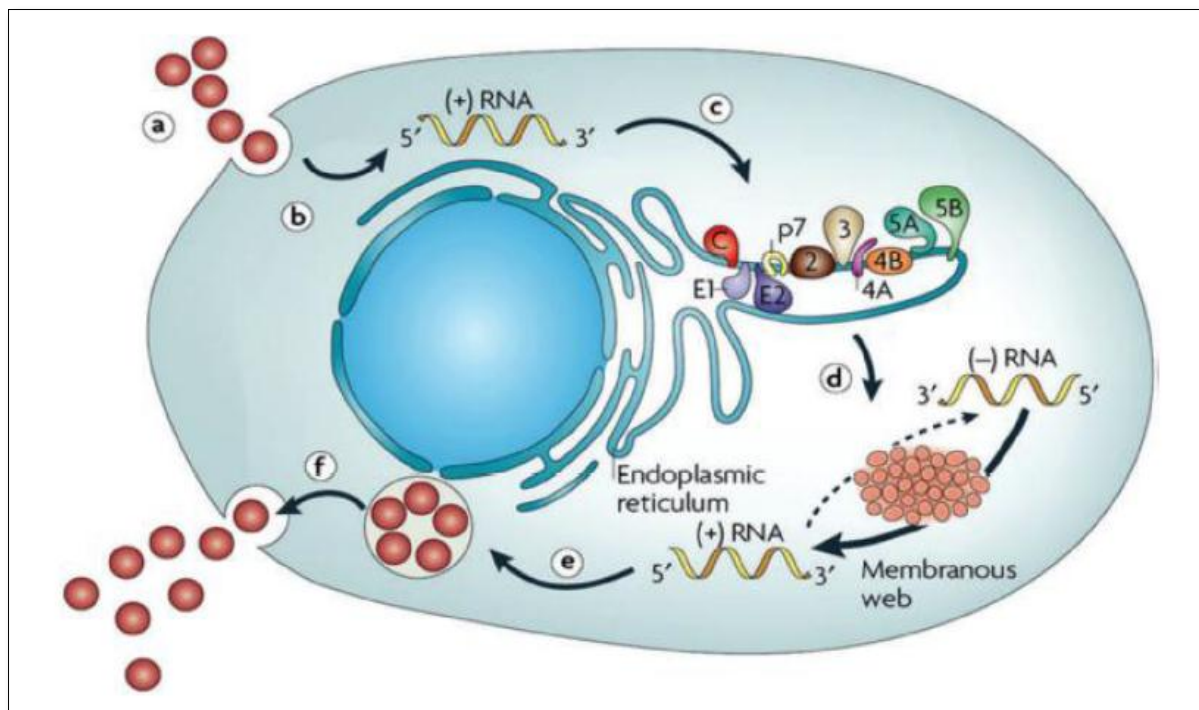


Figure 4 : Cycle de vie du virus de l'hépatite C. [22]

7. Variabilité génétique

C'est une caractéristique commune aux virus dont le génome est un ARN. Cette variabilité s'explique par une absence de fidélité des enzymes responsables de la réplication, les ARN polymérases et par l'abondance de la production virale.

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN est une protéine de 68kDa codée par la région située à l'extrémité 3' du cadre de lecture.

Les ARN polymérases sont dépourvues d'activité correctrice 3'-5' exo nucléase, il y a donc environ une erreur par copie du génome qu'elle ne peut corriger.

Au cours des cycles de réplication successifs les substitutions vont s'accumuler sur le génome ce qui entraîne des mutations létales. Si ces erreurs surviennent dans des régions où la conservation est indispensable à la survie du virus la conséquence sera une absence de production de virions infectieux.

Si les mutations ne sont pas létales, c'est-à-dire si elles surviennent dans des régions où elles n'empêchent pas la réplication, elles seront transmises à la descendance et s'accumuleront avec les générations.

Ces mutations peuvent être considérées comme des avantages ou des désavantages suivant le milieu de réplication du virus.

Cette diversification permanente est le résultat de l'évolution darwinienne du virus, ces mutations entraînent une mise en compétition des populations virales et une sélection des populations les plus résistantes suivant l'environnement.

Une variabilité du génome viral a également été observée chez un malade donné au cours de l'évolution de son infection.

La détermination du génotype est indispensable puisque certains sont plus résistants que d'autres aux traitements, le choix des molécules et la durée du traitement pourra varier suivant le génotype du VHC. [23]

Cette hétérogénéité complique ainsi la réalisation d'un vaccin contre l'hépatite C et la prévention des réinfections au cours de la transplantation hépatique par les immunoglobulines [24].

7.1. Diversification des géotypes du VHC

L'analyse des séquences complètes nucléotidiques de souches virales multiples provenant des cinq continents a permis de montrer que ces souches pouvaient être classées en un certain nombre de types et de sous types.

Les types ou clades sont numérotés de 1 à 6, on dénombre plus d'une centaine de sous types identifiés au sein de chaque type, ils sont identifiés par une lettre minuscule.

Les clades diffèrent les uns des autres par environ 30 à 35% de leur séquence nucléotidique, les sous types diffèrent eux par 20 à 23% de leur séquence.

En résumé si l'homologie de séquence entre deux souches virales est supérieure à 90% les souches sont forcément de même type et de même sous type.

Si cette dernière est d'environ 80% les types seront les mêmes mais les sous types seront différents. Enfin si l'homologie est inférieure à 70% alors les souches sont considérées comme appartenant à deux types différents.

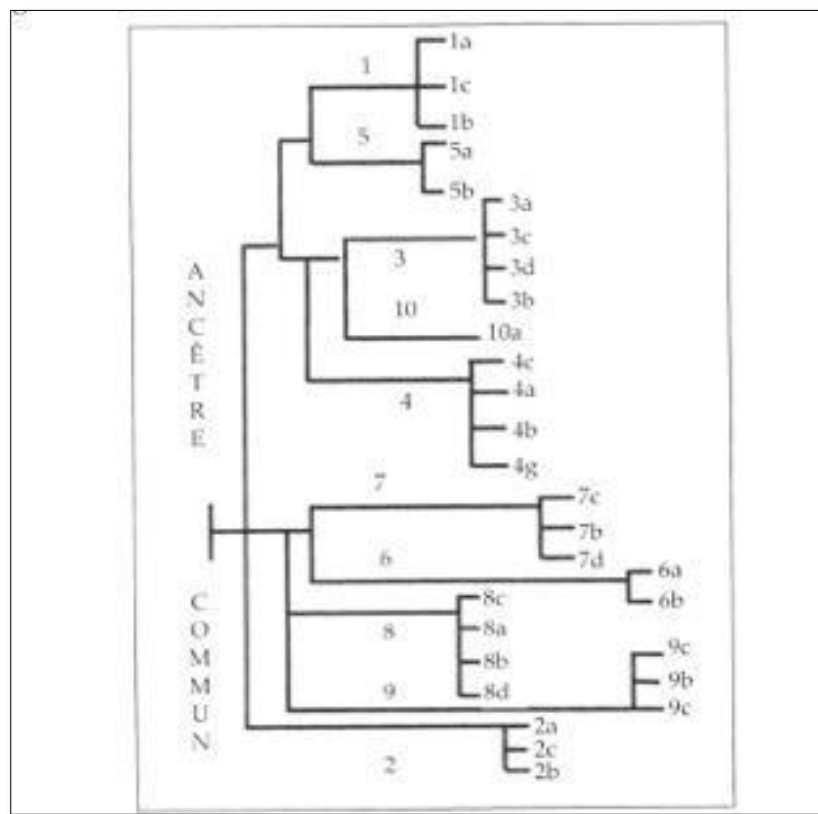


Figure 5 : Représentation d'un arbre phylogénétique des génotypes, sous types et isolats du VHC, région NS5. [7]

De nombreuses régions hypervariables sont retrouvées au niveau du génome du VHC. La région HVR1 de la protéine E2 serait l'un des principaux épitopes neutralisant du VHC, or, au cours de l'infection cette région mute à très grande vitesse ce qui entraîne une absence de reconnaissance des antigènes par les anticorps humains. La mutation d'HVR1 pourrait conduire dans de nombreux cas au passage à la chronicité.

7.2. Distribution en quasi espèce

Le VHC circule chez tout malade infecté sous la forme d'un mélange de variants viraux génétiquement distincts bien qu'apparentés ce sont les « quasi-espèces ».

Les modifications de l'environnement au cours de l'infection du VHC sont fréquentes elles peuvent être spontanées, ou déclenchées par des facteurs extérieurs comme une prise d'antiviraux, une maladie...

Les quasi-espèces confèrent un avantage de survie aux virus car ils permettent une sélection rapide et continue de nouveaux variants viraux. Ces derniers sont plus adaptés à l'environnement en perpétuel changement dans lequel ils se développent.

Cette capacité de sélection et d'adaptation du VHC est assurée par des forces sélectives antagonistes.

- Les pressions de sélection négative : contrainte de conservation de la structure de l'ARN et des protéines virales afin de conserver leurs fonctionnalités indispensables à la survie des virions
- Les pressions de sélection positive : liées à la réponse immunitaire de l'hôte dirigée contre le virus et aux modifications de l'environnement entraînent des changements plus ou moins importants de cette quasi-espèce. [12]

7.3. Répartition géographique du géotype.

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 géotypes est déterminée par l'ancienneté de l'apparition de chaque géotype, les mouvements des populations et les différents modes de contamination. [25]

Tableau 1 : la prévalence globale des géotypes du VHC. [27]

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
Australia	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

Au Maroc, le génotype 1 était le génotype le plus répandu avec un taux de 55%, Suivi du génotype 2 (26%). Le sous-type 1b était le sous-type le plus courant au Maroc avec un taux de 32%. [28]

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. [29]

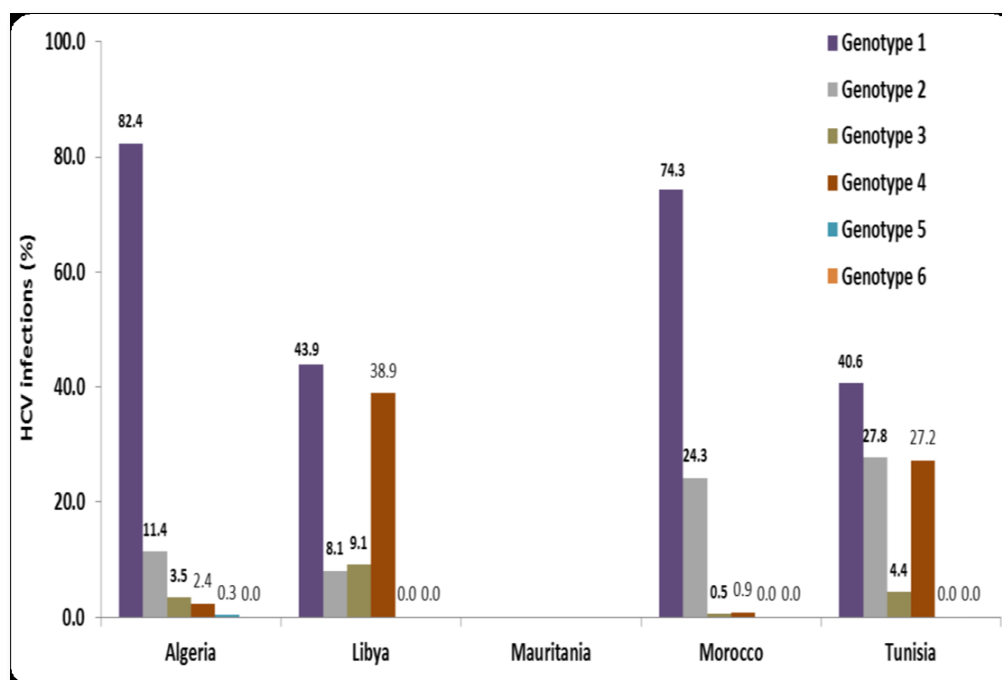


Figure 6 : prévalence des génotypes du HVC au Maghreb. [30]

7.4. 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. [31] Le rôle des génotypes du VHC dans la progression de la maladie est particulièrement controversé. [32] 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. [33]

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. [32]

8. Typage du génome viral

Les différentes méthodes utilisées pour la détermination du génotype viral sont :

- le typage sérologique
- le typage génomique

8.1. Typage sérologique

Ce typage consiste à détecter les anticorps dirigés contre des épitopes viraux connus et spécifiques des différents types.

Cette technique sérologique fondée sur un ELISA compétitif ne permet pas l'identification du sous type. Les résultats sont interprétables chez 90% des malades immunocompétents ayant une hépatite chronique C, par contre la sensibilité reste nettement inférieure chez les hémodialysés ou les immunodéprimés. La concordance de cette technique avec d'autres tests moléculaires est excellente et d'environ 95%.

Ce typage a un faible coût mais est de moins en moins réalisé au profit du génotypage moléculaire car il ne permet pas de différencier les sous types.

8.2. Typage moléculaire

Les tests de génotypages sont basés sur l'analyse d'une portion de génome amplifié. Le plus souvent il s'agit de la région 5'NC qui est utilisée pour la détermination du génotype.

Cette région possède un certain nombre de polymorphismes permettant de déterminer le génotype.

La technique de référence du génotypage consiste en une amplification suivie du séquençage et de l'analyse phylogénétique des séquences de la région NS5B ou de la région E1 en comparaison à des séquences prototypes de différents génotypes.

La région NS5B est représentative du génome en totalité.

Il existe deux techniques standardisées, le séquençage direct de la région 5' après PCR ou l'hybridation inverse de produit de PCR de la région 5' non codante à des nucléotides spécifiques de génotype donné fixés sur une bandelette de nitrocellulose. [11]

Ces deux techniques permettent l'identification des 6 types ainsi que des sous types. L'identification des sous types est erronée dans 10 à 25% des cas. [34]

II. L'hépatite virale C

1. Épidémiologie de l'hépatite C

1.1. Prévalence et incidence de l'hépatite C

▪ Au niveau mondial

L'infection par le VHC sévit dans le monde entier. Elle constitue un véritable problème de santé publique vu sa fréquence d'une part, et son potentiel évolutif, chez certains malades, vers la cirrhose et ses complications d'autre part. [35][36]

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. [4]

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. [4]

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. [4]

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). [4]

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. [4]

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. [4]

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). [4]

Tableau 2 : Prévalence de l'infection par le VHC (ARN positif) dans la population générale, par région de l'OMS, 2015 [4]

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 3: Incidence de l'infection par le VHC dans la population générale, par Région de l'OMS, 2015. [4]

WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)		Total number (000)	
		Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
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

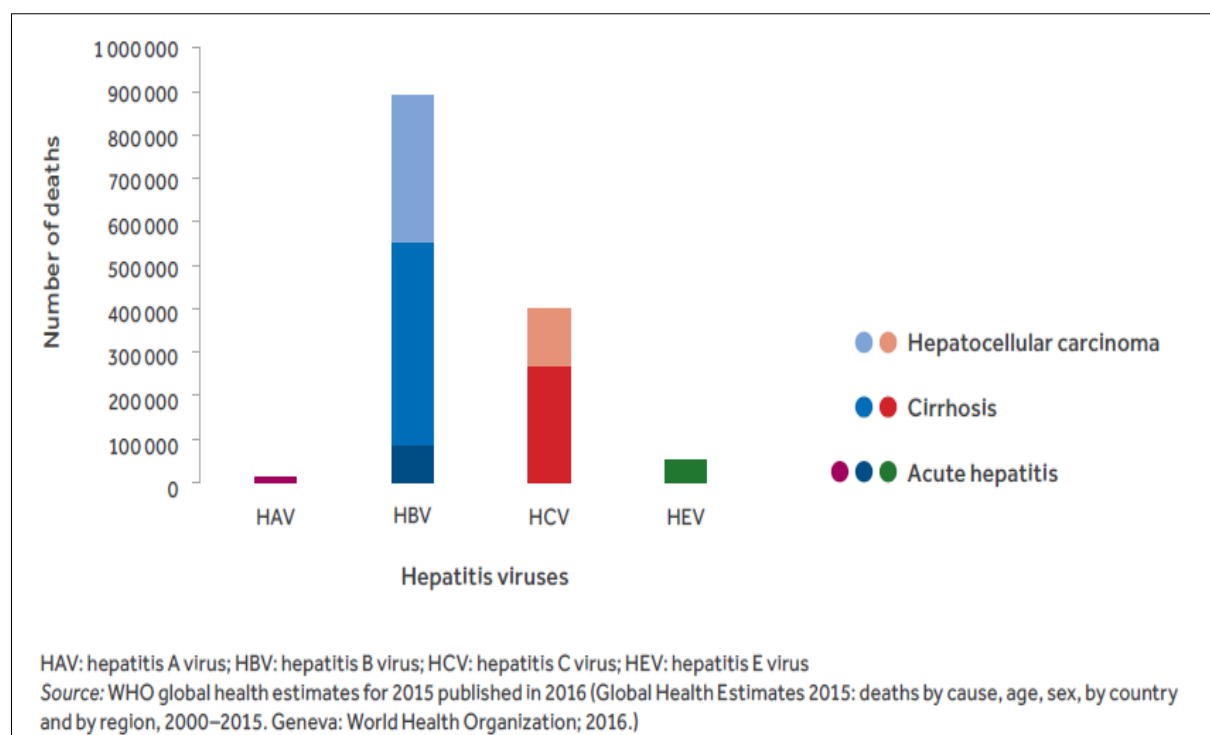


Figure 7: Décès dus aux hépatites virales, par virus et type de séquelles, 2015. [4]

▪ La Situation au Maroc

Au Maroc, la prévalence exacte de l'infection par le VHC n'est pas bien connue, faute d'études épidémiologiques récentes concernant la population générale marocaine, on se dispose des estimations de l'OMS selon lesquelles

La séroprévalence du VHC varierait de 1% à 2.49%, aurait, d'après ce classement, une prévalence moyenne. , ce classement est basé sur les résultats d'une étude préliminaire publiée en 1996 et estimant à 1.1% la prévalence des anti-VHC chez les donneurs de sang marocains. [37]

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. [38]

Tableau 4 : Prévalence des Ac anti -VHC chez la population générale marocaine [38]

Groupes	Nombre	Age moyen (années)	VHC+
Donneurs du sang	1000	29,8 (18–50)	1,1 %
Femmes parturientes	676	28 (25–45)	1,0 %
Population militaire	2007	32 (18–64)	0,5 %

Dans une étude plus récente [39], où la population générale est représentée par des personnes assurées par les différentes Caisses nationales d'assurance, la prévalence du VHC varie de 0.9 à 1.2%. Ce taux reste proche de celui rapporté par Benjelloun et al chez les donneurs de sang marocains et qui est de 1.1%. [38]

Dans une étude réalisée au service d'hépto-gastroentérologie au CHU Hassan II de Fès en 2004, 5% des malades hospitalisés au service pour une autre pathologie que le foie avaient des Ac anti-VHC positifs. [40]

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 %. [41]

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 [42] :

- 41269 individus ont été recrutés (sexe 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 < 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'âge (figure 8, A) .
- La prévalence de l'anti-HVC chez 12497 femmes était de 1.48% (185 positives), ce qui est inférieure 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'âge sup à 30 ans (figure 8, B).

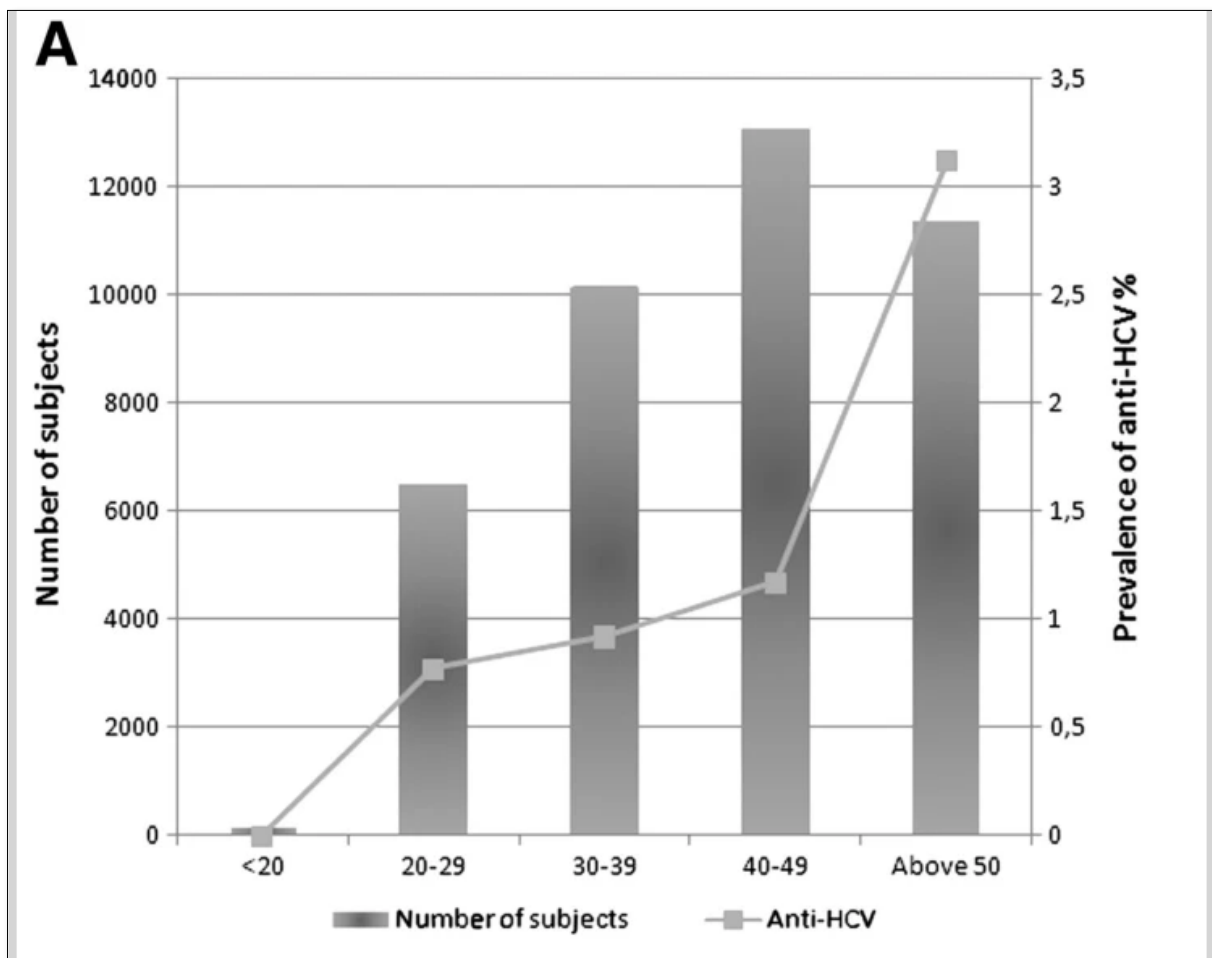


Figure 8, A : Caractérisation globale de l'anti-HCV par groupe d'âge. [42]

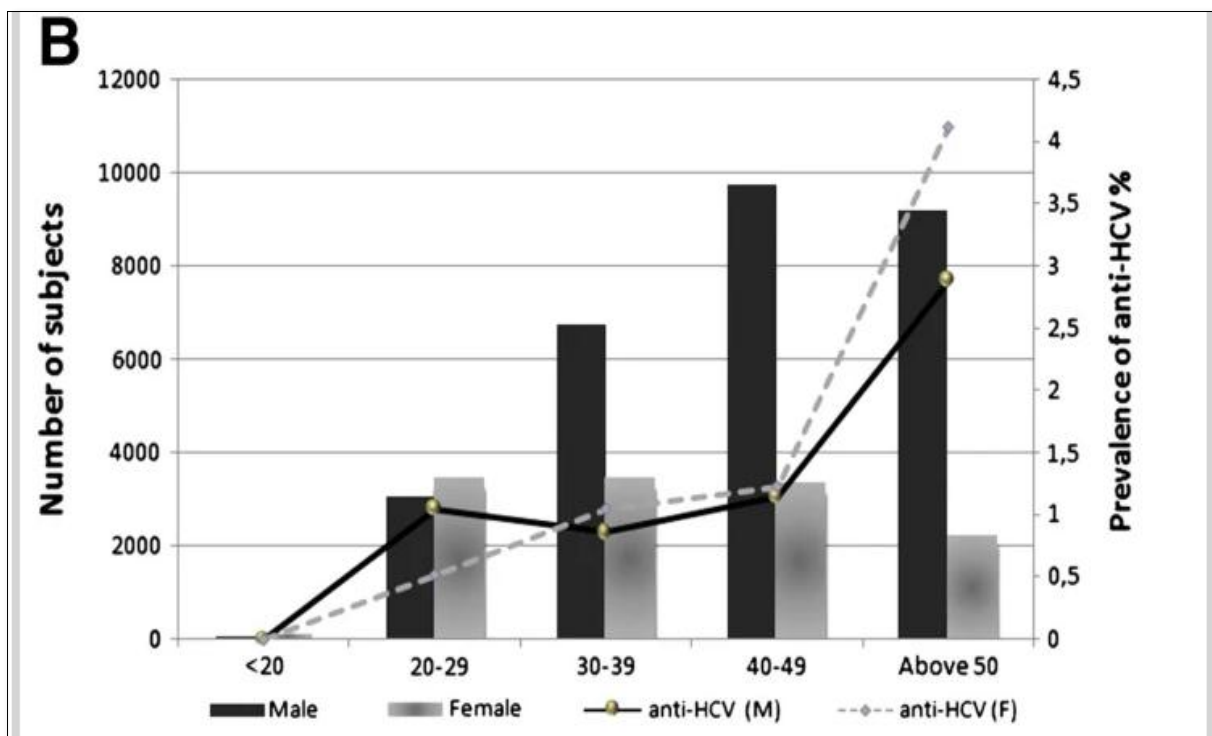


Figure 8, B : Caractérisation globale des anti-HCV par sexe, M, homme, F, femme. [42]

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). [43]

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

1.2.1. L'usage de drogue intraveineuse [44]

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

1.2.2. Usage de drogues par voie nasale [45]

Les chercheurs ont suggéré que la transmission du VHC pouvait être possible par inhalation nasale de drogues illégales ou bien la consommation par voie orale.

Les particules de sang infecté peuvent voyager par l'échange de pipes pour la consommation de crack ou de pailles utilisée pour "sniffer", pour la consommation de cocaïne et les cristaux de méthamphétamine.

1.2.3. La transfusion de produits sanguins [46,47]

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

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

1.2.4. Exposition au cours de soins médicaux, dentaires et personnels [44].

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

1.2.5. Exposition professionnelle au Sang [48].

Les professionnels des soins médicaux et dentaires, les intervenants de premiers secours (par exemple, les pompiers, les ambulanciers, le personnel des services médicaux d'urgence, les agents des services de police), les militaires et les combattants peuvent être exposés au virus de l'hépatite C par le biais d'une exposition accidentelle au sang à l'occasion de piqûres accidentelles ou d'éclaboussures de sang sur les yeux ou des plaies ouvertes. Elle apparaît comme un mode de transmission mineur du VHC. Estimé entre 3% et 5%, le risque de contamination après accident avec exposition au sang (AES) pourrait atteindre 10 % quand le sujet source est très virémique. Le respect des mesures universelles et les recommandations de protection contre les risques de tels accidents permettent de réduire très sensiblement le risque d'exposition au VHC :

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

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

1.2.6. La contamination nosocomiale

La contamination nosocomiale relève essentiellement de l'utilisation de matériel mal désinfecté [49]. En effet, des cas de transmission nosocomiale non transfusionnelle de malade à malade par l'intermédiaire d'objets souillés ont été démontrés dans les centres d'hémodialyse [49], au cours de procédures chirurgicales invasives (endoscopies avec biopsies, cathétérisme, coloscopie), de procédures anesthésiques (même flacon d'anesthésique utilisé pour plusieurs malades), de soins dentaires, d'acupuncture ou encore avec l'utilisation d'autopiqueurs pour le dosage de la glycémie. Par ailleurs, de rares cas (de l'ordre de 4 pour 10 000) de transmission de médecin à malade ont été signalés à l'occasion d'interventions chirurgicales sanglantes. Le mode de contamination nosocomial pu être très fréquent jusqu'en 1970, époque où les actes se faisaient avec du matériel non jetable et mal stérilisé [45].

Aujourd'hui, un meilleur respect des règles hygiène et des recommandations de désinfection du matériel médical non jetable ainsi que le développement du matériel

à usage unique devraient permettre à terme une quasi-disparition de ce type de risque nosocomial.

1.2.7. La transmission entre partenaires sexuels [50].

La transmission sexuelle du VHC est considérée comme une éventualité rare (moins de 3 % des cas). Des études montrent que le risque de transmission sexuelle dans les relations hétérosexuelles monogames est extrêmement faible, voire nul.

Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ne recommande pas l'utilisation de préservatifs entre partenaires vivant en couple monogame stable (lorsqu'un des partenaires est positif et l'autre est négatif). Toutefois, en raison de la forte prévalence de l'hépatite C, ce risque faible est susceptible de se traduire par un nombre non négligeable de cas transmis par voie sexuelle en cas de pratique sexuelle impliquant le contact avec le sang : rapport traumatique, de lésions génitales le plus souvent associées à des IST (herpès++), ou encore lors de rapport pendant les règles, ou du partage d'objets de toilette contaminés.

1.2.8. La transmission verticale (mère-enfant)

La transmission de l'hépatite C de la mère à l'enfant a bien été décrite, mais elle se produit relativement rarement et uniquement chez les femmes qui ont un ARN du VHC positif au moment de l'accouchement, le risque de transmission dans ce contexte étant d'environ 5 % en l'absence de co-infection par le VIH, mais il pourrait atteindre 10 % en ne prenant en compte que les mères virémiques [51].

En cas de séropositivité à la fois pour le VHC et pour le VIH au moment de l'accouchement, le risque de transmission au nouveau-né d'hépatite C est d'environ 20 à 30 % [52].

Le risque de transmission verticale du virus de l'hépatite C semble lié à l'importance de la charge virale chez la mère favorisée par l'utilisation de forceps, épisiotomie et ventouse au cours des accouchements difficiles.

Les études sont encore insuffisantes pour recommander la pratique systématique d'une césarienne pour diminuer le risque de transmission mère enfant au cours des accouchements [53].

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

1.2.9. La transmission entre sujets vivant sous le même toit [54]

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

1.2.10. Modes de transmission non identifiés

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

virale n'est pas retrouvée (Roudot-Thoraval, 2008).

1.2.11. Autres contextes à risque [55].

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

1.2.12. Co-infection VIH-VHC

En raison de leur voie de transmission commune, la co-infection par le VHC et le VIH est fréquente. Une infection par le VHC touche ainsi 10 à 30 % des sujets infectés par le VIH aux Etats-Unis [56]

En France la séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH se situe actuellement entre 16,4% et 19%, Les usagers de drogue représentent 54 à 63% des personnes co-infectées et les homosexuels masculins 13 à 23% [57].

L'infection virale C ne semble pas avoir d'influence sur la progression de l'infection VIH. A l'inverse, l'infection VIH a un effet néfaste sur l'infection VHC [58].

Chez les patients coinfectés, une augmentation de la charge virale C est habituelle, pouvant rendre compte d'une plus fréquente transmission mère-enfant ou sexuelle du VHC [52].

1.3. Prévention

L'hépatite C est un problème majeur de santé publique notamment chez les usagers de drogues. La prévalence est de 0.84 % chez la population française et de 44% chez les usagers de drogue. Environ 5000 personnes par an se contaminent dont 70% sont des usagers de drogues. Il est donc important d'arriver à prévenir ces nouvelles contaminations et d'arriver à limiter ce phénomène de « réservoir » chez les drogués.

En France, La prévention passe avant tout par des mesures prises au niveau national, il s'agit de stratégie de prévention et de réduction des risques (=RDR). Cette prévention demande l'intervention de tous les acteurs : hépatologues, infectiologues, associations de patients, centres d'addictologie...

Chez les usagers de drogues la prévention passe par deux éléments majeurs : l'accès aux seringues et les traitements de substitution aux opiacés. [59]

Cette prévention a permis une légère diminution des contaminations liées au VHC chez les usagers de drogue. Pourtant cette diminution reste minime car le VHC est extrêmement résistant dans le milieu extérieur et dans beaucoup de cas un seul et unique partage de matériel suffit à être contaminant.

Les usagers de drogues bien que sensibilisés aux risques liés au VIH continuent à banaliser l'infection par le VHC, cette banalisation pourrait s'expliquer par le fait que l'hépatite C reste longtemps asymptomatique.

2. L'hépatite C : Histoire naturelle

L'histoire naturelle 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 [60].

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

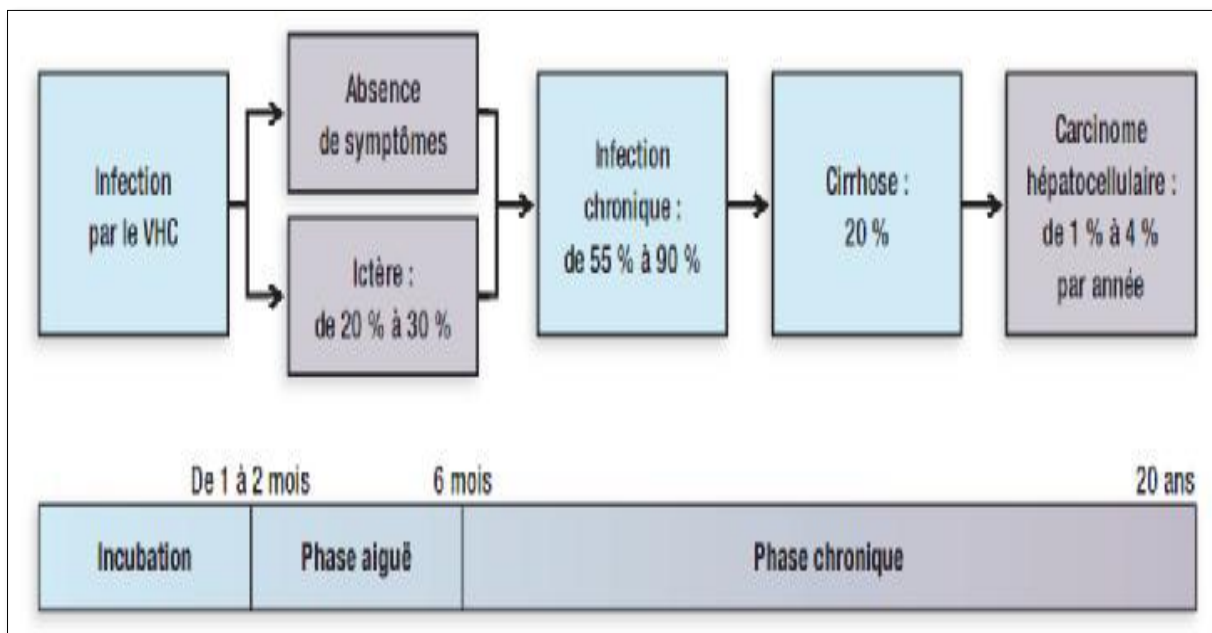


Figure 9 : Représentation schématique de l'évolution naturelle de l'hépatite C [60].

2.1. Hépatite aiguë [61]

La contamination par le VHC est suivie par l'apparition d'une hépatite aiguë après un délai d'incubation de 30 à 100 jours. Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition de l'ARN viral. Celui-ci est détectable dans le sérum une à trois semaines après la contamination.

En revanche, l'augmentation des transaminases sériques survient au-delà du 15^{ème} jour et elles sont souvent supérieures à 10 fois la normale.

Les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination. Cette séroconversion est l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë qui est souvent fortuite et parfois fait à un stade tardif de la maladie. L'infection aiguë par le VHC est cliniquement inapparente dans la plupart des cas, seuls 10% des patients présentent des symptômes cliniques 2 à 12 semaines après la contamination.

La forme symptomatique se caractérise par un ictère, une asthénie, des nausées, des vomissements, des myalgies, de la fièvre et des douleurs de l'hypocondre droit. La guérison de l'infection aiguë est définie par la disparition

spontanée de détection de l'ARN du VHC, il devient indétectable dans un délai médian de 19 mois et le demeure ultérieurement. Néanmoins, dans 80 % des cas, le patient ne guérit pas spontanément et l'hépatite devient chronique.

2.2. Hépatite chronique [62, 63]

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

2.2.1. L'hépatite chronique avec transaminases normales [62, 63]

Environ 25% des patients porteurs chronique du VHC ont des transaminases normales de manière persistante malgré la présence d'ARN viral détectable par PCR dans le sérum. Ces sujets n'ont habituellement aucun symptôme mais 80% des sujets ont des lésions histologiques d'hépatite chronique et seulement 20% ont un foie normal. Chez ces patients, le pronostic paraît favorable, mais l'évolution à long terme est mal connue et une surveillance des transaminases deux fois par an est recommandée.

2.2.2. L'hépatite chronique minime [62, 63]

Dans ce groupe de patients, l'ARN viral est détectable dans le sérum par PCR et les transaminases sont très modérément élevées. C'est la biopsie hépatique qui permet de définir le caractère minime de l'hépatite chronique. En effet, dans ce groupe de patients, elle montre des lésions d'activités et de fibroses minimales. Avec le score Métavir, le score de fibrose est F0 ou F1 et le score d'activité A0 ou A1.

L'hépatite chronique C minime est la forme la plus fréquente chez les malades jeunes, et en particulier chez les femmes. Les patients de ce groupe sont généralement asymptomatiques mais la fatigue reste le symptôme le plus fréquent. L'hépatite chronique C minime semble évoluer très lentement et le risque de développement d'une cirrhose est très faible à court et moyen terme.

La prévalence des hépatites chroniques minimales a été estimée lors d'une étude italienne à environ 10% [44]. Lors d'enquêtes Françaises plus récentes, elle était d'environ 37.9%, probablement du fait du dépistage de malades plus jeunes et contaminés plus récemment.

2.2.3. L'hépatite chronique modérée ou sévère [62, 63]

Le groupe de patients atteints d'une hépatite chronique modérée ou sévère représente environ 50% des patients atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases élevées. Comme pour l'hépatite chronique C minime, c'est la biopsie hépatique qui permet de définir la sévérité de l'infection. Les patients avec un score de fibrose F2, F3 ou F4 et/ou un score d'activité A2 ou A3 appartiennent à ce groupe. Bien que la maladie hépatique soit plus sévère, les patients sont là encore généralement asymptomatiques. Outre la fatigue, des douleurs articulaires et musculaires sont souvent évoquées ainsi que de la dépression et de l'anxiété. Cette forme d'hépatite chronique C est plus fréquente et progresse plus vite chez les

patients âgés, chez les hommes et chez les patients ayant un cofacteur tel que l'alcool ou un déficit immunitaire.

La sévérité de la maladie peut être évaluée par l'augmentation de la γ -glutamyltranspeptidase, de la ferritine ou des immunoglobulines et par une thrombopénie.

Chez les patients atteints d'hépatite C chronique modérée ou sévère, le risque d'évolution vers la cirrhose, à court et à long terme, est élevé et justifie l'indication d'un traitement.

Les patients infectés de manière chronique par le VHC sont exposés à deux complications majeures : la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

2.3. Cirrhose [22]

Pour réagir contre l'agression virale, le foie met en place un mécanisme de défense caractérisé par la synthèse de molécules constitutives de la matrice extracellulaire (la fibrogenèse).

Au début, la fibrogenèse est un processus physiologique bénéfique pour l'organisme puisqu'elle fait partie intégrante de la cicatrisation et perdure tant que le virus est présent dans le foie. Or, elle s'accompagne du remodelage de la matrice extracellulaire existante, ce qui aboutit à la destruction de la matrice extracellulaire normale et à son remplacement par une matrice extracellulaire pathologique. Ainsi, lors d'infection chronique, la fibrogenèse se prolonge et devient pathologique. La fibrose est la conséquence de ce processus. Elle se caractérise par un dépôt anarchique et en excès de matrice extracellulaire qui perturbe l'architecture du tissu hépatique. L'extension de cette fibrose va entraver le bon fonctionnement du foie notamment en perturbant les échanges entre les cellules et le sang ainsi que les connexions vasculaires.

Plusieurs facteurs influencent le mode de progression de la fibrose hépatique notamment l'âge du patient, son sexe, sa consommation d'alcool, son système immunitaire, sa stéatose et certains facteurs génétiques.

La vitesse de progression de la fibrose est beaucoup plus rapide en cas de contamination après 40 ans, chez les hommes, et en cas de stéatose, d'immunodépression ou de consommation d'alcool supérieure à 50g par jour. Enfin, certains polymorphismes génétiques sont associés à l'évolution de la maladie.

Après plusieurs années d'évolution, cette fibrose hépatique aboutit à un stade ultime : la cirrhose, dont la définition est histologique. C'est une affection irréversible et diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle, évolutive ou non, qui désorganise l'architecture lobaire normale et aboutit à la formation de nodule. Elle se définit par un score Métavir de A3F4 ce qui correspond au stade ultime de la fibrose hépatique.

Le diagnostic est fait sur la biopsie hépatique, on retrouve des bandes de tissu fibreux qui isolent des nodules hépatocytaires de régénération. La sévérité de la cirrhose est évaluée grâce à la classification de Child-Pugh. On estime qu'environ 20% des patients présentant une hépatite C chronique développeront une cirrhose en 20 ans. Une cirrhose compensée peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. L'examen clinique, les tests biologiques et l'échographie hépatique peuvent être normaux mais parfois on retrouve une hépatomégalie, des signes d'hypertension portale ou des symptômes cutanés d'insuffisance hépatocellulaire. La mortalité due à l'hépatite C est surtout liée aux complications qui surviennent à ce stade, et qui définissent la décompensation de la cirrhose. Il s'agit de l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique, l'association des deux qui aboutit à la décompensation ascitique, et le carcinome hépatocellulaire. Les signes cliniques de cette décompensation sont une ascite, un ictère, une encéphalopathie hépatique ou une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes.

2.4. Carcinome hépatocellulaire

Le CHC est une complication tardive de l'hépatite C chronique survenant chez 1 à 4% des patients. Elle est associée majoritairement à une fibrose importante [64]. Le carcinome hépatocellulaire est exceptionnel en l'absence de cirrhose (moins de 10%).

Parmi les 500 000 nouveaux cas de CHC par an dans le monde, plus de 20 % sont dus au VHC [35]. Il représente le 5ème cancer le plus fréquent avec 1,3 millions de nouveaux cas chaque année [65]. Il est le plus souvent sous forme multifocal, nodulaire ou infiltrant. Cette incidence élevée justifie un dépistage systématique par une échographie hépatique et un dosage de l'Alphafoetoprotéine tous les 6 mois.

Le pronostic quoique très variable est globalement mauvais. Son pronostic spontané demeure péjoratif car la plupart des sujets ne sont pas traités (accès aux soins dans les pays émergents) ou ne sont pas traitables (insuffisance hépatique limitant les thérapies). Néanmoins, traités à une phase précoce, des survies prolongées peuvent être obtenues. La meilleure prévention de ce cancer est le traitement précoce du VHC.

2.5. Manifestations extra-hépatiques [66]

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

La production d'une cryoglobulinémie mixte est la manifestation extrahépatique la plus clairement liée au VHC. Les cryoglobulines sont des complexes immuns circulants composés d'immunoglobulines, de protéines virales et de lipoprotéines qui précipitent au froid et se resolubilisent au réchauffement.

Selon la classification de Brouet, il existe trois types de cryoglobulines, mais seules les cryoglobulines de type II (composées d'immunoglobulines monoclonales de type IgM kappa et d'immunoglobulines polyclonales) et III (composées d'immunoglobulines polyclonales) sont associées à l'infection par le VHC. Bien qu'une cryoglobulinémie soit détectable chez 36 à 55 % des patients ayant une hépatite chronique C, elle est le plus souvent asymptomatique.

Cependant les cryoglobulinémies mixtes peuvent entraîner chez environ 20 % des patients des vascularites des petits vaisseaux notamment de la peau, des reins ou des nerfs périphériques se traduisant respectivement par un purpura des membres inférieurs, une glomérulonéphrite membrano-proliférative ou des troubles de la sensibilité dans les mains ou les pieds.

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

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

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

Enfin, certaines manifestations extra-hépatiques comme la sarcoïdose, le lichen, le psoriasis, les vascularites cutanée ou la Dysthyroïdie, peuvent être induites par l'interféron [66].

Tableau 5 : Manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C, avec leur prévalence au sein d'une population infectés [66].

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 : Ac antinucléaires (17–41%), Ac anti-cardiolipine (3–44%), Ac anti-muscle lisse (9–40%), Ac anti thyroglobuline (8–13%), Ac 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 parait fortuite

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

Atteintes extra hépatiques induites par l'INTERFERON

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

3. Diagnostic et bilan de l'infection virale C

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

3.1. Enquête Clinique [65, 66]

L'interrogatoire du sujet doit porter sur les 2 facteurs de risque potentiellement à l'origine d'une infection virale C, antécédent de transfusion sanguine avant 1994 et/ou antécédent actuel ou passé de toxicomanie intraveineuse voire nasale.

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

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

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

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

3.2. Diagnostic biologique [66, 34]

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.

3.2.1. 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 [11].

Au stade d'hépatite chronique l'élévation des transaminases est souvent modérée et fluctuante, avec une prédominance des ALAT [68].

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 [11].

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 [11].

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 [11].

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 [69].

Un taux de TP < à 70% et une AFP > 15µg/l sont des facteurs prédictifs de risque de CHC sur cirrhose [70].

3.2.2. Les marqueurs du VHC

On retrouve 4 marqueurs virologiques dans le sérum ou le plasma :

- **L'ARN du VHC** : la présence d'ARN témoigne d'une réplication active du virus dans le foie et la charge virale reflète l'importance de cette réplication.
- **L'antigène de la capside du VHC** : marqueur indirect de l'importance de la réplication du virus dans le foie. Il est détectable un à deux jours après l'ARN viral.
- **Les anticorps anti-VHC** n'apparaissent que 2 à 8 semaines après la phase aiguë de l'infection, ils persistent toute la vie en cas d'infection chronique.
- **Le génotype du virus** : Les tests peuvent être indirects, ils mettent en évidence des anticorps spécifiques dirigés contre le virus de l'hépatite C soit directs dans ce cas ils mettent en évidence des constituant de la particule virale. [67]

3.2.2.1. Les tests sanguins indirects

❖ Tests de dépistage

Test ELISA [62]

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 : capside, NS3, NS4 et NS5. La spécificité et la sensibilité de ces tests sont comprises entre 97 et 100 %.

Test rapide d'orientation diagnostique (TROD) [34]

Un test de dépistage rapide du VHC (TROD) est possible, C'est un test immunochromatographique utilisant comme matrice biologique la salive, le liquide cravulaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres) ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt est développé. Il permet la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques sur carte ou bandelettes.

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

❖ Tests de validation

Ces tests permettent de préciser le profil des anticorps anti-VHC dirigés contre différents antigènes du VHC par une technique d'immunoblot. Les tests RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) sont actuellement de troisième génération et testent 4 protéines (en général protéine de capside ou du core et 3 protéines non structurales). Ces tests ont une meilleure spécificité que les tests ELISA [62].

3.2.2.2. 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 [34].

❖ 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, quel que 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 [34].

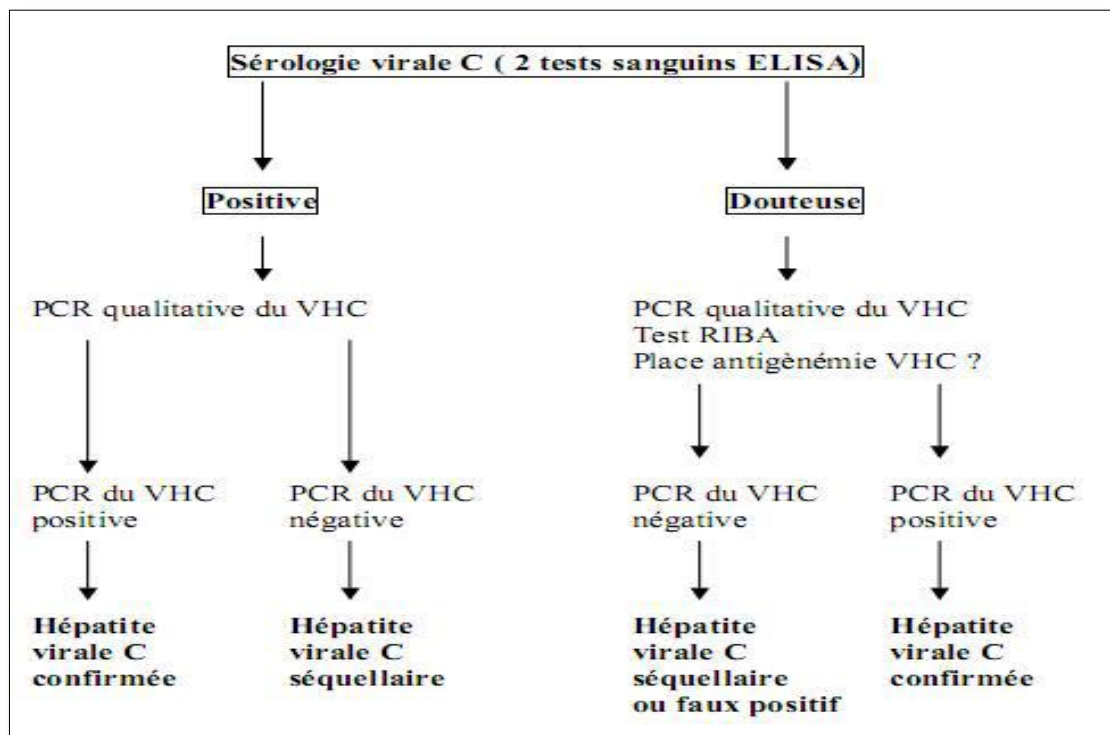


Figure 10 : stratégie diagnostique de l'hépatite virale C (HVC). [71]

3.2.3. Interprétation des résultats

❖ Hépatite aiguë C

En cas de suspicion d'hépatite aiguë chez un malade, deux marqueurs d'infection par le VHC doivent être recherchés : les anticorps anti-VHC et l'ARN viral.

Selon la présence ou l'absence de chaque marqueur, on distingue quatre profils d'interprétation :

- Si aucun des deux marqueurs n'est présent, le diagnostic d'une hépatite aiguë est improbable.

- Si les anticorps anti-VHC sont présents et que l'ARN viral est absent, le diagnostic d'une hépatite aiguë est peu probable, mais il faudra tout de même refaire une recherche de l'ARN viral ultérieurement, car il peut être indétectable de façon transitoire au cours de l'évolution d'une hépatite aiguë et réapparaître plus tard lorsque l'infection devient chronique.
- La présence de l'ARN viral en l'absence d'anticorps anti-VHC signe le diagnostic d'une hépatite aiguë, la détection d'une séroconversion survenant quelques jours à quelques semaines plus tard confirmera le diagnostic.
- Enfin, si les deux marqueurs sont présents simultanément, cela permet d'affirmer la présence du virus, mais il sera difficile de différencier une hépatite aiguë d'une exacerbation aiguë d'une hépatite chronique ou d'une hépatite aiguë d'autre origine chez un patient atteint d'hépatite chronique (figure 11).

❖ Hépatite chronique C

Le diagnostic d'hépatite chronique C repose sur la recherche des deux mêmes marqueurs. Ce diagnostic est fait avec certitude lorsque les deux marqueurs sont présents chez un malade ayant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatopathie chronique (figure 11). Cependant, dans de rares cas, il est possible de ne pas détecter d'anticorps anti-VHC, cela peut s'observer notamment chez les malades présentant une immunodépression sévère ou les malades dialysés ou agammaglobulinémiques.

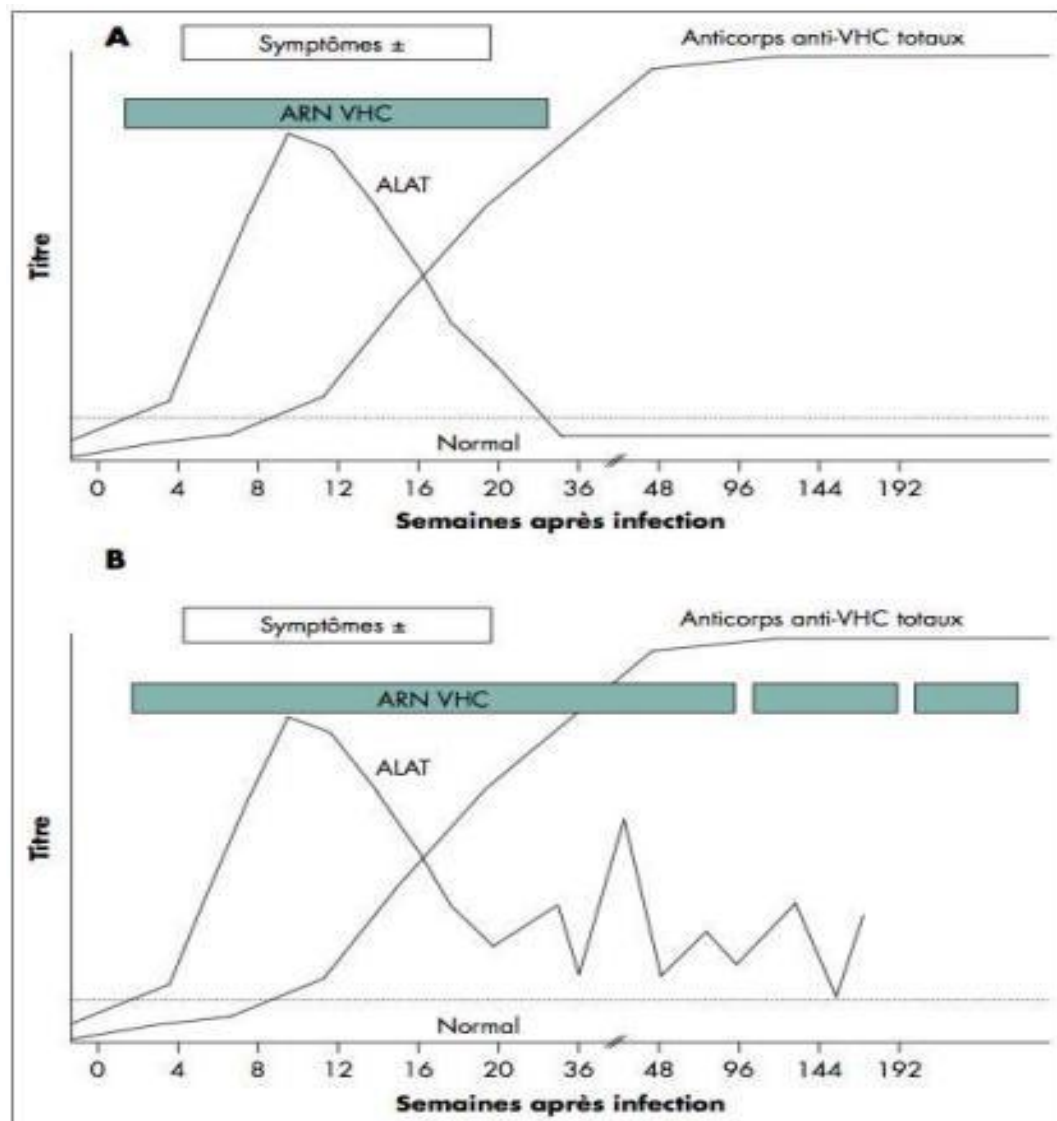


Figure 11 : Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par VHC :

A) infection aiguë C ; B) infection chronique C. [62]

3.3. Bilan morphologique

3.3.1. Echographie abdominale

L'échographie hépatique, au stade d'hépatite chronique, est normale [69].

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 [72].

- 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 [72].
- 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% [72].

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 [73].

3.3.2. Fibroscopie oesogastroduodénale

La FOGD participe à la fois au diagnostic précoce de la cirrhose et au traitement préventif [74].

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 [75].

3.4. 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 [76].

3.4.1. Recherche d'autres causes de la maladie du foie : [76]

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.

3.4.2. Évaluation de la gravité de la maladie du foie

3.4.2.1. Évaluation 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 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. [76]

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. [76]

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) [77].

Même si la cirrhose est cliniquement évidente, les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ont un intérêt pronostique [78,79]. 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 [77].

❖ Les tests invasifs : Ponction biopsie hépatique

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 [80].

Elle est également utile lorsqu'il existe plusieurs causes d'atteintes hépatiques (alcool, surpoids, médicaments hépatotoxiques, surcharge en fer) et dans la décision thérapeutique [81].

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 [82].

Il existe plusieurs grilles analytiques (Knodell, Métavir) qui quantifient le grade de l'activité (inflammation et nécrose) et le stade de la fibrose [83]

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) [83].

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 [83].

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

Figure 12 : score de METAVIR [84]

❖ 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.

i. **Le Fibrotest : [85]**

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

Ce score est établi à l'aide d'une formule mathématique brevetée combinant les dosages précédemment. Pour la prédiction de fibrose significative (METAVIR $\geq$ F2), la performance diagnostique est d'environ 80%.

Tableau 6 : correspondance entre la valeur du score Fibrotest et le stade de Fibrose

[85]

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

ii. L'ActiTest [86]

Cet index utilise les 5 marqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des transaminases ALAT (SGPT). 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 donne une estimation de l'intensité de l'inflammation, et de l'activité de destruction des cellules hépatique.

Tableau 7 : correspondance entre la valeur de l'ACTITEST et l'activité nécrotico-inflammatoire [87] :

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

iii. Le FibroMètre

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 (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), urée, bilirubine totale et gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), 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.

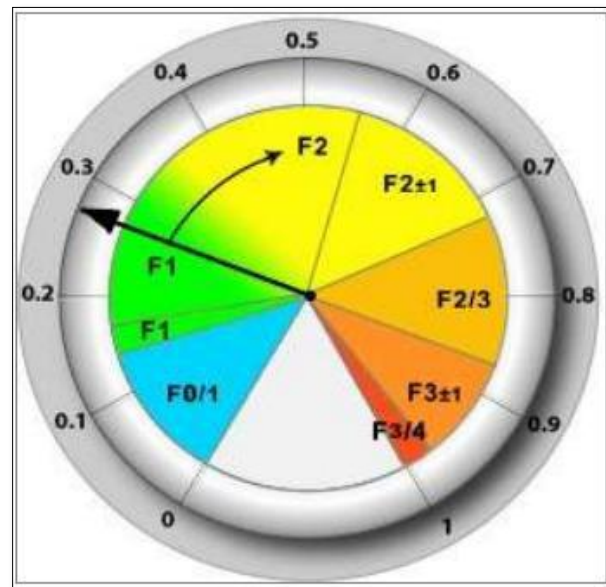


Figure 13 : équivalence de fibrose en stade de METAVIR générée par FIBROMETRE [87]

iv. FIBROSCAN : évaluation de la fibrose par élastométrie

Le Fibroscan utilise le principe de l'élastométrie impulsométrique 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. [85]

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. [85]

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 [85].

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 [88].

3.4.2.2. Facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique

Les facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique sont nombreux [77].

Lors de la prise en charge d'un patient, il faut systématiquement évaluer la consommation d'alcool [89]. 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...) [77].

Tableau 8 : facteurs associés à la progression de la fibrose hépatique

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

3.4.3. 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 [90].

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 [91]. 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 [92].

Au cours des traitements par les agents antiviraux directs, la réponse virologique soutenue est associée à une amélioration des « PRO » [91,93].

3.4.4. 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. [76]

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 [94]

3.4.4.1. 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. La mesure de la charge virale sert uniquement lorsqu'un traitement anti hépatite C est envisagé afin de disposer d'un point de comparaison. En la mesurant à nouveau pendant le traitement, il est ainsi possible de savoir si le traitement est efficace (si la charge virale baisse de façon importante) ou non (si la charge virale baisse peu ou pas).

Classiquement, la mesure de la charge virale se fait en début de traitement permettant de définir la charge virale initiale ou pré-thérapeutique, puis à la 4^{ème}, 12^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement pour les patients infectés par un génotype 2 ou 3, plus une mesure supplémentaire à la 48^{ème} semaine pour les

patients infectés par un génotype 1, 4, 5 ou 6. Enfin, une mesure en fin de traitement, puis 12 semaines après l'arrêt de celui-ci seront faites pour attester ou non d'une réponse virologique soutenue [95].

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 [34].

- 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 [95].

3.4.4.2. 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 sous-types [66]

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 [66]

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 [34]

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 [34]

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 [34].

3.4.5. Les autres examens

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

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

- **La créatininémie** et de la recherche de protéines dans les urines afin de contrôler le fonctionnement des reins
- **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.
- **Le dosage de la TSH** et la recherche d'auto-anticorps antithyroperoxydase visent à vérifier le fonctionnement de la thyroïde.
- **Un bilan lipidique** pour évaluer les risques de maladies cardiovasculaires peut être également prescrit.
- **Dosage de B-HCG** : Enfin, pour les femmes, un test de grossesse est effectué car les traitements anti-hépatite C présentent des risques pour le fœtus.

III. Prise en charge thérapeutique des infections par VHC

1. Historique du 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 [96].

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 [96].

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 [97].

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 [76].

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 [76].

Au Maroc, les médicaments AAD disponibles : Sofosbuvir depuis décembre 2015, Daclatasvir depuis mars 2016, L'association Sofosbuvir /Ledipasvir (**Harvoni**®) et l'association Sofosbuvir/Velpatasvir (**Epclusa**®) sont disponibles au Maroc.

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 [76].

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 [98,99,100]. 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) [101]. 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 [102].

2. Objectif du traitement

2.1. Inhibition de la réplication virale et éradication du virus de l'hépatite C

Le VHC n'est pas capable de synthétiser de l'ADN capable de s'intégrer au génome humain ce qui en fait une infection curable. Le traitement est facilité par l'accessibilité de tous les sites de réplication du virus, la réplication est rapide de l'ordre de 5h, en 3 jours la totalité de la charge virale est renouvelée. La demi-vie courte de la réplication virale du VHC permet d'observer rapidement l'efficacité du traitement antiviral elle est également responsable de l'émergence rapide d'éventuelles souches virales résistantes. [103]

L'objectif du traitement est d'obtenir une diminution rapide et sur le long terme de la réplication virale. L'inhibition de la réplication virale devra être suffisamment longue pour permettre l'éradication du virus de l'hépatite C sans rechute.

La réponse virologique soutenue (=RVS) est synonyme d'éradication virale elle se définit par l'indéetectabilité de l'ARN du VHC à 12 semaines après la fin du traitement. Le risque de réactivation passé ce délai étant négligeable ($\leq 1\%$) à 5 ans.

L'élimination progressive lors des premières semaines de traitement des virus contenus dans les cellules hépatocytaires doit aboutir à l'indéetectabilité de la charge virale. Les nouveaux traitements antiviraux directs entraînent en quelques heures une importante inhibition de la réplication virale.

2.2. Régression de la fibrose et de la cirrhose

On observe après le traitement une diminution de la fibrose et dans certains cas une diminution de la cirrhose est également observée.

Le traitement viral permet de ralentir voire stopper ou diminuer la fibrose du patient, chez les patients traités et ayant obtenu une réponse virologique soutenue. On observe cette amélioration de l'activité histologique dans 90% des cas contre seulement 44% chez les patients n'ayant pas de RVS. [91]

La régression de la fibrose est lente à 10 ans elle est observée chez 50% des patients ayant présenté une RVS, cette régression est associée à une diminution du collagène.

En résumé, l'éradication virale conduit à une stabilisation, voire à une régression de la fibrose chez les patients atteints de fibrose hépatique sévère, les scores de Child Pugh et MELD sont significativement et durablement améliorés.

2.3. Diminution des complications, du CHC (= carcinome hépatocellulaire) et de la mortalité

Une étude réalisée par Cardoso et al réalisée en 2010 a mis en évidence que les patients ayant une RVS avaient une nette diminution des complications, de décompensation et de CHC, ainsi qu'une amélioration de la survie.

Deux méta-analyses réalisées respectivement en 2010 et 2013 ont permis d'affirmer que l'éradication virale permettait de diminuer d'un facteur 3 à 5 le risque de développer un CHC.

De même concernant la mortalité à 10 ans secondaire à la maladie du foie, elle est de 1.9% chez les patients ayant éradiqué le virus contre 27.4% chez les autres.

De plus, seulement 5.1% des patients ayant eu une RVS développaient à 10 ans un CHC.

En conclusion, le traitement antiviral permet de diminuer de manière significative les complications dues au virus de l'hépatite C et d'augmenter de manière considérable le taux de survie des patients traités. [104]

3. Définition de la réponse au traitement

L'évolution de la charge virale pendant et après le traitement permet de définir 4 types de réponses à un traitement anti VHC :

- Bonne réponse à terme : ARN virale indétectable en fin de traitement.

- Rémission virale soutenue : charge virale indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement.
- Échec de traitement ou non répondeur au traitement : baisse de l'ARN virale inférieur à 02 log à S12 ou ARN virale détectable en fin de traitement
- Rechute : d'ARN virale détectable après une bonne réponse à terme.
- Réponse virologique soutenue (RVS) : est synonyme d'éradication virale elle se définit par l'indétectabilité de l'ARN du VHC à 12 semaines après la fin du traitement. Le risque de réactivation passé ce délai étant négligeable ($\leq 1\%$) à 5 ans.

4. Traitement de l'hépatite C aigue

L'hépatite C aigüe est asymptomatique chez la majorité des patients. Le diagnostic de l'infection repose sur la présence d'ARN du VHC et sur la présence d'anticorps anti VHC (ces derniers pouvant apparaître de façon retardée = fenêtre sérologique) on retrouve également une augmentation de l'activité sérique de l'alanine transférase (ALAT). L'absence de symptôme clinique chez la majorité des patients ne facilite pas le diagnostic, 60 à 90% des patients atteints d'hépatite C aigüe voient leur infection devenir chronique, le passage à la chronicité dépend de l'âge du patient, du génotype, du mode de transmission et du polymorphisme génétique dans la région en amont du gène de l'IL28B (=interleukine 28B). De plus l'hépatite aigüe touche particulièrement les usagers de drogues par voie intraveineuse. Cette population a difficilement accès aux soins ce qui explique qu'elle soit très rarement diagnostiquée à ce stade.

Du fait du faible nombre de personnes diagnostiquées à ce stade les études évaluant les bénéfices de la mise en place du traitement au cours de l'infection aigüe n'ont pu inclure qu'un nombre très limité de patients. Ces recherches ont permis de mettre en évidence l'intérêt de la mise en place précoce d'un traitement antiviral.

Les nouveaux traitements antiviraux n'ont pas fait l'objet d'étude concernant leur efficacité et leur tolérance dans le cadre du traitement de l'hépatite C aiguë. Cependant au vu des excellents résultats de ces traitements dans le cadre de l'hépatite C chronique et de leur très bonne tolérance, les nouvelles recommandations de AFEF 2018 suggèrent d'utiliser les mêmes schémas thérapeutiques que ceux utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique virale C en privilégiant les combinaisons pangénotypiques, sans attendre une éventuelle guérison virologique spontanée, pour diminuer le risque de contamination de l'entourage.

Une étude SLAM a étudié sur 29 usagers de drogue atteints d'hépatite C aiguë de génotype 1 l'efficacité de l'association **SOFOBUVIR + LEDIPASVIR** pendant 4 semaines et l'efficacité de l'association **SOFOBUVIR + SIMEPREVIR** pendant 8 semaines.

Chaque patient était traité par l'une ou l'autre des 2 associations. Le taux de RVS après le protocole était de 100% dans les deux groupes. Il semblerait que ces associations soient très efficaces dans le traitement des hépatites C aiguës de génotype 1. Cependant afin de confirmer leur réelle efficacité il faudrait réaliser des essais à plus grande échelle, des études sont par conséquent nécessaires pour évaluer la stratégie thérapeutique optimale.

Pendant l'infection il faudra conseiller aux patients d'éviter tout médicament hépatotoxique et de stopper la consommation de boissons alcoolisées. Certaines mesures de précaution devront être respectées par le patient afin d'éviter tout risque de transmission (ex : partage brosses à dents, rasoirs, seringue...) et de nouvelle contamination.

En conclusion, la recherche d'une hépatite C aiguë est fortement conseillé chez tous les patients présentant des facteurs de risque (usagers de drogues, soignants après exposition au sang d'un patient contaminé ...) car un traitement efficace au cours de l'infection aiguë permet le plus souvent l'élimination définitive du virus et évite ainsi l'installation d'une hépatite C chronique.

5. Traitement de l'hépatite C chronique

Les objectifs du traitement de l'hépatite C chronique sont multiples : éradiquer le virus, réduire l'activité de la maladie, réduire la fibrose et la cirrhose, diminuer le risque de comorbidité et la mortalité.

Depuis l'identification du virus de l'hépatite C il y a 28 ans les traitements antiviraux ont bien évolué.

5.1. Indications du traitement de l'hépatite C

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 [77].

L'hépatite chronique virale C n'est pas une maladie uniquement hépatique mais une maladie générale [90]. 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 [77].

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 [105].

5.2. Classes médicamenteuses disponibles

5.2.1. Interféron Alpha pégylé (PegIFN α)

Les interférons sont des cytokines endogènes, elles sont produites par les cellules en réponse à des stimuli, notamment des infections. Ces cytokines sont des petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15 000 à 21 000 daltons ayant une action régulatrice et stimulatrice du système immunitaire. Elles sont produites et sécrétées par les leucocytes suite à une infection virale.

Il existe 3 classes d'interférons : alpha, bêta et gamma.

Dans le cadre de l'hépatite C les plus utilisés sont les IFN de sous type α -2a et α -2b, qui sont produits par génie génétique, leurs propriétés sont multiples et leur mécanisme d'action reste encore flou.

Ils sont responsables de l'inhibition de la réplication du virus, ils entraînent également une augmentation de l'activité des macrophages pendant la phagocytose ainsi qu'une augmentation de la cytotoxicité des lymphocytes pour les cellules cibles. Ils inhibent la multiplication cellulaire ainsi que la fibrogenèse hépatique et induisent l'apoptose des cellules infectées et permettent l'induction d'un état antiviral dans les cellules non infectées.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire, ces récepteurs de l'interféron font preuve de sélectivité pour les interférons humains ce qui laisse suggérer une spécificité d'espèce. [3]

Une fois fixé sur son récepteur l'IFN stimule une cascade de voies de signalisation aboutissant à l'induction de l'activité de nombreuses protéines.

Interféron pégylé

L'interféron pégylé est constitué d'un interféron standard conjugué avec un polyéthylène glycol. Ce processus de pegylation est utilisé afin de diminuer la

clairance des protéines, la pegylation diminue la clairance rénale et aboutit ainsi à l'augmentation de la demi-vie de l'interféron. Cette augmentation de la demi-vie permet d'obtenir une concentration plasmatique d'interféron plus stable et prolongée couvrant toute la semaine. La pegylation permet également de diminuer l'immunogénicité de la protéine. Le nombre d'injections est ainsi réduit à une injection par semaine au lieu de trois ce qui augmente le confort de vie du malade. De plus la concentration plasmatique reste plus basse avec l'interféron pegylé ce qui permet de diminuer l'intensité des effets secondaires en particulier le syndrome pseudo grippal. [7] [106]

L'interféron est responsable d'un certain nombre d'effets indésirables. Les plus fréquents étant :

- **Le syndrome pseudo grippal** : il est présent dans plus de 50% des cas et regroupe plusieurs symptômes : fièvre, frissons, sueurs, céphalées, des arthralgies et des myalgies, Il est habituellement modéré et bien contrôlé par la prise de paracétamol.
- **L'asthénie** : retrouvé dans près de 70% des cas, elle peut être très invalidante dans la vie quotidienne du patient et peut être majorée par d'autres effets indésirables comme l'anémie et l'insomnie.
- **Des manifestations hématologiques** : telles qu'une neutropénie ou une thrombopénie sont observées dans 30% des cas, elle représente la cause majeure de réduction de posologie d'interféron [107].
- **Les troubles psychiatriques et de neurotoxicité** : se manifestent principalement par une asthénie chronique, une insomnie (30% des cas), une altération de l'humeur, de la nervosité, de l'anxiété (10 à 20% des cas), de l'irritabilité (20 à 30% des cas), des difficultés de concentration, une diminution de la libido, mais peuvent aussi parfois entraîner une dépression (16 à 31% des cas) avec idées suicidaires, des états psychotiques ou maniaques et des suicides [107].

- **Les lésions cutanées** : sont fréquentes mais restent modérées et bien tolérées, on observe des réactions au point d'injection à type de rougeur ou parfois d'inflammation, L'alopecie est une autre manifestation cutanée fréquente près de (30% des cas) mais reste légère et complètement réversible à l'arrêt du traitement. D'autres manifestations sont possibles comme xérose cutanée, sécheresse cutanée et muqueuse et prurit.
- **Les symptômes digestifs** : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ou encore constipation, dans 20 à 30 % des cas.
- **Dysthyroïdie** (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie) : peut apparaître sous traitement, il s'agit plus fréquemment d'une hypothyroïdie et elles touchent surtout les femmes.
- **Des troubles cardiovasculaires** à type de troubles du rythme cardiaque.
 - **D'autres effets indésirables** plus rares peuvent également s'observer à type de neuropathies, d'atteintes neurosensitives comme des lésions rétinienne ou une perte brutale d'audition, d'atteintes auto-immunes, pneumopathies interstitielles ou encore syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale aigue.

5.2.2. Ribavirine

La Ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse de la guanosine découvert en 1972 qui a montré une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN.

Le mécanisme d'action de la Ribavirine seule reste encore incertain, il semblerait qu'étant un analogue de nucléoside de guanosine elle agirait comme un *inhibiteur de la polymérase virale* affectant ainsi la synthèse des protéines virales.

Elle augmente également la fréquence des mutations via son incorporation dans les génomes nouvellement synthétisés. Elle induirait également un défaut dans l'appariement des bases nucléotidiques. La diminution du pouvoir infectieux du virus

est due à cette *mutagénèse dirigée mortelle*. Ce mécanisme d'action reste encore controversé certains chercheurs ayant publié des études contradictoires. [11] [108]

Les autres mécanismes décrits retrouvés sont :

- *un effet immunomodulateur*, la ribavirine favoriserait la réponse immunitaire cellulaire T de type « Th1 » en stimulant la sécrétion de cytokines (IL-12, IL-2...).
- Une réduction du GTP via *l'inhibition compétitive de l'inosine monophosphate déshydrogénase*. [77]

Après l'administration d'une dose unique de Ribavirine par voie orale l'absorption est rapide entre 1 à 2 heures pour obtenir le Tmax et la demi vie varie entre 140–160h. La biodisponibilité de la Ribavirine est augmentée par la prise simultanée d'un repas riche en graisses.

Chez les malades infectés par le VHC de génotype 1 le taux de réponse était plus important chez les malades recevant l'association peg-interféron/ribavirine pendant 48 semaines et une dose forte de ribavirine (1000–1200mg/j).

A contrario, chez les malades infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 la réponse virologique était similaire après 24 ou 48 semaines de traitement. De plus, chez ces patients la RVS était du même ordre chez les groupes de malades recevant une faible dose de ribavirine (800mg/j) ou une forte dose (1000–1200mg/j). [3]

Par conséquent, les malades de génotype 1 devaient être traités pendant 48 semaines avec une dose forte de ribavirine (1000 ou 1200mg/j en fonction le poids du malade).

Les malades de génotype 2 ou 3 recevaient quant à eux 800mg de ribavirine par jour pendant seulement 24 semaines.

Quel que soit le génotype les malades recevaient une injection par semaine d'interféron pégylé tout au long du traitement. La dose est de 80µg/sem pour le pegIFN alpha-2a et de 1.5µg/kg/sem pour le pegIFN alpha-2b. [106]

Les principaux effets indésirables :

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

L'hyperuricémie

Des manifestations cutanées : éruptions cutanées, prurit, sécheresse cutanée, alopecie, photosensibilisation.

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

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

5.2.3. Les antiviraux d'action directe (AAD) : une révolution thérapeutique

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 [109].

Les 3 principales classes thérapeutiques de l'hépatite C sont les antiprotéases, les inhibiteurs de la protéine NS5A et les inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B.

Les médicaments de l'hépatite C disponibles en 2017 en France sont indiqués dans les tableaux 14 et 15 [77,105].

Au Maroc deux molécules sont disponibles : Sofosbuvir et Daclatasvir .Et l'association Sofosbuvir /ledipasvir (H

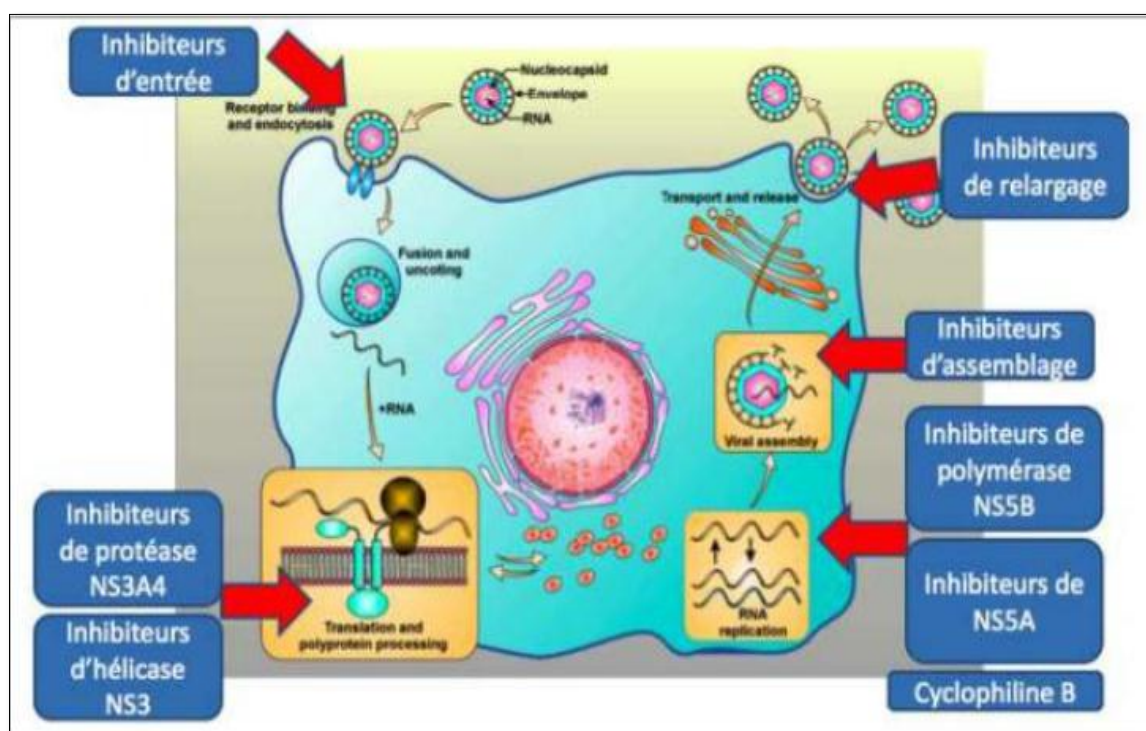


Figure 14 : Les cibles potentielles des agents antiviraux directs. [109]

Tableau 9 : médicaments de l'hépatite C [77,102]

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

a) Les inhibiteurs de protéase NS3/NS4A

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 [110].

Ils vont empêcher le découpage de la polyprotéine à l'origine du développement des nouveaux virions ; cette action est spécifique au VHC de génotype 1.

Il existe des antiprotéases dites de première génération comme le Bocéprévir et le Télaprévir (retirés du marché en 2015) ainsi que de seconde génération comme le Siméprévir.

i. Siméprévir

Le siméprévir une antiprotéase dite de 2^{de} génération ayant obtenu une AMM en 2014, ayant une activité inhibitrice spécifique sur la serine protéase NS3/4A. Le siméprévir est indiqué dans le traitement de l'atteinte chronique par le VHC en association avec d'autres médicaments. Il n'est jamais utilisé en monothérapie, il peut être associé à la bithérapie peg-interféron + ribavirine ou au sofosbuvir.

La dose journalière recommandée est de 150 mg soit une gélule par jour à prendre avec la nourriture.

La durée du traitement peut varier de 12 à 48 semaines en fonction des traitements associés et des antécédents thérapeutiques du patient (naïf, non répondeur) [111]. Ce médicament a été retiré du marché en 2018.

ii. Grazoprevir

Le Grazoprevir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A. Il est utilisé en association avec un inhibiteur de la protéine NS5A l'Elbasvir dans une spécialité nommée ZEPATIER® ayant obtenu son AMM en juillet 2016.

Il est utilisé dans le traitement des infections chroniques VHC de génotypes 1 et 4 pour une durée de 12 semaines à l'exception des génotypes 1a et 4 pour lesquels une adjonction de ribavirine et une prolongation de la durée du traitement est possible jusqu'à 16 semaines.

La dose recommandée est de 100 mg par jour (associé à 50 mg de Elbasvir) soit un comprimé par jour.

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou aux excipients
- Administration chez un sujet présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère
- Co-administration avec les inhibiteurs du polypeptide IB transportant des anions organiques (Rifampicine, atazanavir, lopinavir, aquinavir, ciclosporine ...)
- Co-administration avec des inducteurs du cytochrome P450 (CYP3A4) ou la P-gp (phénytoïne, carbamazépine, millepertuis) (112)(113)(114)

iii. Voxilaprevir

Voxilaprevir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A utilisé en association avec le SOFOSBUVIR et le VELPATASVIR dans la spécialité VOSEVI® . Il a obtenu son AMM en juillet 2017 dans la prise en charge de l'hépatite C chronique pangénotypique. Tout comme le Maviret® cette association possède une efficacité virologique importante avec un taux de guérison supérieur à 90%.

La dose recommandée de VOXILAPREVIR est de 100 mg par jour (associé à 400 mg de SOFOSBUVIR et 100 mg de VELPATASVIR), soit un comprimé de Vosevi ® en une prise journalière accompagnée de nourriture. 58

La durée du traitement est de 8 semaines chez les sujets naïfs sans cirrhose et de 12 semaines chez les sujets ayant une cirrhose compensée et chez les sujets préalablement traités par un AAD avec ou sans cirrhose.

Les principaux effets secondaires observés lors de la prise de ces médicaments sont légers ou modérés avec possible apparition de céphalées, asthénies, des syndromes intestinaux comme des nausées et des diarrhées ainsi que des insomnies. [115]

iv. Glecaprevir

C'est un inhibiteur de la protéase NS3/4A utilisé en association (jamais seul) avec un inhibiteur de la protéine NS5A (Pibrentasvir) dans une spécialité nommée Maviret® qui a obtenu son AMM en 2017.

Cette association est pan-génotypique, elle agit donc contre tous les génotypes viraux. La dose journalière recommandée de GLECAPREVIR est de 300 mg (associé à 120 mg de PIBRENTASVIR) soit trois comprimés de Maviret® en une prise avec de la nourriture.

La durée du traitement est de 8 semaines chez les patients sans cirrhose et de 12 semaines chez les patients avec cirrhose. Une prolongation du traitement est possible jusqu'à 16 semaines chez les patients en échec thérapeutique préalable avec pegIFN associé à la ribavirine en présence ou non de SOFOSBUVIR.

Comme la plupart des AAD, il existe très peu d'effets indésirables lors du traitement par le GLECAPREVIR : des céphalées, asthénies, diarrhées, nausées, prurits. Les principales contre-indications sont :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou excipients
- Administration chez un sujet ayant une insuffisance hépatique sévère
- Co-administration avec les produits contenant l'atazanavir, l'atorvastatine, simvastatine, l'éthinylestradiol, les inducteurs puissants du cytochrome CYP3A4 et de la P-gp. [116]

b) Les inhibiteurs de la protéine NS5A

La protéine NS5A peut être considérée comme le « chef d'orchestre » du complexe de réplication virale car elle intervient dans les différents processus permettant la réplication de l'ARN viral comme par exemple son rôle majeur dans la formation des vésicules à doubles membranes, étant considérée comme le siège du complexe réplicatif du VHC. Ainsi en inhibant les protéines NS5A, les anti NS5A vont bloquer la formation des vésicules indispensables à l'assemblage du complexe de réplication virale. De plus, ils vont intervenir dans différents autres mécanismes notamment par l'inhibition des relations de la protéine NS5A avec d'autres protéines virales et cellulaires leur conférant ainsi une activité antivirale très puissante. [117]

Les anti NS5A ont une activité pluri-génotypique ou pan-génotypique, ils sont utilisés en association avec les antiprotéases ou avec les antipolymérases NS5B.

i. Daclatasvir

C'est le 1^{er} représentant de la classe des inhibiteurs de la polymérase NS5A.

La dose recommandée de DACLATASVIR est de 60 mg soit un comprimé en prise unique journalière avec ou sans nourriture.

La durée du traitement est en fonction du génotype contracté par le patient, de son état hépatique, des molécules associées, et de la cinétique virale. Elle peut varier entre 12 et 24 semaines. [118]

Le DACLATASVIR est un médicament bien toléré avec peu d'effets indésirables, les principaux sont l'asthénie, les céphalées et les nausées. [118]

Le DACLATASVIR est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
- Co-administration avec des inducteurs puissants des cytochromes P450 3A4 et du transporteur, des glycoprotéines P (P-gp) pouvant entraîner une diminution des concentrations plasmatiques et donc de l'efficacité du daclatasvir. (Par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine, la rifabutine, la dexaméthasone à usage systémique, le millepertuis).

ii. Ledipasvir

Inhibiteur de la protéine NS5A, il a obtenu son AMM en novembre 2014.

Il est responsable de l'inhibition de la réplication virale ainsi que de l'assemblage des virions. Il est présenté sous la forme d'un unique comprimé contenant 90mg de Ledipasvir et 400mg de Sofosbuvir (**Harvoni**®). Il doit être pris une fois par jour avec ou sans nourriture.

Son élimination est principalement biliaire sous forme inchangée. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux.

La solubilité du Ledipasvir diminue lorsque le pH augmente, les médicaments tels que les

anti-H2 ou les IPP pourraient donc diminuer la concentration du médicament.

Son utilisation est contre indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
- Co-administration avec la rosuvastatine
- Utilisation simultanée des inducteurs puissants de la P-gp pouvant entraîner une diminution de la concentration du ledipasvir et donc une diminution de l'efficacité. [119]

iii. Velpatasvir

Le velpatasvir est également un inhibiteur de la polymérase NS5A.

Il est utilisé dans la prise en charge de l'hépatite C chronique en association avec le sofosbuvir dans l'association **Epclusa**® et au sofosbuvir et voxilaprévir dans **Vosevi**®. Il possède une activité pan-génotypique ; il est donc utilisé quel que soit le génotype viral ainsi que le stade de fibrose.

La dose recommandée est de 100mg de velpatasvir associée à 400 mg de sofosbuvir par jour soit un comprimé d'Epclusa® par jour à prendre avec ou sans nourriture.

La durée du traitement est de 12 semaines avec cette association ; la co-administration de ribavirine peut être envisagée chez les patients infectés par le génotype 3 présentant une cirrhose décompensée.

Les principaux effets indésirables ressentis avec ce traitement sont une asthénie, des céphalées et des nausées.

Son utilisation est contre indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
- Utilisation concomitante des inducteurs puissants de la P-gp et des cytochromes P450 entraînant une diminution de la concentration et donc l'efficacité des antiviraux. [120]

iv. Autres anti NS5A

Elbasvir utilisé en association avec grazoprévir dans la spécialité Zepatier[®].

Pibrentasvir est un inhibiteur pan-génotypique de la NS5A utilisé en association avec le glécaprévir dans la spécialité Maviret[®].

c) les inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B

Concernant les anti-polymérases il existe deux types d'inhibiteurs :

- Les inhibiteurs nucléosidiques (IN) ou nucléotidiques de la polymérase NS5B
- Les inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de la polymérase NS5B

Les premiers vont rentrer en compétition avec le substrat naturel de la polymérase pour se lier à l'ARN polymérase ARN dépendante. Leur liaison provoquera un effet terminateur de chaîne après leur incorporation dans le nouvel ARN synthétisé.

Les INN vont quant à eux altérer la conformation de la polymérase en se fixant sur l'un des quatre sites allostériques à la surface de l'enzyme. Ce changement de conformation va être responsable du blocage de la fonction catalytique de l'enzyme et ainsi de la réplication.

i. Sofosbuvir [121, 122]

Le sofosbuvir est un inhibiteur nucléosidique de la polymérase NS5B, analogue nucléotidique spécifique du VHC ayant une activité pan-génotypique.

Le sofosbuvir est utilisé dans la prise en charge de l'hépatite C en association à la ribavirine et aux Peg-interférons mais également à d'autres antiviraux d'action directe comme le velpatasvir dans la spécialité Epclusa[®] ou le lédipasvir dans la spécialité Harvoni[®], ou encore au velpatasvir et voxilaprévir dans la spécialité Vosevi[®].

Le sofosbuvir est une prodrug. Il est activé lors de deux étapes intracellulaires.

Tout d'abord lors du 1^{er} passage hépatique par un clivage hydroxylique effectué par des enzymes comme la carboxylésterase 1 ; ce clivage est ensuite suivi d'une phosphorylation par des nucléotides kinases aboutissant ainsi à la formation de deux analogues dont l'un possédant une activité pharmacologique qui est un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203).

La dose recommandée de sofosbuvir est de 400 mg soit un comprimé une fois par jour à prendre pendant un repas.

La durée du traitement varie de 12 à 24 semaines en fonction des molécules associées, du génotype viral et de la maladie hépatique du patient.

La clairance rénale est la voie principale d'élimination du sofosbuvir et son métabolite inactif 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 une molécule très bien tolérée ; les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées et des nausées.

En association à la ribavirine, les principaux effets indésirables sont la rhinopharyngite, l'anémie, l'insomnie, la dépression, la dyspnée, la toux, les nausées, la constipation, les prurits, l'arthralgie, les myalgies, l'asthénie.

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.

L'utilisation du sofosbuvir est contre indiquée en cas :

- D'hypersensibilité aux principes actifs ou aux excipients
- Administration concomitante d'Amiodarone du fait la présence de quelques cas d'arythmie lors de prise de sofosbuvir.

ii. Dasabuvir [123]

Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B. Il a obtenu son AMM en 2015. Il est utilisé dans la prise en charge de l'hépatite C à VHC de génotype 1 en association avec d'autres antiviraux d'action directe avec ou sans ribavirine et ne doit jamais être utilisé en monothérapie.

La dose recommandée à administrer est de 500 mg par jour soit un comprimé à 250 mg deux fois par jour matin et soir.

La durée du traitement dépend du sous-type viral, de l'état hépatique ainsi que des molécules utilisées en association.

Le dasabuvir (en association avec ombitasvir/paritaprévir/ritronavir) est très bien toléré avec très peu ou pas d'effets indésirables graves. Il a cependant été relevé chez 20% des patients, des asthénies et des nausées.

L'utilisation du dasabuvir est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients

- Dasabuvir est un substrat des cytochromes P2C8. Son administration concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, efavirenz, evirapine, etravirine, rifampicine, millepertuis) peut entraîner une diminution des concentrations de dasabuvir par augmentation de son métabolisme et donc une perte d'efficacité. 63
- Au contraire l'administration concomitante d'inhibiteur enzymatique (Gemfibrozil)
- peut entraîner une augmentation des concentrations au-delà des doses recommandées
- par diminution du métabolisme et ainsi engendrer une toxicité.

Tableau 10 : présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C

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
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30 et 60 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 50 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour
Glecaprevir + Pibrentasvir	Comprimés avec Glecaprevir 100 mg et Pibrentasvir 40 mg	3 comprimés une fois par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg et Voxilaprevir 100 mg	1 comprimé par jour

5.3. Stratégies thérapeutiques

Selon les recommandations AFEF 2018

Il existe des stratégies dites pan-génotypiques qui doivent être privilégiées et des stratégies non pan-génotypiques.

5.3.1. Stratégies pangénotypiques

Deux options sont disponibles quel que soit le génotype du VHC :

- **Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa ®)** pendant 12 semaines
- **Glecaprevir + Pibrentasvir** pendant 8 à 16 semaines

Le traitement par **Sofosbuvir + Velpatasvir** pendant 12 semaines permet d'obtenir une RVS > 95% quel que soit le génotype et la fibrose hépatique [124, 125]

Le traitement par **Glecaprevir + Pibrentasvir** pendant 8 à 12 semaines (selon la sévérité de la maladie hépatique) permet d'obtenir une RVS > 95% quel que soit le génotype (AFEF) sauf, chez les patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, infectés par un VHC de génotype 3, chez lesquels 16 semaines sont nécessaires pour atteindre l'objectif de RVS > 95%. [126]

Dans les essais thérapeutiques du traitement de l'hépatite C par Glecaprevir + Pibrentasvir, la durée du traitement était de 12 semaines lorsque l'élasticité hépatique par Fibroscan® était $\geq 12,5$ kPa ou lorsque le Fibrotest® était $\geq 0,75$ avec APRI ≥ 2 . Dans les autres cas, la durée de traitement était de 8 semaines.

5.3.2. Stratégies non pan-génotypiques

D'autres stratégies thérapeutiques, dépendantes du génotype, peuvent être utilisées en raison de leur efficacité, leur tolérance, leur facilité d'emploi (une seule prise quotidienne), et leur durée courte de traitement de 8 à 12 semaines.

Deux options sont disponibles selon le génotype du VHC :

- **Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni ®)** pendant 8 semaines
- **Grazoprevir + Elbasvir** pendant 12 semaines

Le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines permet d'obtenir une RVS > 95% chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et sans maladie hépatique sévère [127].

Le traitement par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines permet d'obtenir une RVS > 95% chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b [128], chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a avec une charge virale initiale ≤ 800000 UI/ml [129] et chez les patients jamais traités par interféron + ribavirine infectés par un VHC de génotype 4 [130].

6. Suivi pendant et après le traitement

a. Suivi pendant le traitement

Le suivi du traitement doit être initié dès la mise en place du traitement et poursuivi mensuellement. Il a pour objectif principal de s'assurer d'une bonne observance, de l'évaluation des effets indésirables et des éventuelles interactions médicamenteuses.

Cette surveillance est basée sur une collaboration étroite entre plusieurs professionnels comme le médecin généraliste, l'addictologue, le pharmacien, le psychologue, l'infirmier et autres associations de patients.

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. [102]

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. [132, 133]

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. [102]

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 (béta-bloquants par exemple), une surveillance rapprochée est souhaitable [106].

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 [106].

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 [134, 135]. La responsabilité du traitement antiviral dans la survenue de cet effet indésirable n'a pas été établie.

b. Suivi virologique après traitement

Une charge virale du VHC doit être réalisée 12 semaines après l'arrêt du traitement. Si la charge virale du VHC est indétectable, le patient est considéré comme en réponse virologique soutenue, c'est-à-dire guéri virologiquement. Les patients doivent être informés de la persistance des anticorps anti-VHC après guérison virologique. La persistance de comportements à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) expose au risque de réinfection avec une incidence annuelle estimée entre 1% et 2% [136]. Chez ces patients, une recherche régulière de la charge virale du VHC doit être proposée.

c. Suivi de la maladie hépatique après traitement

Après RVS, les patients avec maladie hépatique sévère doivent bénéficier de la poursuite du dépistage semestriel du CHC, même si le risque de CHC diminue par rapport aux patients sans RVS [137]. La durée de ce dépistage n'est pas définie, certaines études montrant la persistance d'un risque de CHC plusieurs années après la RVS. Des varices œsophagiennes préexistantes au traitement doivent aussi être surveillées, selon les recommandations actuelles. En l'absence de maladie hépatique sévère, les patients ayant des comorbidités hépatiques (co-infection VHB, consommation d'alcool, syndrome métabolique) doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier, et une éducation pour la santé adaptée doit leur être proposée.

7. Echec du traitement

7.1. Bilan initial

Les causes potentielles d'échec au traitement sont une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses, un arrêt prématuré, ou une résistance virologique. Une réinfection doit aussi être systématiquement recherchée. La plupart des schémas thérapeutiques ne nécessitent pas la recherche des mutations de résistance (RAS).

Toutefois, dans certains cas, cette recherche peut aider à la prise de décision quant au choix de l'association d'agents antiviraux directs. C'est le cas chez les patients en échec d'un traitement comprenant des agents antiviraux directs anti-NS5A de deuxième génération (Elbasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir) pour lesquels les RAS persistent dans le temps. Les dossiers des patients en échec à un traitement par agents antiviraux directs doivent être présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de recours en lien avec un virologue expert. En cas de cirrhose décompensée, les dossiers doivent être discutés avec une équipe de transplantation hépatique. (AFEF)

7.2. Traitement de recours après échec par antiviraux de première génération

Dans un premier lieu on peut distinguer les patients en échec d'un traitement par antiviraux de première génération. Ce sont les patients en échec d'un traitement préalable par sofosbuvir + ribavirine, sofosbuvir + siméprevir, daclatasvir ou ledipasvir, paritaprévir+ ombitasvir+/-

dasabuvir.

Pour cela il existe selon les recommandations trois options possibles :

- **sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir pendant 12 semaines.**

Dans une étude nommée POLARIS-4, 182 patients en échec d'un traitement par antiviraux directs de 1ère génération n'incluant pas dans leur traitement un inhibiteur de NS5A ont été traités par l'association Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines : il a été observé une RVS de 98%. [138]

Dans une étude similaire nommée POLARIS-1 incluant 263 patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct contenant un inhibiteur de NS5A de première génération ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (19), il a été observé une RVS de 96%. [138]

Ces travaux ont permis de déterminer que les cas d'échec après retraitement étaient survenus chez des patients présentant des cirrhoses compensées. Le traitement par cette option est donc une approche optimale lors de la mise en place de retraitement, cependant chez les patients à génotype 3 qui présentent une cirrhose compensée, une prolongation du traitement à 24 semaines ou l'ajout de ribavirine pourrait apporter un bénéfice.

- **glécaprévir + pibrentasvir pendant 12 semaines.**

Dans l'étude MAGELLAN-1, 91 patients infectés par un VHC de génotype 1 (sauf 3 patients infectés par un VHC de génotype 4), en échec d'un traitement contenant différents agents antiviraux directs de première génération ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 à 16 semaines. Chez les 27 patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de NS5A, la RVS était de 100 % [139]. Chez les 34 patients naïfs d'inhibiteur de protéase et en échec d'un traitement avec inhibiteur de NS5A, la RVS était de 88 % (14/16) après 12 semaines et 94 % (17/18) après 16 semaines de traitement. Aucun impact des RAS NS5A initiaux sur la RVS n'a été rapporté dans le bras 16 semaines. Chez les 24 patients en échec d'un traitement comportant une association d'inhibiteur de protéase + inhibiteur de NS5A, la RVS était de 79 % et 81 % après respectivement 12 et 16 semaines de traitement. Ainsi, il apparaît que cette stratégie n'est pas optimale chez tous les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération et ne peut donc pas être recommandée

- **sofosbuvir + glécaprévir + pibrentasvir pendant 12 semaines.**

Dans l'étude de l'ATU de l'association glécaprévir+ pibrentasvir, deux patients en échec d'un traitement par des antiviraux directs ont été traités par l'association sofosbuvir + glécaprévir +

pibrentasvir pendant 12 semaines la RVS4 a été 100%. [140]

Des études contenant un plus grand nombre de patients devraient apparaître dans les années à venir pour confirmer l'utilisation de cette option comme alternative thérapeutique à l'association de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir chez les patients en échec de traitement par AAD de 1^{ère} génération.

7.3. Traitement de recours après traitement par agents antiviraux contenant un inhibiteur de NS5A de deuxième génération

On peut observer des patients en échec de traitements par des agents antiviraux inhibiteurs de la protéine NS5A de 2^{ème} génération. À ce jour aucune alternative thérapeutique n'est recommandée chez ces patients.

8. Cas particuliers

8.1. Cirrhose décompensée et transplantation hépatique

8.1.1. Cirrhose décompensée

La cirrhose décompensée est définie par un score de Child-Pugh $\geq$ B7. La RVS est associée à une baisse de la pression portale, une diminution du risque de décompensation, une baisse de l'incidence du CHC, une diminution du nombre de journées d'hospitalisation et une amélioration de la survie [141]. Les options thérapeutiques utilisant un inhibiteur de protéase sont contre-indiquées. Compte tenu des résultats des essais thérapeutiques, l'objectif de recommandations pour les stratégies thérapeutiques conduisant à une RVS $> 95\%$ n'est pas applicable chez ces patients. Les options thérapeutiques doivent être discutées en fonction du score de Child-Pugh. Chez les patients Child-Pugh B, trois options thérapeutiques ont été évaluées.

Le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (87 patients) a permis d'obtenir une RVS de 94 % [142].

Dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2, le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines (115 patients) a permis d'obtenir une RVS de 87 % [143, 144].

Dans l'étude ALLY-1, le traitement par Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (32 patient) a permis d'obtenir une RVS de 94 % [145].

En privilégiant une stratégie pangénotypique, comme dans les autres situations, le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines est à recommander. Chez les patients Child-Pugh C, deux options thérapeutiques ont été évaluées.

Dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2, le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (48 patients) a permis d'obtenir une RVS de 76% [143, 144].

Dans l'étude ALLY-1, le traitement par Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (16 patients) a permis d'obtenir une RVS de 56 % [145].

Le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines est à privilégier. Par analogie avec les résultats chez les patients de Child-Pugh B, le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines pourrait être utilisé.

8.1.2. Transplantation hépatique

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 d'inscription sur liste. L'absence d'adéquation entre le nombre de patients inscrits et le nombre de greffons proposés chaque année explique que les patients avec un score MELD < 25 ont peu accès à la transplantation hépatique. Les patients inscrits pour CHC sont greffés dans un délai de 6 à 12 mois, délai d'autant plus court que la cirrhose sous-jacente évaluée par le score MELD est plus sévère.

Deux questions restent débattues. Faut-il traiter l'infection par le VHC avant ou après la transplantation hépatique ? En cas de traitement efficace avant la transplantation hépatique, l'amélioration clinique souvent observée permet-elle de sortir de liste des patients candidats à la transplantation hépatique ?

Avant transplantation hépatique, les recommandations tiennent compte des contraintes inhérentes à la durée d'attente sur liste. Après transplantation hépatique, tous les patients doivent être traités en privilégiant les combinaisons sans ribavirine et celles n'interagissant pas avec les médicaments immunosuppresseurs. Deux options thérapeutiques ont été évaluées. L'association Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (79 patients dont 41 % de patients avec une maladie hépatique sévère) a permis d'obtenir une RVS de 96 % [146]. Dans l'étude MAGELLAN-2, l'association par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (100 patients dont 40 % de patients avec fibrose F0F1) a permis d'obtenir une RVS de 98 % [147].

8.2. Traitement des patients co-infectés VIH

La co-infection des patients atteints d'une hépatite C par le VIH va accélérer l'histoire naturelle du VHC qui aura pour conséquence une augmentation de la virémie du VHC qui entraînera un taux plus élevé du passage à la chronicité et un risque accru de transmission notamment pour les voies sexuelles et maternofoetale.[131]

Avec les premières thérapies utilisées pour la prise en charge de l'hépatite C notamment par Peg-interféron associé à la ribavirine, la prise en charge des deux pathologies VHC et VIH simultanément était difficile à effectuer ; cependant avec l'arrivée des AAD cette prise en charge s'est simplifiée avec la possibilité de prise en charge des deux pathologies simultanément tout en prenant en compte des interactions médicamenteuses potentielles entre les traitements antirétroviraux et antiviraux directs.

La mise en place d'un traitement par AAD chez les patients séropositifs au VIH relève d'un parcours spécialisé et doit être préalablement validé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire incluant plusieurs professionnels de santé de différentes spécialités. Lors de cette réunion la molécule d'AAD est choisie en fonction de son efficacité, de sa tolérance et de ses interactions potentielles avec le traitement antirétroviral. [131]

8.3. Traitement des patients co-infectés VHB

Une recherche du virus de l'hépatite B est systématiquement effectuée chez les patients infectés par le VHC. En cas de co-infection VHC/VHB le risque d'évolution vers des lésions hépatiques sévères est plus rapide que chez les sujets mono-infectés, donc la prise en charge sera effectuée indépendamment du stade de fibrose et relève également comme la co-infection avec le VIH, d'une RCP.

Il n'existe pas d'interaction entre le tenofovir et l'entécavir utilisés dans le traitement des infections par le VHB et les AAD. L'hépatite B devra être surveillée attentivement après élimination du VHC du fait de la réactivation de l'hépatite B chez des patients porteurs asymptomatiques de l'antigène HBs. [148]

8.4. Traitement des patients avec insuffisance rénale

L'insuffisance rénale sévère au stade 4 et 5 est définie par un débit de filtration glomérulaire estimé respectivement à 15–29mL/min et < 15mL/min. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère peuvent recevoir un traitement par AAD ; cependant un schéma sans sofosbuvir est privilégié.

Chez les patients dialysés, l'initiation du traitement est discutée au cas par cas.

Il existe deux options thérapeutiques utilisables dans la prise en charge des patients insuffisants rénaux ou dialysés :

- glécaprévir + pibrentasvir pendant 12 semaines
- grazoprévir + elbasvir pendant 12 semaines.

Chez les patients avec une insuffisance faible à modérée aucun ajustement de dose n'est recommandé. [102]

Les patients en insuffisance rénale sévère de stade 4 (débit de filtration glomérulaire estimé 15–29 mL/min/1,73m²) ou 5 (débit de filtration glomérulaire estimé < 15ml/min/1,73m² ou en dialyse) peuvent être traités par les agents antiviraux directs mais les schémas sans Sofosbuvir doivent être privilégiés. Chez les patients dialysés en projet de greffe rénale, l'initiation du traitement en pré ou post transplantation doit être discutée au cas par cas.

Deux options sont disponibles pour traiter les patients en insuffisance rénale sévère ou dialysés :

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines

Dans l'étude EXPEDITION IV, 104 patients (19 % de patients avec une cirrhose compensée) en insuffisance rénale sévère, dont 82 % de patients hémodialysés, ont été traités par l'association Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 98 % (un arrêt de traitement et un patient perdu de vue) [149]. L'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines a été évaluée chez des patients de génotype 1 avec insuffisance rénale terminale. La RVS était de 99 % [150].

DEUXIEME PARTIE

ETUDE PRATIQUE

I. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

Le but de ce travail est de contribuer à l'étude des antiviraux à action directe contre l'HVC à travers les patients atteints d'hépatite chronique virale C suivis dans le service de médecine interne de HMMI.

2. Objectifs spécifiques

Au cours de travail nous analyseront successivement :

- Le profil épidémiologique, clinique et biologique des patients traités
- L'efficacité des traitements à base des antiviraux à action directe, leurs effets indésirables et les motifs d'arrêt de traitement.
- le taux de RVS, d'échec, de résistance, et de rechute.

II. Matériels et méthodes

1. cadre d'étude

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

2. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossier et uni centrique regroupant tous les cas d'HVC diagnostiquées et traitées dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail durant une période de 04 ans allant de janvier 2016 à janvier 2020.

3. Population d'étude

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

Tous les malades ont été recrutés à partir :

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

Critères d'inclusion :

Notre série concerne :

- Tous les malades atteints d'hépatite C chronique dont le diagnostic d'hépatite virale chronique C a été confirmé par une virémie positive
- Naïfs, rechuteurs ou non répondeurs à un traitement antérieur par Interféron pegylé et ribavirine, tous génotypes confondus

Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

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

Explorations :

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

- La recherche des anticorps anti-HVC par un test ELISA troisième génération
- Le Génotypage du VHC
- La mesure de la charge virale par PCR en temps réel

- Evaluation de la fibrose et de l'activité hépatique par méthode invasif et/ou non invasif
- 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 :

- **SOFOBUVIR + DACLATASVIR**
- **SOFOBUVIR + RIBAVIRINE**
- **SOFOBUVIR + DACLATASVIR + RIBAVIRINE**

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

Génotype 1	Patients non cirrhotiques	SOFOBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines	
	Patients cirrhotiques	SOFOBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines	
		SOFOBUVIR + DACLATASVIR + RIBAVIRINE pendant 12 semaines	
Génotype 2	Patients non cirrhotiques	Naïfs	SOFOBUVIR + RIBAVIRINE pendant 12 semaines
		prétraités	SOFOBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines
			SOFOBUVIR + RIBAVIRINE pendant 12 semaines
	Patients cirrhotiques	SOFOBUVIR + RIBAVIRINE pendant 24 semaines	
		SOFOBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines	

4. Recueil de données

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

Les informations recueillies sont:

Données épidémiologiques :

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

Données cliniques :

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

Données biologiques :

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

Données virologiques :

- Sérologie virale, la charge virale, génotype.

Données histologiques :

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

Prise en charge thérapeutique :

- Statut thérapeutique des patients : Naïfs, rechuteurs ou non répondeurs à la bithérapie pégylée
- Stratégie thérapeutique suivie
- Effets secondaires sous traitement.
- Réponse au traitement.
- Evolution clinique et biologique.
- RVS.
- Résistance au traitement.
- Rechute.

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

FICHE D'EXPLOITATION

Identité

Nom

Age

Sexe

ATCDs ou facteurs de risques

- | | | | | |
|-----------------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|
| - Transfusion sanguine | oui | ☐ | non | ☐ |
| - Toxicomanie | oui | ☐ | non | ☐ |
| - accident professionnel | oui | ☐ | non | ☐ |
| - Rapports sexuels non protégés | oui | ☐ | non | ☐ |
| - Hémodialyse | oui | ☐ | non | ☐ |
| - Soins dentaires | oui | ☐ | non | ☐ |
| - Chirurgie | oui | ☐ | non | ☐ |
| - Diabète | oui | ☐ | non | ☐ |
| - Alcool | oui | ☐ | non | ☐ |
| - Tabac | oui | ☐ | non | ☐ |
| - Tatouage | oui | ☐ | non | ☐ |
| - source présumé de contamination | | | | |

Date du diagnostic :

Circonstances de découverte

- Fortuite
- Surveillance post transfusionnelle
- Don de sang
- Accident contaminant

Signes cliniques

- | | | |
|----------------------------|--------------------------|----------|
| - Ictère | ☐ | |
| - Asthénie | ☐ | |
| - Syndrome pseudo-grippale | ☐ | |
| - Autre symptôme | ☐ | lequel : |

Biologie

- ALAT = x N ASAT = x N Bilirubine (mmol/l)=
- Ac anti-VHC (ELISA) : Positif ☐ Négatif ☐
- ARN du VHC : Positif ☐ Négatif ☐ non fait ☐ Valeur =
- GENOTYPE : 1a ☐ 1b ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐
- Virus associés : Aucun ☐ VHB ☐ VIH ☐

- Evaluation de la fibrose : PBF ☐ Fibrotest ☐ Fibroscanner ☐

- score de METAVIR :

Prise en charge thérapeutique

Statut thérapeutique

- Naïf ☐
- Rechuteur ☐ stratégie thérapeutique suivie :
- non répondeur ☐ stratégie thérapeutique suivie :

Traitement actuel

-Date de début du traitement

-Molécules

-Durée de traitement

Effets indésirables sous traitement

Fatigue ☐ Céphalées ☐ Insomnie ☐
Diarrhées ☐ Nausées ☐ autre :

Arrêt de traitement

- Arrêt de traitement : oui ☐ non ☐
- Motif ☐ Durée ☐
- Reprise de traitement : oui ☐ non ☐

Résultats

Réponse virologique

Charge virale = 0 à :

4 S : oui ☐ non ☐

12 S : oui ☐ non ☐

24 S : oui ☐ non ☐

Réponse virale soutenue : oui ☐ non ☐

Echec au traitement : oui ☐ non ☐

Prolongation de traitement : oui ☐ non ☐ durée =

Rechute : oui ☐ non ☐

Durée de rémission =

5. Analyse statistique

Les données ont été saisies, codées et analysées sur un fichier Excel.

L'analyse s'est déroulée par la description de l'échantillon étudié selon les caractéristiques sociodémographiques, épidémiologiques, paraclinique, thérapeutique, et cliniques.

RESULTATS

Nous avons colligé 20 cas de VHC

1. Profil épidémiologique

1.1. L'âge

L'âge moyen de nos patients était de 57,05 ans avec des extrêmes allant de 22 ans à 82 ans.

Le pic de fréquence se situe entre 60 et 79 ans. Cette tranche représente 50 % des cas. Les tranches d'âge 20–39 et $\geq$ à 80 ans sont les moins touchées, représentant respectivement 15 % et 5% des cas. Aucun cas n'a été découvert avant 19 ans.

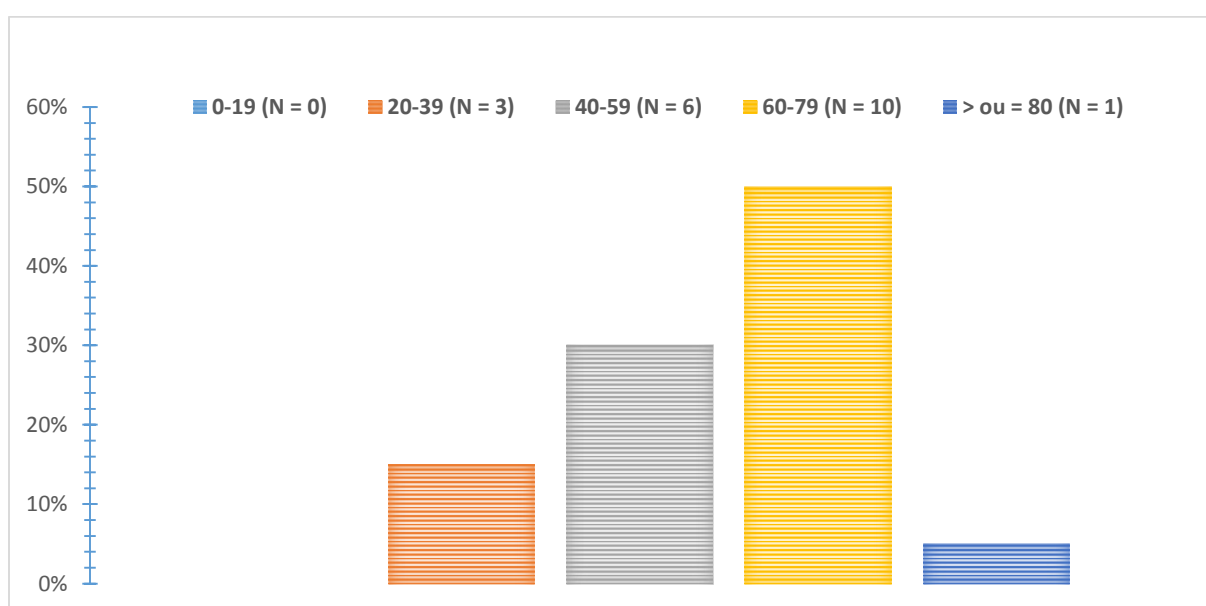


Figure 15 : répartition des patients selon la tranche d'âge

1.2. Le sexe

Sur les 20 patients de notre série, nous avons retrouvé une prédominance masculine avec :

- 13 cas de sexe masculin soit 65 %
- 7 cas de sexe féminin soit 35 %
- Sexe ratio H/F : 1,85

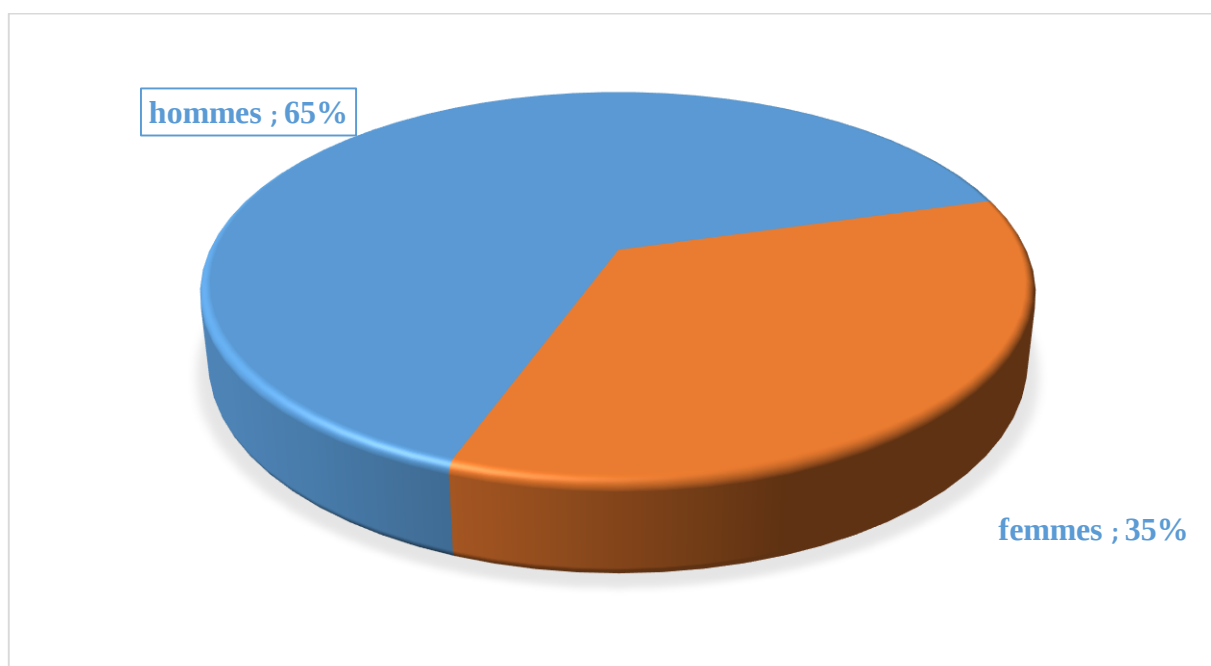


Figure 16 : répartition des patients selon le sexe

1.3. Les antécédents

Tableau 11 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux, chirurgicaux et toxique

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage
Médicaux	9	45%
Chirurgicaux	8	40%
Toxiques	3	15%

On note 12 cas, présentant des antécédents médicaux et/ou chirurgicaux, ce qui représente 60% de l'ensemble des cas.

40 % des cas étudiés n'ont pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux

i. Antécédents Médicaux :

Diabète : Il a été retrouvé chez 7 malades soit 35 % de total de nos patients. Un seul patient est insulinodépendant, les autres patients sont des diabétiques non insulinodépendants.

Hémodialyse : 2 malades soit 10% de nos patients

Cardiopathies : 5 cas ont une cardiopathie soit 15% : dont 4 hypertendus 10% et un patient présentant une valvulopathie avec ACFA

Hypothyroïdie : 2 malades ont présenté dans leurs antécédents une hypothyroïdie pour laquelle ils ont été sous traitement, soit 10% du total de nos patients.

ii. **Antécédents chirurgicaux**

8 malades, soit 40 %, avaient des antécédents chirurgicaux divers à type de chirurgie ORL, chirurgie viscérale (appendicite,...), gynécologique ou traumatologique. La notion de transfusion demeure imprécise durant ces interventions.

iii. **Antécédents toxiques**

15 % des patients ont déclaré être tabagique actif. 10 % des patients ont déclaré d'avoir des antécédents de consommation d'alcool.

2. Caractéristiques de l'HVC

2.1. Facteurs de risque de contamination par HVC

- 5 patients (25 %) avaient comme facteur de risque des soins dentaires chez le mécanicien dentiste.
- 2 patients (10 %) avaient bénéficié de transfusion de sang ou de ses dérivés avant l'année 1994.
- Chez 2 patients (10 %), on a noté d'antécédents de rapports sexuels non protégés.
- 1 patient portait (5 %) un tatouage.
- Une profession à risque (infirmière) a été notée chez une patiente (5 %).
- la toxicomanie intraveineuse : aucun cas.

Tableau 12 : répartition des patients selon les facteurs de risque de contamination

Facteurs de risque	Nombre de cas	Pourcentage
Chirurgie	8	40%
Soins dentaires	5	25%
Transfusion ou produits sanguins	3	15%
Hémodialyse	2	10%
Rapports sexuels non protégés	2	10%
Tatouage	1	5%
Exposition professionnelle	1	5%
Toxicomanie IV	0	0%

On note que 11 cas, présentant un ou plusieurs facteurs de risque précités, soit mixte, ce qui représente 55% de l'ensemble des cas.

45% des cas étudiés n'ont pas de facteurs de risque identifiable.

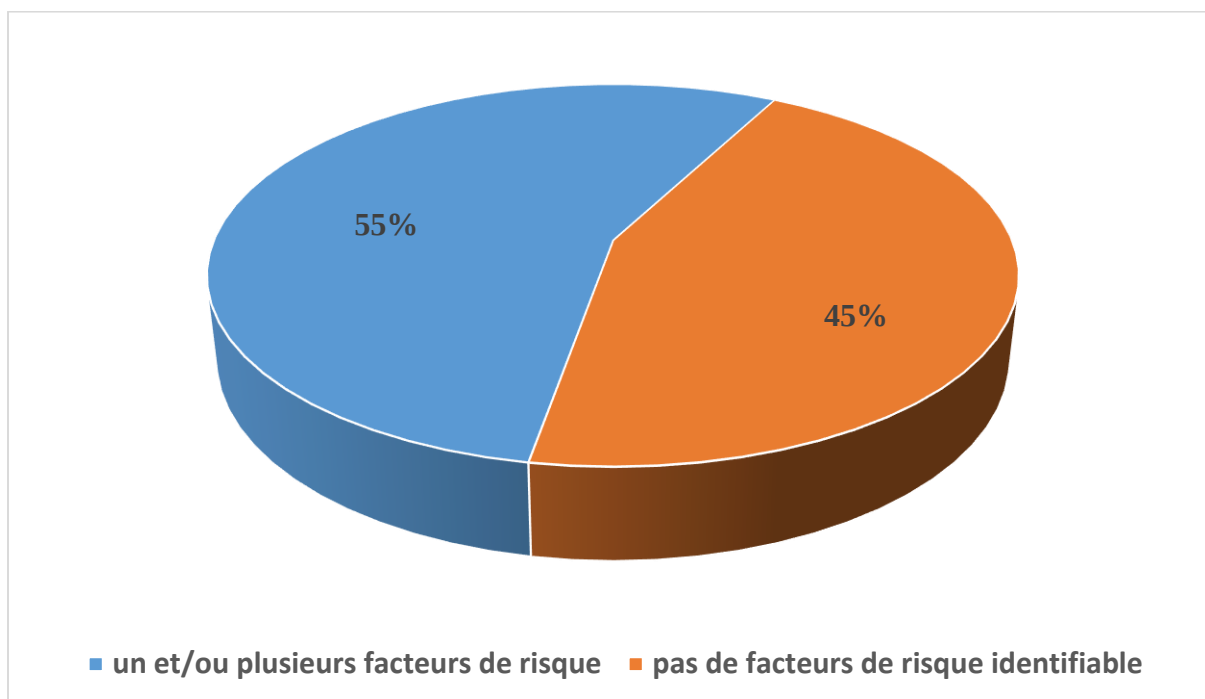


Figure 17 : Répartition selon la présence ou l'absence de FDR

2.2. Circonstances de découverte de l'infection par le VHC

Pour 55 % des cas, la découverte est faite suite à des symptômes :

- Le symptôme le plus rencontré est l'asthénie durable qui constitue un motif de consultation pour 4 patients, soit un taux de 20 %.
- suivi de subictère avec un taux de 15 % soit 3 patients.
- Douleur de l'hypochondre droit, à type de colique hépatique, simple picotement ou pesanteur, avec un taux de 10 % soit 2 patients.
- prurit avec un taux de 5 % soit 1 malade.
- myalgie et arthralgie avec un taux de 5 % soit 1 patient.

Les formes asymptomatiques, de découverte fortuite lors d'un bilan systématique représentaient 25 % soit 5 malades. Ces bilans ont été demandés dans le cadre de la recherche étiologique d'une cirrhose, d'une maladie auto-immune ou bien d'autres pathologies.

5% des patients soit 1 patient ont été référés par le centre de transfusion suite à la découverte d'une sérologie VHC positive.

Chez 15 % des patients le mode de découverte est non déterminé.

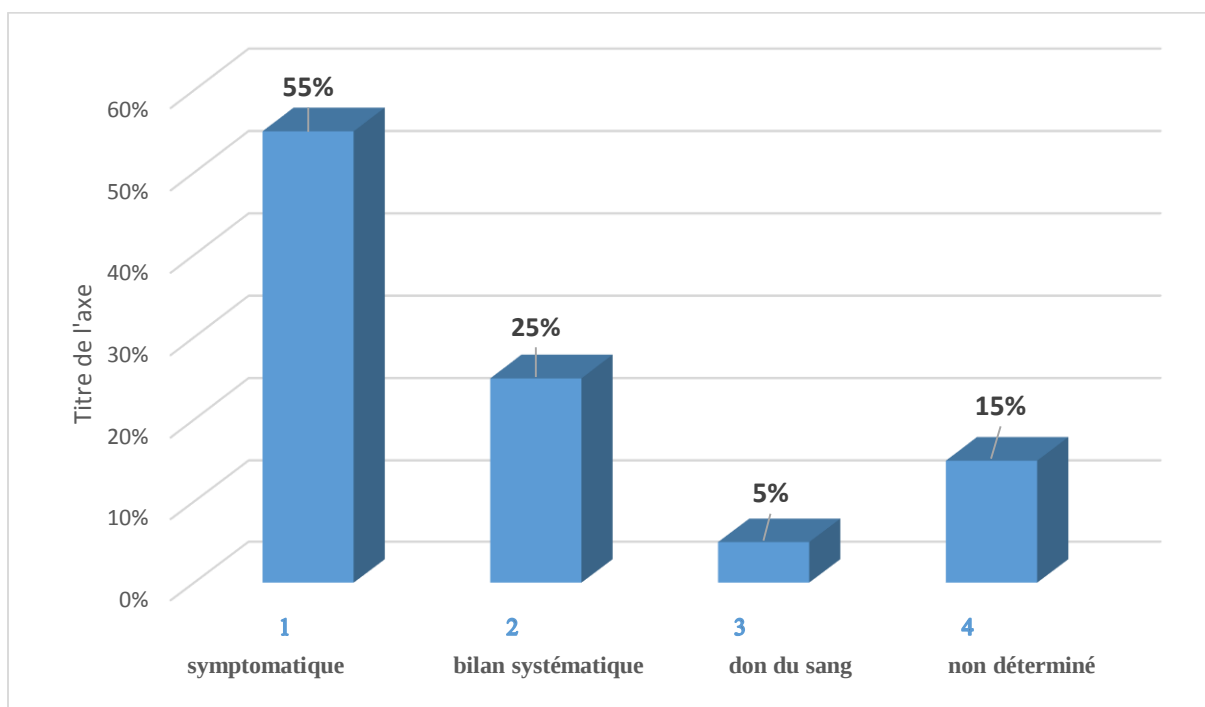


Figure 18 : répartition des malades selon les circonstances de découverte de la sérologie VHC

2.3. Le profil biologique

▪ Cytolyse

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

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

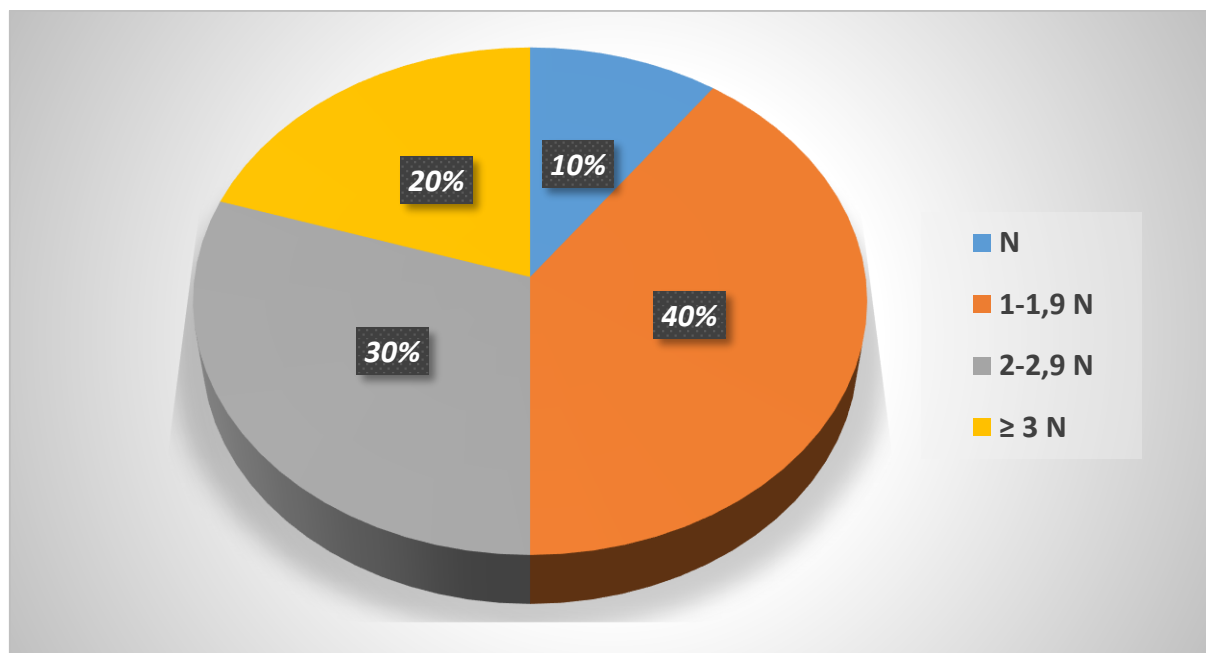
Les résultats se résument dans le tableau :

- Un taux d'ALAT normale est été noté chez 2 patients soit 10 %
- Les ALAT étaient à des taux faibles compris entre 1 et 1,9N chez la majorité des patients (8), soit dans 40 % des cas

- Des taux d'ALAT compris entre 2 et 2,9 N ont été notés chez 6 patients, 30 % des cas.
- Enfin des taux d'ALAT très élevés (≥ 3 N) chez 4 patients, soit 20 % des cas

Tableau 13 : répartition des cas selon la cytolyse

Taux des ALAT au moment du diagnostic	Nombre de cas	Pourcentage %
N	2	10%
1-1,9 N	8	40%
2-2,9 N	6	30%
≥ 3 N	4	20%

**Figure 19 : répartition des cas selon la cytolyse**

2.4. Le profil virologique

2.4.1. La charge virale

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

Une forte charge virale ($CV \geq 800000$ UI /ML) a été retrouvée chez 7 cas soit 35% des patients.

Une faible charge virale ($CV < 800000$ UI/ML) a été retrouvée chez 13 patient soit 65 % des patients.

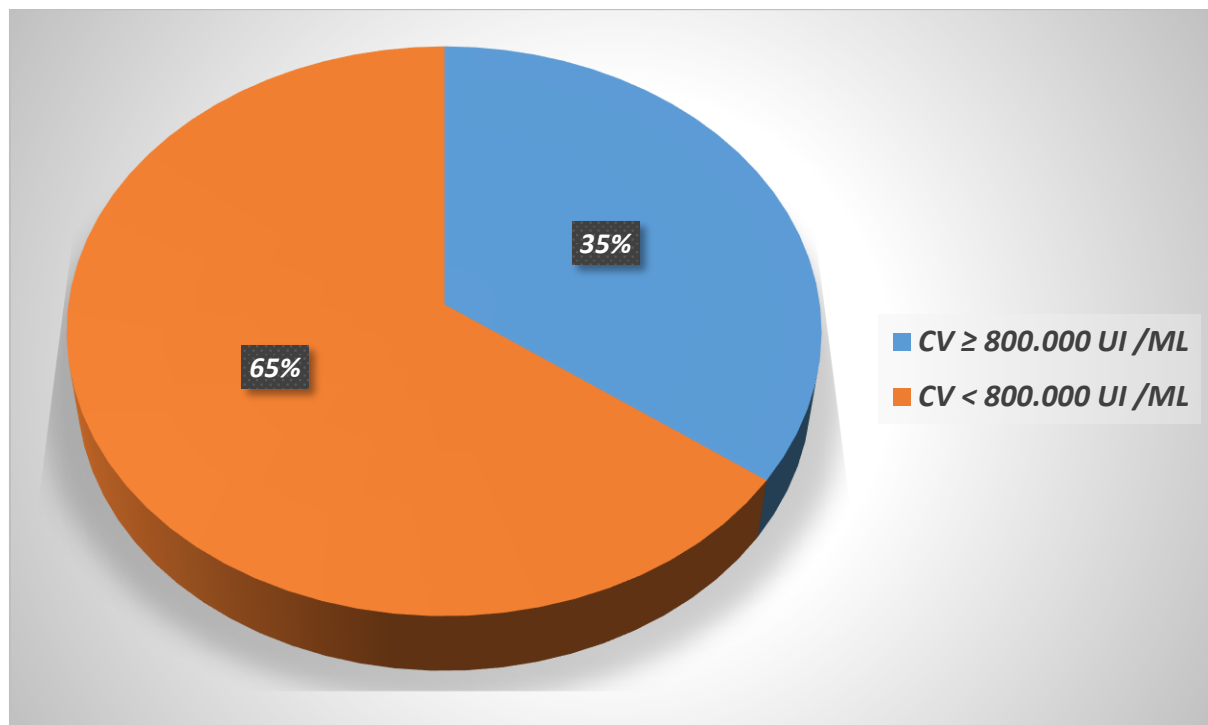


Figure 20 : répartition des malades selon la charge virale

2.4.2. Virus associé

Un seul malade (5 %) avait l'Ag HBS positive.

Aucun malade n'a de sérologie HIV positive.

2.4.3. Le génotype

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

Les patients infectés par le génotype 1 au nombre de 12 représentaient 60 % de notre population d'étude, dont 9 patients portaient le sous génotype 1b et 3 patients 1a.

8 patients (40 %) étaient infectés par un génotype 2.

Les autres génotypes n'ont été retrouvés chez aucun patient.

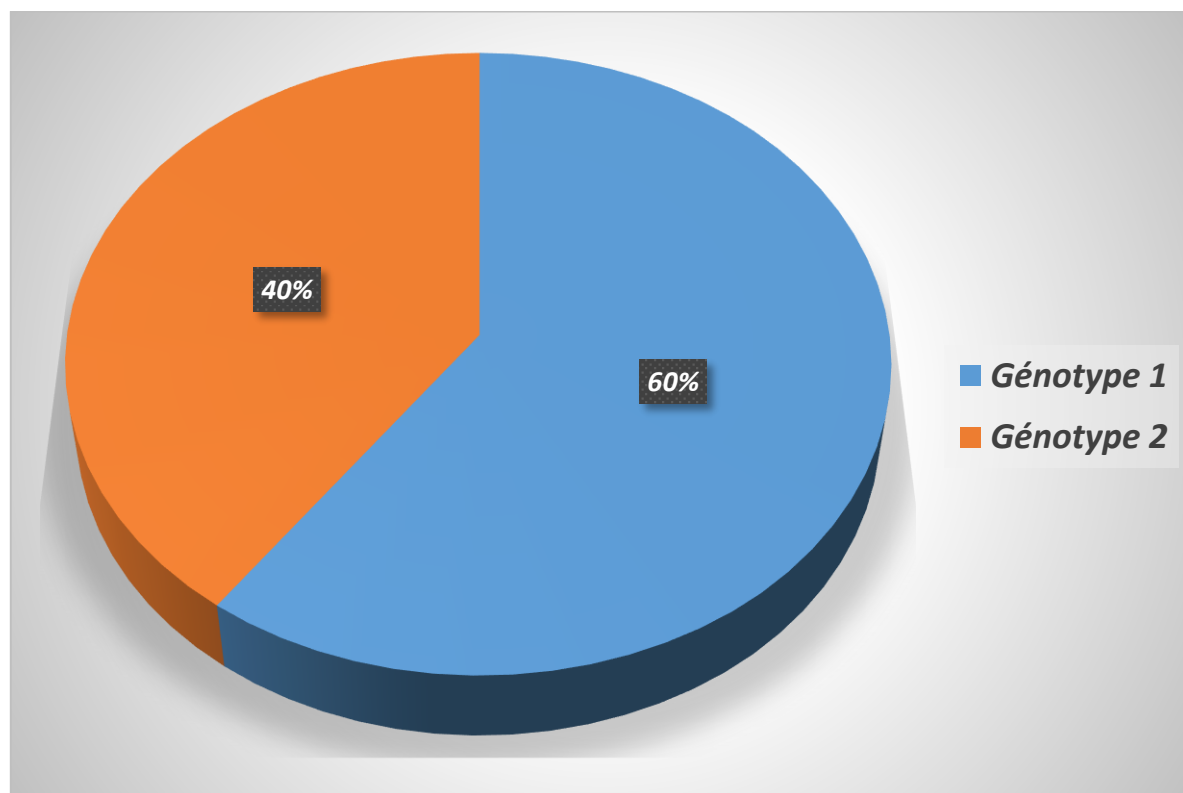


Figure 21 : Répartition des génotypes viraux dans la population étudiée

2.5. Le profil histologique

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

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

- 13 patients (65%) ont bénéficié de Fibrotest – Actitest.
- 5 patients (25 %) ont bénéficié de Fibroscan
- 2 patients (10%) ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique : ces 2 patients ont des antécédents de consommation alcoolique chronique. La PBF a été indiquée pour apprécier l'existence de comorbidités (maladie alcoolique du foie). L'existence de comorbidité est associée à une progression de la fibrose plus importante et à une réponse au traitement plus faible

Répartition selon le score de METAVIR

- 10 patients ont une fibrose minime F1–F2 soit 50%
- 2 patients ont une fibrose sévère F3–F4 soit 10%
- 8 patients ont un stade de fibrose F4 soit 40%, donc cirrhotiques
- 8 patients ont une activité nécrotico–inflammatoire A0–A1 soit 40%
- 12 patients ont une activité nécrotico–inflammatoire A2–A3 soit 60%

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 5 cas soit 25 % de notre population
- Le nombre des patients sans cirrhose est 7 cas soit 35 %.

Pour le génotype 2 :

- La proportion des patients avec cirrhose est 15% des cas (3 cas).
- La proportion des patients sans cirrhose est 25% des cas (5 cas).

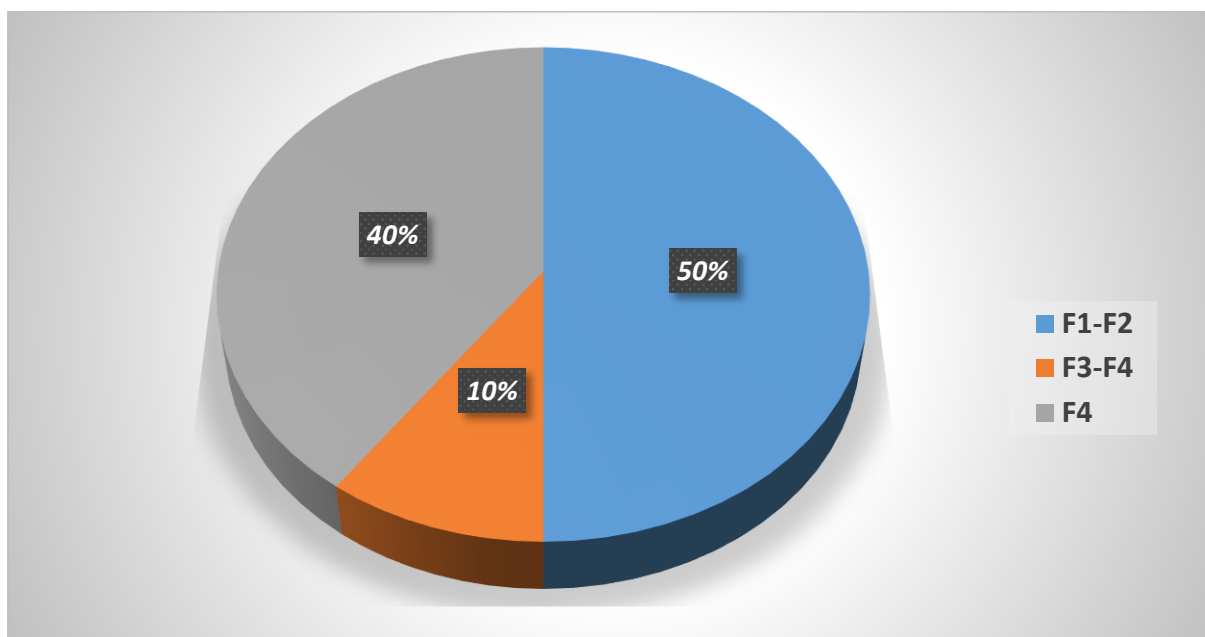


Figure 22 : Répartition des malades selon le degré de fibrose

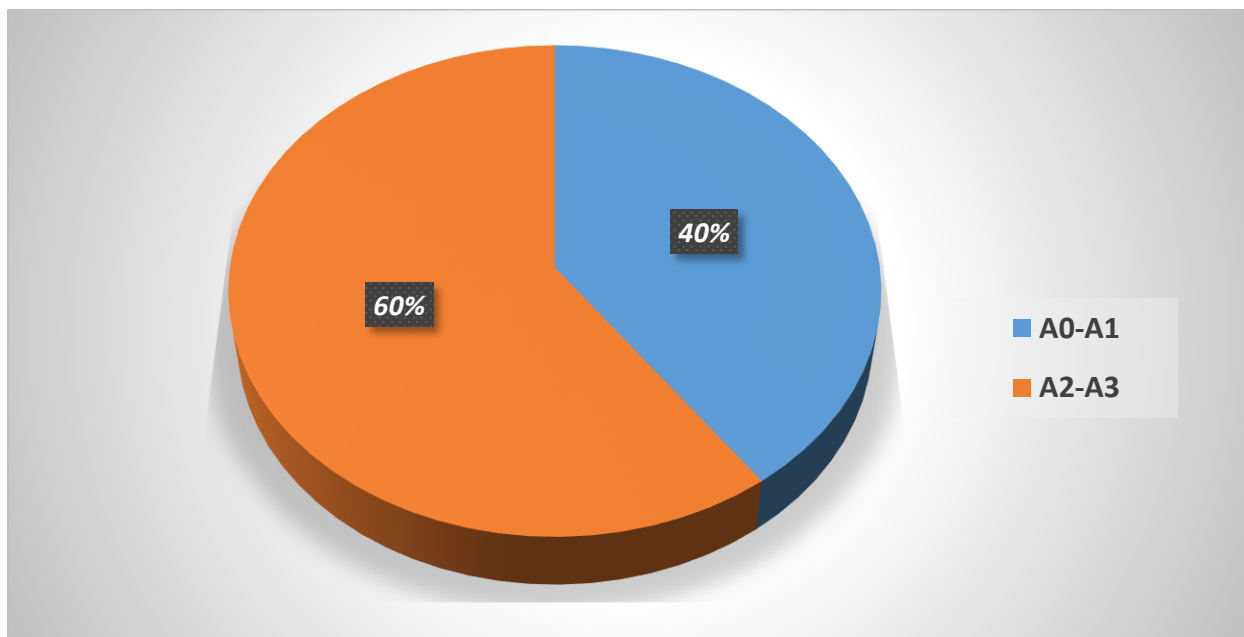


Figure 23 : Répartition des malades selon le degré de l'activité nécrotico-inflammatoire

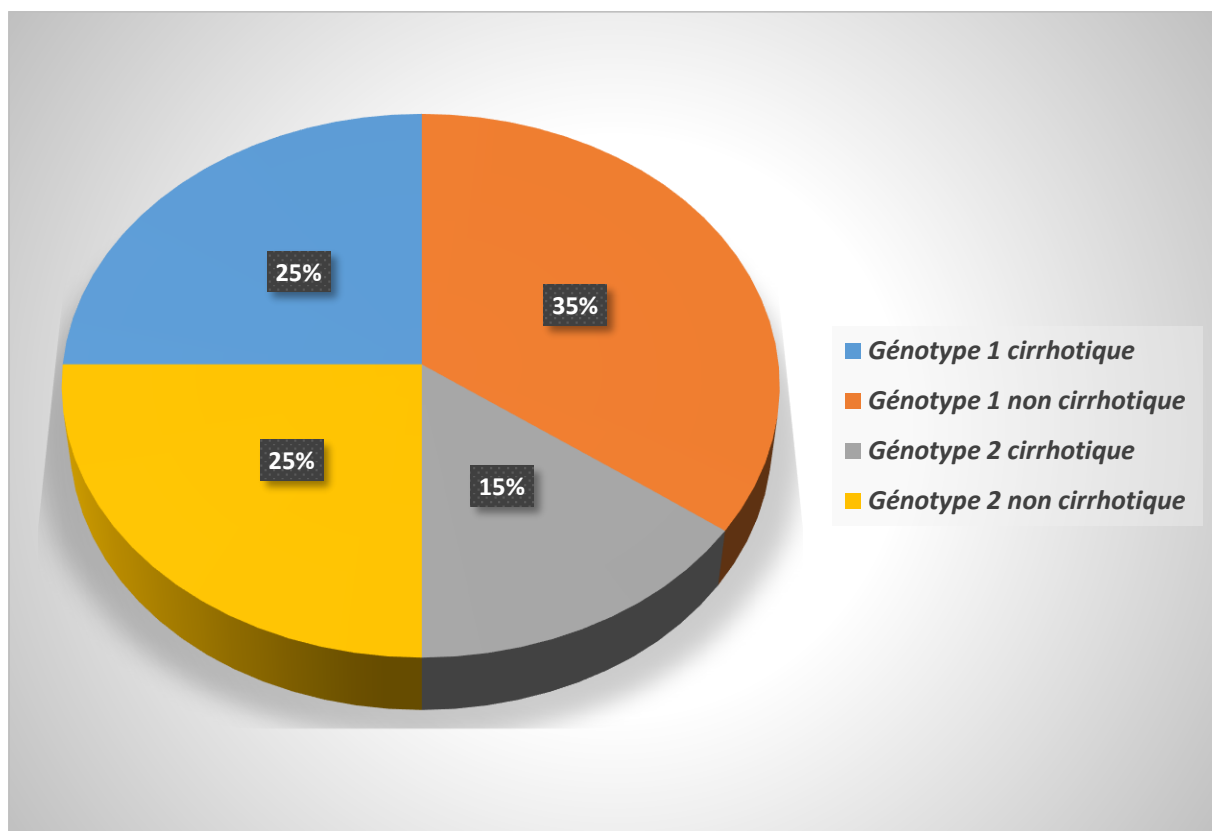


Figure 24 : Répartition des patients selon le génotype et présence ou non de cirrhose

3. Aspects thérapeutiques

3.1. Statut thérapeutique antérieur des patients

- 11 patients naïfs de traitement antérieur représentant 55% des cas
 - 4 patients répondeurs et rechuteurs à la bithérapie pégylé soit 20% des cas
 - 5 patients non répondeurs à la bithérapie pégylé représentant ainsi 25% des cas
- ⇒ Trois stratégies thérapeutiques ont été utilisées selon le génotype et la présence ou non de cirrhose, chez des patients naïfs et prétraités.

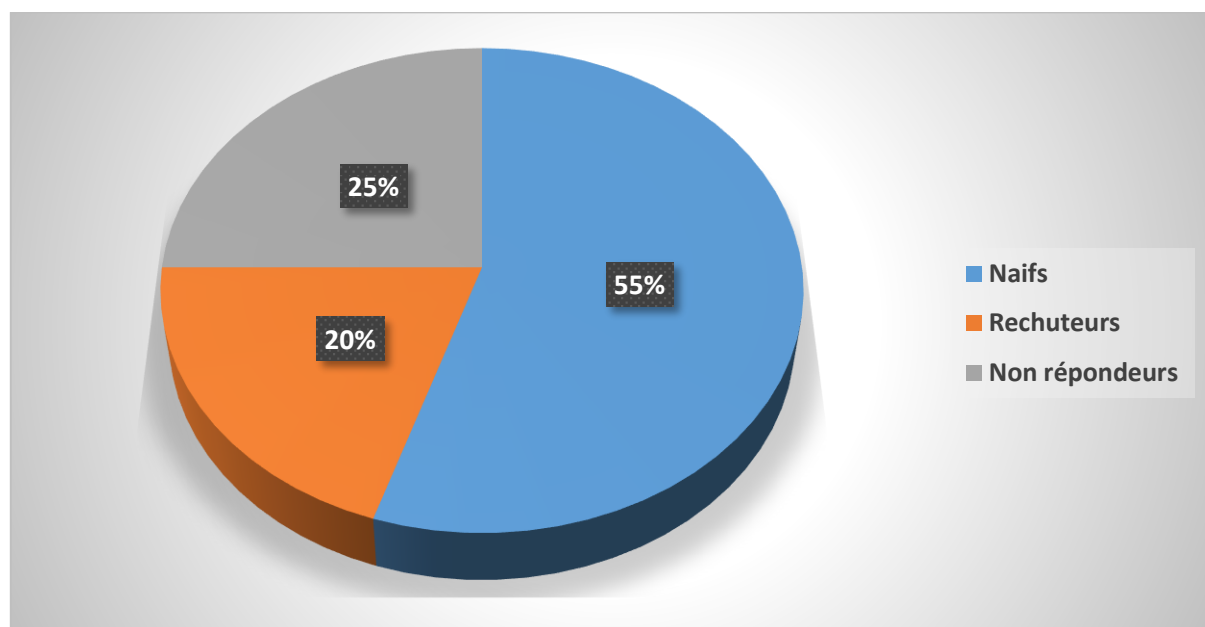


Figure 25 : Répartition des cas selon le statut thérapeutique

3.2. Réponse au traitement

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 (12 cas) qui représente 60 % :

- 5 cas sont des cirrhotiques (soit 25 %) et qui ont été traités par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR dont 4 cas (80%) sans RIBAVIRINE et un seul cas (20%) avec RIBAVIRINE pendant 24 semaines et 12 semaines respectivement.

- 7 cas non cirrhotiques (soit 35 %) ont été traités par SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines.

Pour le génotype 2 (8 cas) qui représente 40 % :

- 3 cas sont des Cirrhotiques (soit 15 %) ont été traités par l'association SOFOSBUVIR+ DACLATASVIR pendant 12 semaines (pour 2 cas) et 24 semaines (pour 1 cas)
- 5 cas non cirrhotiques (soit 25 %) ont été traités par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines.

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

- Bonne réponse à terme : ARN virale indétectable en fin de traitement.
- Rémission virale soutenue : charge virale indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement.
- Echec de traitement ou non répondeur au traitement : baisse de l'ARN virale inférieur à 2 log10 à S12 ou ARN virale détectable en fin de traitement
- Rechute : d'ARN virale détectable après une bonne réponse à terme.
- Réponse virologique soutenue (RVS) : est synonyme d'éradication virale elle se définit par l'indétectabilité de l'ARN du VHC à 12 semaines après la fin du traitement. Le risque de réactivation passé ce délai étant négligeable ($\leq 1\%$) à 5 ans.

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).

3.2.1. La réponse virologique à S4, S12, S24 et RVS

Réponse virologique S4

On considère une Réponse virologique à S4 quand la charge virale est négative et/ou il y a une diminution de 2 log10

- 18/20 cas soit 90 % ont eu une réponse virologique à S4. Les 2 cas qui n'ont pas eu une réponse à S4 représentent 10 %.
- Parmi les 2 cas :
 - o 50 % (1 cas) est de génotype 1 et 50 % (1 cas) est de génotype 2.
 - o Les 2 cas sont cirrhotiques, les 2 sont prétraités
 - o Les 2 patients ont été traités par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines

Réponse virologique S12

- On considère une réponse virologique à S12 quand la charge virale est négative.
 - o 19/20 des cas soit 95% ont eu une réponse virologique à S12.
 - o Un seul cas soit 5% n'a pas eu une réponse à S12. Il est de génotype 2, cirrhotique, prétraité et il a été traité par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines.

Réponse virologique S24

- On considère une réponse virologique à S24 quand la charge virale est négative.
 - o 20/20 des cas soit 100% ont eu une réponse virologique à S24.

Réponse virologique soutenue

- La RVS est définie par un ARN viral indétectable 12 semaines après la fin de traitement.
 - 19/20 soit 95 % ont eu la RVS .et 1 cas de rechute (5%) a été objectivée.
- Pour le cas de rechute :
 - C'est un patient de sexe masculin âgé de 73 ans cirrhotique de génotype 2, diabétique et hypertendu prétraité par la bithérapie pégylée, traité par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines.

3.2.2. La réponse virologique selon le génotype

La réponse virologique à S4

Génotype 1

- 11/12 des cas ont eu une réponse virologique à S4 soit 91,66%
 - Le patient qui n'a pas eu une RV à S4 : il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 68 ans, cirrhotique, avec une charge virale initiale > 800.000, prétraité par la bithérapie pégylée. Il a été traité par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines.

Génotype 2

- 7/8 des cas ont eu une réponse virologique à S4 soit 87,5%
 - Le patient qui n'a pas eu une RV à S4 : il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 73 ans, cirrhotique, avec une charge virale > 800.000, prétraité par la bithérapie pégylée. Il a été traité par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines.

La réponse virologique à S12

Génotype 1

- 12/12 des cas soit 100% ont eu une réponse virale à S12

Génotype 2

- 7/8 des cas soit 87,5% ont eu une réponse virale à S12

La réponse virologique à S24

Génotype 1

- 12/12 des cas soit 100% ont eu une réponse virale à S24

Génotype 2

- 8/8 des cas soit 100% ont eu une réponse virale à S24

La réponse virale soutenue

Génotype 1

- 12/12 des cas soit 100% ont eu une réponse virale soutenue

Génotype 2

- 7/8 des cas soit 87,5% ont eu une réponse virale soutenue et 1 cas de rechute (12,5%) a été objectivé
- Pour le cas de rechute :
 - C'est un patient de sexe masculin âgé de 73 ans cirrhotique de génotype 2, diabétique et hypertendu prétraité par la bithérapie pégylée, traité par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines

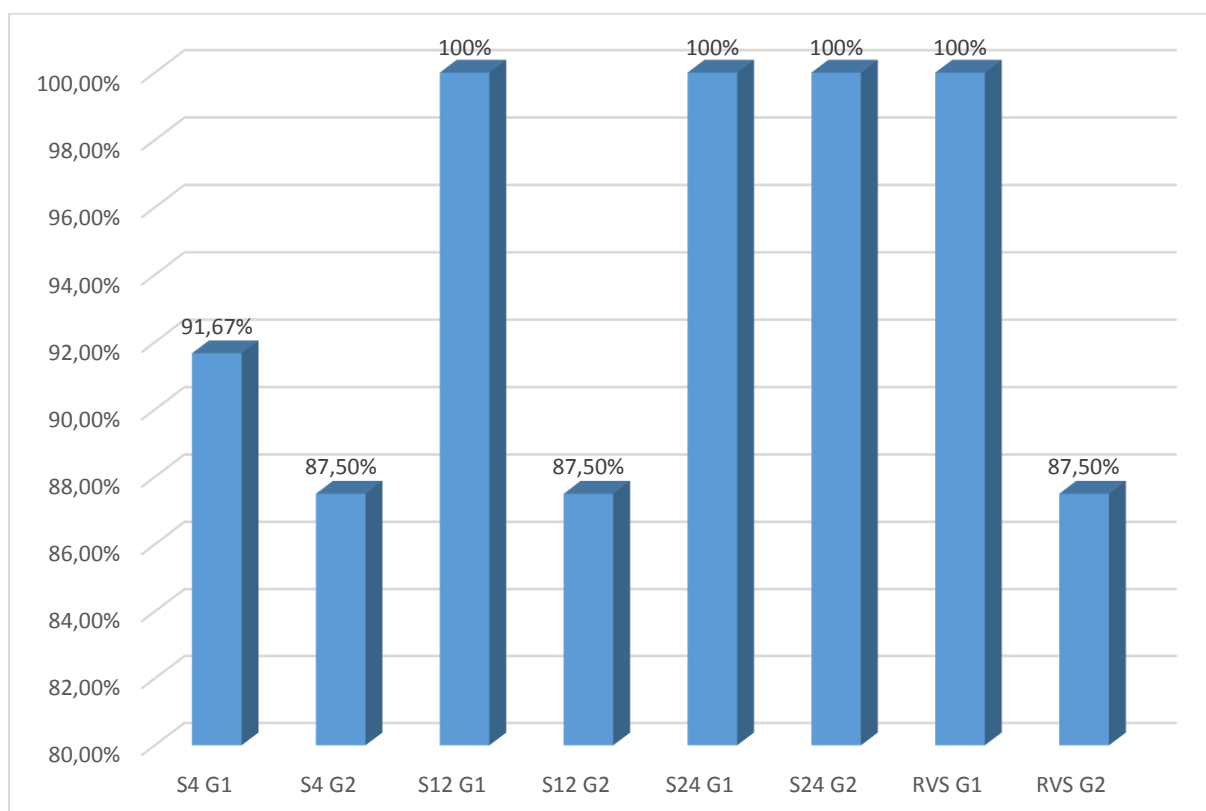


Figure 26 : réponse virologique selon le génotype 1 et 2

3.2.3. La réponse virologique selon le génotype et la présence ou non de cirrhose

Patients de génotype 1 et cirrhotiques

Réponse virologique à S4

- 4/5 des cas soit 80% ont eu une réponse virale à S4
 - Le patient qui n'a pas eu une RV à S4 : il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 68 ans, cirrhotique, avec une charge virale initiale > 800.000, prétraité par la bithérapie pégylée. Il a été traité par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines.

Réponse virologique à S12

- 5/5 soit 100% ont eu une réponse virale à S12

Réponse virologique à S24

- 5/5 soit 100% ont eu une réponse virale à S24

Réponse virale soutenue

- 5/5 soit 100% ont eu une réponse virale soutenue

Patients de génotype 1 et non cirrhotiquesRéponse virale à S4

- 7/7 soit 100% ont eu une réponse virale à S4

Réponse virale à S12

- 7/7 soit 100% ont eu une réponse virale à S12

Réponse virale à S24

- 7/7 soit 100% ont eu une réponse virale à S24

Réponse virale soutenue

- 7/7 soit 100% ont eu une RVS

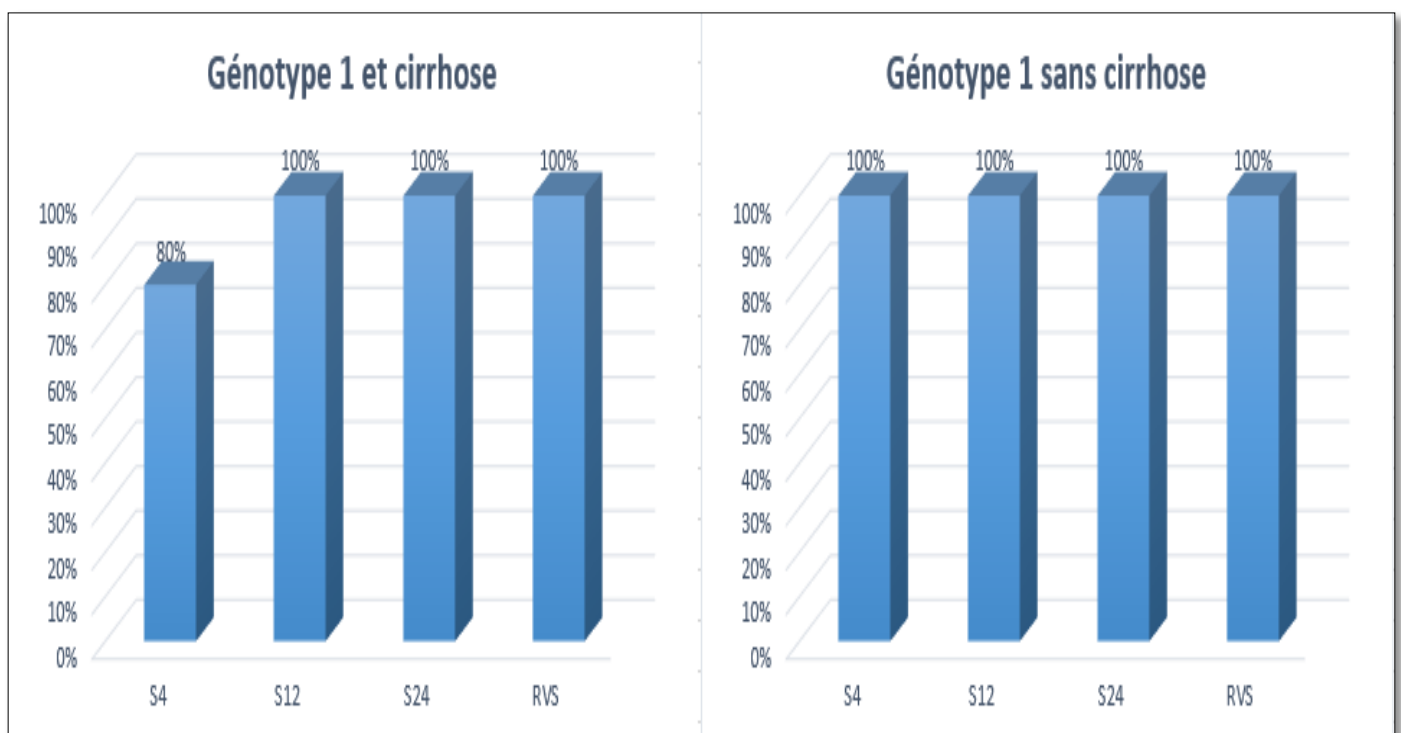


Figure 27 : Réponse virologique chez les patients de génotype 1 avec et sans cirrhose

Patients de génotype 2 et cirrhotiques**Réponse virale à S4**

- 2/3 soit 66,67% ont eu une réponse virale à S4
 - o Le patient qui n'a pas eu une RV à S4 : il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 73 ans, cirrhotique, avec une charge virale > 800.000, prétraité par la bithérapie pégylée. Il a été traité par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines.

Réponse virale à S12

- 2/3 soit 66,67% ont eu une réponse virale à S12

Réponse virale à S24

- 3/3 soit 100% ont eu une réponse virale à S24

Réponse virale soutenue

- 2/3 soit 66,67% ont eu une réponse virale soutenue

Patients de génotype 2 et non cirrhotiques**Réponse virale à S4**

- 5/5 soit 100% ont eu une réponse virale à S4

Réponse virale à S12

- 5/5 soit 100% ont eu une réponse virale à S12

Réponse virale à S24

- 5/5 soit 100% ont eu une réponse virale à S24

Réponse virale soutenue

- 5/5 soit 100% ont eu une réponse virale soutenue

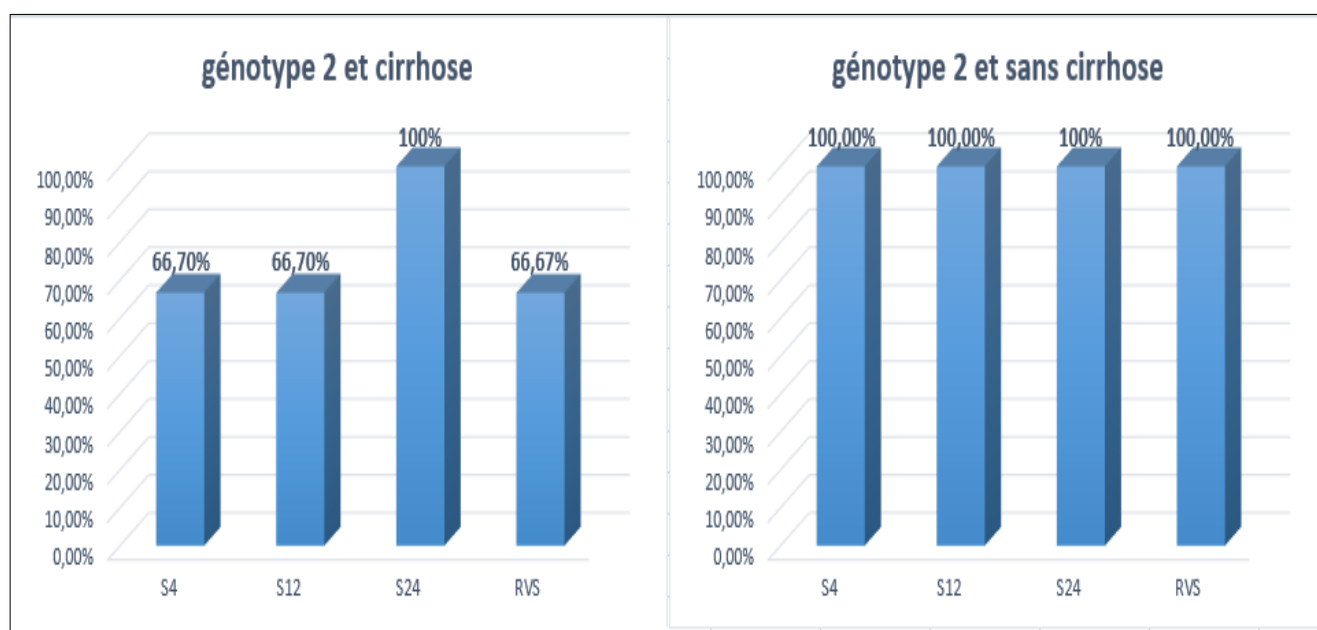


Figure 28 : Réponse virologique chez les patients de génotype 2 avec et sans cirrhose

3.2.4. Réponse virologique chez les populations particulières

Tableau 14 : Réponse virologique selon les comorbidités

<u>Comorbidités</u>	<u>S4</u>	<u>S12</u>	<u>S24</u>	<u>RVS</u>
<u>Diabète</u>	71,42%	85,71%	100%	85,71%
<u>Hémodialyse</u>	50%	50%	100%	50%
<u>HTA</u>	100%	100%	100%	100%
<u>ACFA</u>	100%	100%	100%	100%
<u>Valvulopathie</u>	100%	100%	100%	100%
<u>Hypothyroïdie</u>	100%	100%	100%	100%
<u>Co-infection HVB</u>	100%	100%	100%	100%

Les patients hémodialysés chroniques : 9 cas

- Il y a 2 cas dont 1 cas soit 50% de sexe féminin et 1 cas soit 50% de sexe masculin, leur âge moyen est de 74 ans (73–75). Les 2 patients sont de génotype 2

- Les 2 cas ont eu une charge virale > 800.000 UI/ml
- Les 2 cas sont cirrhotiques
- 1 cas naïf, a été traité par SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines
- 1 cas prétraité, a été traité par SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines
- La réponse au traitement :
 - 1/2 des cas soit 50% ont eu une RV à S4
 - 1/2 des cas soit 50% ont eu une RV à S12
 - 2/2 des cas soit 100% ont eu une RV à S24
 - 1/2 des cas soit 50% ont eu une RVS

Les patients avec Co-infection VHB-VHC :

- Il y a 1 cas : il s'agit d'un homme âgé de 46 ans, a eu une charge virale < 800.000 , cirrhotique, de génotype 1. Il a été traité par SOFOSBUVIR+ DACLATASVIR pendant 24 semaines.
- Ce patient a eu une RV à S4, S12, S24 et une RVS.

3.3. Tolérance au traitement

Tableau 15 : les effets indésirables chez les patients traités par AAD

Effets indésirables	Nombre des cas N (%)	N = 20
Asthénie	2 cas soit 10%	
Vertige	1 cas soit 5%	
Insomnie	1 cas soit 5%	
Anémie	0 cas soit 0%	
Candidose œsophagienne	0 cas soit 0%	
	Total 20%	

DISCUSSION

1. Aspects épidémiologiques

1.1. L'âge et le sexe

L'âge moyen de nos patients était de **57,05** ans avec des extrêmes allant de 22 ans à 82 ans. Il s'agit donc d'une population relativement jeune. Ce résultat est concordant avec une série nationale non randomisée [151] qui a trouvé un âge relativement jeune 53 ans, alors que d'autres études nationales [152] ont rapportés un âge avancé contrairement à notre étude.

En Algérie [153] l'âge moyen des patients suivi pour l'HVC est de 49ans, et de 56 ans en Tunisie [154]. Dans une étude multicentrique rétrospective réalisée dans 28 services français de médecine interne, hépato-gastro-entérologie et maladies infectieuses, l'âge moyen était de 53,8 ans. [155]

Dans notre étude l'âge avancé de nos malades pourrait être expliqué par le retard de diagnostic de l'infection par le VHC vu le manque de symptômes dans cette affection d'une part et l'absence d'une politique de dépistage même chez la population à risque dans notre pays d'autre part. L'atteinte des sujets adultes reste une caractéristique mais toutes les tranches d'âge peuvent être touchées.

Le sexe ratio (homme /femme) de 1,85. Ce résultat est concordant avec certaines études ou une prédominance masculine a été rapportée avec des pourcentages allant jusqu'à 67% [156,157]. Contrairement à ce qui est rapporté dans les série nationales cités ci-dessus ou on note une légère prédominance masculine, avec une répartition de sexe presque égale (sex-ratio=1,03 et 1,05).

1.2. Facteurs de risque de transmission de VHC

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

La voie parentérale non transfusionnelle

- 25 % des cas ont bénéficié de soins dentaires en milieu non médicalisé. Ce résultat est concordant avec certaines études maghrébines avec des fréquences respectivement de l'ordre de 22,6 % à Rabat [151] et 21% à Tlemcen [153]. Des fréquences plus importantes ont été également signalées au niveau national (55 %, 68,4 % des cas) [29, 158]. Par ailleurs, ce mode de contamination est rarement incriminé dans certains pays comme l'Italie (9 %) [159] mais surtout en Tunisie (0,63 %) [154].
- La toxicomanie surtout intraveineuse constitue un mode de contamination majeur avec des fréquences allant jusqu'à 46%, 77 %, 81% selon nombreuses études réalisées dans différents pays (France, Canada, USA) [4]. Dans notre étude, aucun cas de toxicomanie intra veineuse n'a été relevé, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que la toxicomanie constitue un tabou difficilement avouable, et aussi par le fait que cette pratique heureusement n'est pas bien répandue dans notre pays.

La voie parentérale transfusionnelle

- retrouvée chez 15 % des cas, sachant que la quasi-totalité des cas avaient bénéficié de transfusion avant l'année 1994.

Au niveau international, *la transfusion* de produits sanguins et dérivés a joué un rôle majeur dans la propagation de l'infection à VHC jusqu'à 1990. Selon une étude faite par une équipe française en 2010, la transfusion était responsable à l'infection chronique à HVC en France chez 49,9 % des cas [155], et selon une autre plus ancienne chez 32 % en 2007 [160]. Au Canada (Québec), la transfusion a été incriminée dans 20,5 % des cas [161]. En Algérie (16%) [153], en Tunisie (15%) [154].

Au niveau national, une étude a retrouvé ce mode incriminé dans 21,7 % des cas [29], d'autres études ont rapporté un taux de 27,4%, 23,4 % (Rabat) [151, 158]. Cependant, les mesures de sécurité transfusionnelle ont permis de réduire

progressivement les risques de transmission du VHC, pour les amener actuellement à un niveau presque nul.

Hémodialyse

- Dans notre étude, les patients hémodialysés représentent 10% des cas, contrairement à ce qui est rapporté à une étude effectuée 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 patients hémodialysés représentaient 38% des cas. Au niveau international, en Belgique 4,1%, au pays du golfe 20,1%. [162]

Les antécédents de chirurgie

- Les antécédents de chirurgie ont été notés chez 40 % des cas. Ces antécédents de chirurgie peuvent être une source de contamination, ce qui pourrait s'expliquer par le fait de l'utilisation matériels non jetable, et le fait que les mesures de stérilisation des instruments n'étaient probablement pas suffisamment puissantes pour éliminer le VHC.

Dans une étude tunisienne Les antécédents d'intervention chirurgicale étaient notés chez 20 % des cas [154], une étude nationale a rapporté par contre un taux de 2,42 % [29]. Le lien de causalité avec l'acte chirurgical ne peut être établi avec certitude. Mais il est intéressant de noter par ailleurs que certains de ces actes ont été réalisés dans des situations d'opérations de maintien de paix ou de guerre nécessitant le plus souvent des transfusions de produits sanguins.

Tatouage

- Comme cela a été démontré dans d'autres études, la part du tatouage dans les modes de contamination ne représente dans notre échantillon qu'une faible proportion (5%). Ceci constitue probablement la conséquence de la régression importante de cette habitude du fait de changement de conception de beauté et de l'amélioration de niveau socioculturelle. En revanche, dans certains pays où le tatouage connaît un regain d'intérêt et selon une étude réalisée au Canada ce mode est présent chez 51 % des cas [161].

Les rapports sexuels non protégés

- Les rapports sexuels non protégés ne représentent également qu'une faible proportion dans notre série 10 %. Ce mode de contamination est habituellement décrit chez les patients co-infectés (VIH-VHC).

Exposition professionnelle

- Dans notre étude, un seul cas d'exposition professionnelle a été relevé (5%), ce résultat est légèrement concordant avec les séries nationales et internationales ; Rabat (0,81%) [151]; Algérie (2,46 %) [153] ; Canada (0,3 %) [161].
- Enfin aucun facteur de risque n'a été retrouvé chez 45% de nos patients. Pour différents auteurs, le mode de contamination n'a pu être identifié dans 8 à 20 % des cas [155, 159, 160, 161]. Chez ces malades soit qu'il existe un mode de contamination encore inconnu soit qu'il s'agit plus probablement de transmission percutanées méconnues : vaccination en masse, scarification, circoncision, piercing, partage de objets de toilette intime, transmission intra familiale, injection de médicament par matériels non jetable.

2. Aspects cliniques

2.1. Circonstances de découverte

Sur les cas étudiés, l'hépatite virale a été découverte dans 55% suite à une symptomatologie, dans 25% suite à un bilan systématique, dans 5% suite à un don de sang. Chez 15 % des patients le mode de découverte est non déterminé, ces résultats sont conforme à ceux de la littérature.

En Egypte l'hépatite C a été découverte dans 16,8% suite à un don de sang. [163]
En Algérie l'hépatite virale a été découverte dans 31% suite à un bilan systématique, dans 5% suite à un don de sang et dans 28% suite à une symptomatologie [153].

En Tunisie l'hépatite virale C est découverte lors d'un don de sang, avec une Prévalence de 1.09% chez 2006 donneurs de sang [154].

En France l'hépatite C est découverte dans la majorité des cas lors d'un don de sang 46.2% en 2001 et lors d'un bilan systématiques 56.8% en 2007 [160].

2.2. Signes cliniques

Selon notre étude, l'infection virale est asymptomatique dans 45% des cas Étudiés.

Les principaux signes cliniques rapportés sont l'asthénie durable dans 20 % des cas, subictère dans 15 %.

Nos résultats ne concordent pas avec les données Française de 2007 : trouve que l'hépatite virale C est le plus souvent asymptomatique dans 60% des cas et symptomatiques dans 40% des cas avec comme principaux signes cliniques asthénie 46% et l'ictère 17% [160].

En Tunisie, le pourcentage des cas asymptomatiques est proche de celui de notre étude avec 50% des cas, et des signes cliniques : l'asthénie 25% et syndrome digestif dans 20% des cas [154].

En Algérie, L'infection virale est asymptomatique dans 31 % des cas étudiés, L'asthénie dans 28% des cas, l'ictère avec 16% des cas [153].

3. Aspects paracliniques

3.1. La cytolyse

Les aminotransférases sériques, stigmates de la lyse des hépatocytes constituent un élément fondamental dans le diagnostic biologique des hépatites virales, les transaminases représentent également un élément de surveillance de l'hépatite virale C : leur augmentation pendant plus de six mois signe le passage à la chronicité, et 60 à 90 % des hépatites chroniques avec transaminases élevées évoluent

vers une maladie hépatique fibrosante contrairement aux patients ayant des transaminases normales [164,165].

Dans notre série les taux supérieurs à trois fois la normale dans 20 % des cas, entre 2 et 2,9 N chez 30 %, entre 1 et 1,9N chez 40 % et normale chez 10 %, soit 90 % de cytolysse. La cytolysse légèrement plus élevée par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature.

En France en 2007 une étude a apporté 58% cytolysse hépatique [160]. En Tunisie on trouve les mêmes résultats 48% de cytolysse hépatique [154]. Et en Algérie une étude a rapportée 33% de cytolysse hépatique [153]. Et dans des séries nationales, on trouve 100 % de cytolysse (Fès) [152] et 48% (Casablanca) [166].

3.2. Le profil virologique

3.2.1. La charge virale

La détermination de la charge virale du VHC n'a pas d'intérêt dans le diagnostic des infections par le VHC. En revanche, elle prend toute son importance à la fois dans le bilan pré thérapeutique et dans le suivi thérapeutique des patients atteints d'hépatites C chroniques.

Dans notre série la PCR quantitative a été effectuée chez tous les malades, elle a révélé: Une forte charge virale ($CV \geq 800000$ UI /ML) chez 35 % des patients testés, une faible charge virale chez 65 %, Ces résultats sont conformes à ceux de la littérature. Dans des séries nationales on a trouvé, une forte charge virale chez 49 % des patients (Fès, Rabat) [152, 167].

3.2.2. Génotype

La répartition des différents génotypes et sous-génotypes n'est pas la même selon les régions du globe, dans certaines parties du monde les données ne sont même pas disponibles notamment en Afrique. Le génotype le plus commun en Amérique du Nord, en Europe et au Japon est le type 1 (dans 70% des cas) suivi du

type 2 et du type 3 [168]. En revanche, les génotypes 4, 5, et 6 ont une distribution restreinte à certaines parties du monde. Le type 4 infecte principalement l'Égypte, le Moyen-Orient, l'Afrique du Nord et sub-saharienne. [169]

Le génotype 5 est présent en Afrique du Sud et le génotype 6 circule dans les pays d'Asie du Sud-est [169].

Dans notre série, c'est le génotype 1 qui est le plus fréquemment 60% rencontré chez nos malades, le génotype 1 représente 40 %.

Il est à noter que ces résultats sont concordants à ceux obtenus dans des séries nationales, dans une étude réalisée par l'institut Pasteur par Bennani et Al, il a trouvé que 57 % des 105 malades infectés par le VHC ont un génotype 1 [170]. Ceci se trouve aussi dans deux séries de Rabat où respectivement 54 % et 62 % des patients traités sont infectés par le génotype 1.

Les autres génotypes n'ont été retrouvés chez aucun patient. Cette même fréquence du génotype 1 par rapport aux autres génotypes est constatée dans les séries occidentales. Contrairement à ce qui est retrouvé dans les séries occidentales où le génotype 3 est assez fréquent parmi les malades traités. Ceci est dû probablement à l'absence de la toxicomanie dans notre contexte. On sait, en effet, le lien entre le génotype et le mode de contamination. [171, 172] Ce lien est confirmé dans d'autres études [173, 174] qui ont démontré que le génotype 1b est en diminution selon l'année de contamination pour être progressivement remplacé dans le temps par le génotype 3 et 1a, du fait de la diminution de la proportion de patients contaminés par transfusion sanguine en faveur de l'augmentation de ceux contaminés par toxicomanie. En effet, Messina JP et al. [30] ont rapporté une prédominance du génotype 1 au Maroc, Algérie, Tunisie et Libye respectivement à 74.3 %, 84.2 %, 40.6 % et 43.9%. Dans d'autres pays d'Europe comme le Portugal, l'Allemagne, l'Espagne, et le Japon le génotype 1 demeure prédominant avec des fréquences allant de 41 à 60%.

Il y a une forte prévalence du génotype 1a aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et au Japon (70% des cas au Japon sont de type 1b)

Tableau 16 : étude comparative par rapport au typage génotypique dans certains pays du Maghreb.

	Notre étude	Maroc	Algérie	Tunisie	Libye
<i>Génotype 1</i>	69.5 %	74.3 %	84.2 %	40.6 %	43.9 %
<i>Génotype 2</i>	30.4 %	24.3 %	11.4 %	27.8 %	8.1 %
<i>Génotype 3</i>	0 %	0.5 %	3.5 %	4.4 %	38.9
<i>Génotype 4</i>	0 %	0.9 %	2.4	27.2 %	9.1
<i>Génotype 5</i>	0 %	0 %	0.3	0 %	0 %
<i>Génotype 6</i>	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

3.2.3. Virus associé

Aucun patient parmi nos 20 patients, n'a une sérologie HIV positive, et un patient (5 %) a l'antigène Hbs positive.

Plusieurs études collaboratives françaises, menées sous l'égide du GERMIVIC, à partir d'une cohorte d'environ 25 000 patients infectés par le VIH ont rapporté 20% de co-infection VIH-VHC, ce taux élevé peut être expliqué par le fait que les modes de transmission sont communes surtout la toxicomanie et les rapports sexuels non protégés [175]

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

Le taux co-infection VHC-VHB dans notre étude se concorde avec les données de la littérature, une étude basée sur l'analyse des données de cas cliniques d'hépatite C, issues du registre National des Anciens Combattants aux USA a rapporté que Parmi les 99 548 patients infectés par le VHC, 1 370 (1,4 %) présentaient une co-infection par le VHB [176]

3.3. le profil histologique

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

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

Dans notre série, 60% patients ont présenté une fibrose minime (F1 – F2), et 40% étaient en stade F3–F4 de Métavir. Ces résultats sont pratiquement comparables à ceux obtenus dans des séries nationales. [152, 167] Par contre certaines études internationales ont rapportées des taux de cirrhose plus bas, Grenoble (23,2%) [177]. Ce taux élevé de cirrhose dans notre contexte peut s'expliquer par l'existence de Plusieurs facteurs, qui influencent le mode de progression de la fibrose hépatique notamment l'âge du patient, son sexe, la consommation d'alcool, le système immunitaire, stéatose et certains facteurs génétiques, sans oublier le retard diagnostique vu l'évolution silencieuse de la maladie.

Plusieurs études ont montré que le stade de fibrose des patients était inversement corrélé avec le taux de RVS. [178, 179]

La fibrose serait un facteur prédictif de résistance au traitement.

4. Aspects thérapeutiques

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 :

Génotype 1	Patients non cirrhotiques	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines	
	Patients cirrhotiques	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines	
		SOFOSBUVIR + DACLATASVIR + RIBAVIRINE pendant 12 semaines	
Génotype 2	Patients non cirrhotiques	Naïfs	SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE pendant 12 semaines
		prétraités	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines
			SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE pendant 12 semaines
	Patients cirrhotiques	SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE pendant 24 semaines	
		SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines	

4.1. Réponse au traitement

Dans notre étude :

- 11 patients naïfs non cirrhotiques (soit 55 %) ont été traités par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines
 - 9 patients prétraités dont 8 cirrhotiques (soit 40 %) ont été traités par SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines pour 2 patients
SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines pour 5 patients
SOFOSBUVIR + DACLATASVIR + RIBAVIRINE pendant 12 semaines pour un seul patient
 - 1 patient prétraité non cirrhotique a été traité par SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 12 semaines
- ⇒ La RVS était de 100 % chez les patients non cirrhotiques.
- ⇒ La RVS était de 87,5 % chez les patients cirrhotiques.
- ⇒ La RVS était de 100% chez les patients de génotype 1
- ⇒ La RVS était de 87,5% chez les patients de génotype 2
- ⇒ La RVS était de 100% chez les patients de génotype 1 cirrhotiques et non cirrhotiques
- ⇒ La RVS était de 66,67% chez les patients de génotype 2 cirrhotiques, et de 100% chez les patients de génotype 2 non cirrhotiques

4.1.1. Traitement des patients de génotype 1

i. Traitement des patients naïfs de traitement

Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 à 24 semaines

Dans l'étude ouverte de Sulkowski M et al, 126 patients naïfs de génotype 1 (dont 17 patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± 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. [180]

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. [181]

- ⇒ Dans notre étude, 6 cas infectés par le génotype 1, naïfs, non cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 100%.
- ⇒ Ces résultats suggèrent de traiter les patients infectés par le génotype 1, par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines les patients non cirrhotiques et 24 semaines les patients cirrhotiques. [77]

ii. Patients en échec d'un traitement par interféron pégylé et ribavirine $\pm$ inhibiteur de protéase de 1ère 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. [77]

Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine 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% [180].

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%. [181]

⇒ Dans notre étude, 6 cas infectés par le génotype 1 et en échec d'un traitement par la bithérapie pegylée dont 5 patients cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était de 100%.

⇒ 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. [77]

4.1.2. Traitement des patients génotype 2**❖ Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines**

Dans une étude ouverte, 26 patients naïfs infectés par le génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 92%. [180]

Dans notre étude, 8 cas infectés par le génotype 2 soit 40%, avec 3 cas des Cirrhotiques, dont 7 patients ont été traités par l'association SOFOSBUVIR+ DACLATASVIR pendant 12 semaines, 1 cas cirrhotique a été traités par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines.

- La RVS était de 87,5 % (7/8 cas). Un seul cas de rechute a été objectivé : il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 73 ans, cirrhotique, diabétique et hypertendu prétraité par la bithérapie pégylée, traité par l'association SOFOSBUVIR + DACLATASVIR pendant 24 semaines

❖ **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%). [182]

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. [183] 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 variantes de résistance. [184]

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. [185] 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%). [186]

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. [187]

- ⇒ Chez les patients naïfs de génotype 2 non cirrhotiques, le traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines est recommandé
- ⇒ Chez les patients de génotype 2 avec cirrhose compensée le traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines est recommandé. [77]
- ⇒ Dans notre étude, aucun patient n'a été traité par cette association

4.2. Tolérance au traitement

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. [77]

Dans notre étude, les effets indésirables observés sont : l'asthénie chez 2 patients, vertige chez un seul patient et l'insomnie chez un seul patient

Ces résultats sont concordants avec ceux qui ont été rapportés dans les séries Marocaines [167], et aussi dans les différentes séries de la littérature. [77]

CONCLUSION

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

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. L'avènement des Antiviraux à action directe constitue un tournant majeur dans le traitement des patients porteurs du VHC avec objectif d'améliorer l'efficacité thérapeutique d'une part et la réduction des effets indésirables d'autre part.

A travers une étude rétrospective réalisée dans le service de médecine interne à l'hôpital militaire MOULAY ISMAIL à MEKNES regroupant 20 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 sixième décennie était le plus prédominant.
- Une prédominance masculine a été notée, avec un sexe ratio H/F = 1,85
- 9 cas présentant des comorbidités, ce qui représente 45%, dont 2 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 (60%)
- 8 patients ayant une cirrhose ce qui représente 40% avec 5 cas de génotype 1 et 3 cas de génotype 2.
- 11 patients naïfs de traitement antérieur représentant 55% des cas, 4 patients soit 20% des cas répondeurs et rechuteurs à la bithérapie pégylé et 5 patients soit 25% des cas non répondeurs à la bithérapie pégylé.
- Le traitement antiviral sans INF à base de SOFOSBUVIR ET DACLATASVIR +/- Ribavirine a été instauré pour tous nos malades. 95% soit 19/20 des cas ont eu

une RVS et 1 cas de rechute a été objectivé. 100% des patients non cirrhotiques ont eu une RVS tandis que 87,5% des patients cirrhotiques ont eu une RVS. Le cas de rechute a été objectivé chez un patient cirrhotique de génotype 2.

- Les effets indésirables ont été retrouvés chez 20% des cas, à savoir 2 cas d'asthénie (10%), 1 cas de vertiges (5%) et 1 cas d'insomnie (5%).

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 : L'hépatite virale C à l'ère des antiviraux à action directe

Auteur : EL HAIK Hossam

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

Introduction : L'infection par le VHC touche environ 180 millions de personnes dans le monde. C'est l'une des principales causes d'hépatite chronique, de cirrhose et de cancer du foie et l'une des principales indications de transplantation hépatique dans le monde. L'avènement des Antiviraux à action directe au cours de la dernière décennie constitue un tournant majeur dans le traitement des patients porteurs du VHC, avec objectif d'améliorer l'efficacité thérapeutique d'une part et de réduire des effets indésirables d'autre part.

Patients et méthodes : Notre travail consiste en une analyse rétrospective, descriptive et uni centrique de 20 cas d'hépatite chronique C, colligés dans le service de médecine interne à l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès, entre Janvier 2016 et Janvier 2020.

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

Résultats :

Il s'agit d'une série de 20 cas. L'âge moyen est de 57,05 ans avec une prédominance masculine (sexe-ratio : 1,85). 9 cas présentant des comorbidités dont 2 hémodialysés chroniques (10%) et 1 cas avec coïnfection HVB-HVC (5%). L'hépatite chronique C est symptomatique chez 55% des cas à type d'asthénie et subictère, découverte lors d'un bilan systématique dans 25% des cas.

La cytolyse au moment de diagnostic de l'HVC est notée chez 90% des patients. Une forte charge virale ($CV \geq 800000$ UI /ML) a été retrouvée chez 35% des patients testés. Le génotype 1 est prédominant (60% pour le génotype 1 versus 40% pour le génotype 2). La proportion de patients cirrhotiques est de 40%. Les patients naïfs de tout traitement représentent 55% ($n = 11$), les rechuteurs 20% ($n = 4$) et les non-répondeurs 25% ($n = 13$). Le traitement antiviral sans INF à base de SOFOSBUVIR ET DACLATASVIR +/- Ribavirine a été instauré pour tous nos malades.

Les résultats obtenus sont comme suit :

- Les patients non cirrhotiques : 100 % des cas ont eu une RV à S4, S12, S24 et une RVS.
- Les patients cirrhotiques : 75% des cas ont eu une RV à S4 ; 87,5% des cas ont eu une RV à S12 ; 100% des cas ont eu une S24; 87,5% des cas ont eu une RVS.

L'association Sofosbuvir + Daclatasvir s'avère bien tolérée ; avec 20% d'effets indésirables dont 2 cas (10%) d'asthénie ; 1 cas (5%) de vertige ; 1 cas d'insomnie (5%)

Conclusion : le traitement par l'association Sofosbuvir + Daclatasvir a permis d'obtenir une réponse virologique soutenue chez 95% de nos malades avec une bonne tolérance. 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

Abstract

Title: Viral hepatitis C in the era of direct-acting antivirals

Author: EL HAIK Hossam

Key Words: Chronic Hepatitis C, Direct acting antivirals, Sustained virological response, Tolerance

Introduction: HCV infection affects approximately 180 million people worldwide. It is one of the leading causes of chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer and one of the leading indications for liver transplantation worldwide. The advent of direct-acting antivirals over the last decade represents a major turning point in the treatment of HCV patients, with the aim of improving therapeutic efficacy on the one hand and reducing adverse effects on the other.

Patients and methods: Our work consists of a retrospective, descriptive and uni-centric analysis of 20 cases of chronic hepatitis C, collected in the internal medicine department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes, between January 2016 and January 2020.

Objective: The aim of our study is to evaluate the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic profiles of HCV in our context.

Results: This is a series of 20 cases. The mean age is 57.05 years with a male predominance (sex ratio: 1.85). 9 cases presenting comorbidities including 2 chronic hemodialysis cases (10%) and 1 case with HVB-HVC co-infection (5%). Chronic hepatitis C is symptomatic in 55% of cases with asthenia and subacute hepatitis, discovered during a systematic check-up in 25% of cases.

Cytolysis at the time of diagnosis of HVC is noted in 90% of patients. A high viral load ($CV \geq 800000$ IU/ML) was found in 35% of patients tested. Genotype 1 is

predominant (60% for genotype 1 versus 40% for genotype 2). The proportion of cirrhotic patients is 40%. Patients naïve to any treatment represent 55% (n = 11), relapsers 20% (n = 4) and non-responders 25% (n = 13). Antiviral treatment without NCI based on SOFOSBUVIR AND DACLATASVIR +/- Ribavirin has been initiated for all our patients.

The results obtained are as follows:

- Non-cirrhotic patients: 100% of cases had an SVR at S4, S12, S24 and an SVR.
- Cirrhotic patients: 75% of the cases had an SVR at S4; 87.5% of the cases had an SVR at S12; 100% of the cases had an SVR at S24; 87.5% of the cases had an SVR.

The combination Sofosbuvir + Daclatasvir is well tolerated; with 20% adverse effects including 2 cases (10%) of asthenia; 1 case (5%) of vertigo; 1 case (5%) of insomnia.

Conclusion: Treatment with the Sofosbuvir + Daclatasvir combination has resulted in a sustained virological response in 95% of our patients with good tolerability. This therapeutic revolution must be accompanied by better screening and greater accessibility to treatment so that the hepatitis C epidemic can be eradicated from the population in the future.

ملخص :

العنوان: التهاب الكبد الفيروسي سي في عصر الأدوية المضادة للفيروسات ذات المفعول المباشر

المؤلف: الحائك حسام

الكلمات المفتاحية: التهاب الكبد المزمن سي، مضادات الفيروسات ذات المفعول المباشر، الاستجابة الفيروسيّة المستمرة، التحمل
مقدمة: حوالي 180 مليون شخص حول العالم. إنه أحد الأسباب الرئيسية لالتهاب الكبد المزمن وتليف الكبد وسرطان الكبد وأحد المؤشرات الرئيسية لزراعة الكبد في جميع أنحاء العالم. يمثل ظهور مضادات الفيروسات ذات المفعول المباشر خلال العقد الماضي نقطة تحول رئيسية في علاج مرضى التهاب الكبد الفيروسي، بهدف تحسين الفعالية العلاجية من ناحية وتقليل الآثار الضارة من ناحية أخرى.

المرضى والأساليب: يتكون عملنا من تحليل استعادي وصفي وأحادي المركز لـ 20 حالة من حالات التهاب الكبد، تم جمعها في قسم الطب الباطني في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس، بين يناير 2016 ويناير 2020.

الهدف: الهدف من دراستنا هو تقييم الملامح الوبائية والسريرية والشبه السريرية والعلاجية

النتائج: هذه سلسلة من 20 حالة. متوسط العمر 57.05 سنة مع غلبة الذكور (نسبة الجنس: 1.85). 9 حالات مصاحبة للأمراض بما في ذلك حالتان مزمنتان لغسيل الكلى (10٪) وحالة واحدة مصابة بعدوى مشتركة HVB-HVC (5٪). التهاب الكبد الوبائي سي هو عرضي في 55٪ من حالات الوهن والتهاب الكبد تحت الحاد ، تم اكتشافه خلال فحص منهجي في 25٪ من الحالات. لوحظ انحلال الخلايا في وقت تشخيص HVC في 90 ٪ من المرضى. تم العثور على حمولة فيروسية عالية ($CV \geq 800000$ IU / ML) في 35 ٪ من المرضى الذين تم اختبارهم. النمط الجيني 1 هو السائد (60٪ للنمط الجيني 1 مقابل 40٪ للنمط الجيني 2). نسبة مرضى التليف الكبدي 40٪. المرضى السانجون لأي علاج يمثلون 55٪ (ن = 11) ، منتكسون 20٪ (ن = 4) وغير مستجيبين 25٪ (ن = 13). العلاج المضاد للفيروسات بدون NCI على أساس SOFOSBUVIR و DACLATASVIR +/- بدأ علاج Ribavirin لجميع مرضانا.

النتائج التي تم الحصول عليها هي على النحو التالي:

- المرضى غير المصابين بالتليف الكبدي: 100٪ من الحالات كان لها SVR في S4 و S12 و S24 و SVR.
 - مرضى التليف الكبدي: 75٪ من الحالات كان لديهم SVR في S4 ؛ 87.5 ٪ من الحالات كان لها SVR في S12 ؛ 100 ٪ من الحالات كان لها SVR في S24 ؛ 87.5 ٪ من الحالات كانت SVR.
 مزيج سوفوسبوفير + داكلاتاسفير جيد التحمل ؛ مع 20٪ تأثيرات ضائرة بما في ذلك حالتان (10٪) من الوهن ؛ حالة واحدة (5٪) من الدوار. 1 حالة (5٪) أرق.

الخلاصة: لقد أدى العلاج بمزيج سوفوسبوفير + داكلاتاسفير إلى استجابة فيروسية مستدامة في 95٪ من مرضانا بتحمل جيد. يجب أن تكون هذه الثورة العلاجية مصحوبة بفحص أفضل وإمكانية أكبر للوصول إلى العلاج حتى يمكن القضاء على وباء التهاب الكبد الوبائي سي من السكان في المستقبل

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. 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.
- [2]. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH et al.
An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 1989; 244: 362–4.
- [3]. PAWLOTSKY J.M. Le virus de l'hépatite C. In : PAWLOTSKY J DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 1–17.
- [4]. OMS. GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf>
- [5]. Mario Rizzetto, et al « Hépatologie clinique », Paris : flammarion, édition 2, 2002 2148p (p827–954)
- [6]. Wolfram H Gerlich, Reiner Thomssen , « hépatologie clinique », Paris : flammarion, édition 2, 2002, 2148p (p858–860)
- [7]. A.Mammette, « Virologie médicale », Lyon : presses universitaires de lyon, 2002, 798p (329–352p)
- [8]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l%27h%C3%A9patite_C#/media/Fichier:HC_V_structure.png
- [9]. ETUDE DU GENOME COMPLET DU VIRUS DE L'HEPATITE C PAR SEQUENCAGE DE NOUVELLE GENERATION : MISE AU POINT ET APPLICATIONS. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01315019/document>
- [10]. JOPLING CL, YI M, LANCASTER AM, et al, « modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver specific Micro RNA », 2005, Science 309 :1577–1581
- [11]. P.MARCELLIN, T.ASSELAH « Hépatites virales », ,2008 :118–123
- [12]. J.M PAWLOTSKY, « hépatite C », 2004 : 1–479

- [13]. VAULOUP-FELLOUS C PENNE V, et al, « signal peptide peptidase catalyzed cleavage of hepatitis C virus core protein is dispensable for virus budding but destabilizes the viral capsid », 2006, 281 : p27679-92
- [14]. MCLAUCHLAN J, LEMBERG MK, HOPE G, MARTOGLIO B, « intramembrane proteolysis promotes trafficking of hepatitis C virus core protein to lipid droplet », EMBO, 2002, 21: 3980-88
- [15]. JHAVERI, et al, « domain 3 of hepatitis C virus core protein is sufficient for intracellular lipid accumulation », 2009, J Infect Dis, 200: 1781-88
- [16]. LEE YM, et al. « molecular epidemiology of HCV genotypes among injection drug users in taiwan », 2010, J Med Virol ; 82 : 57-68
- [17]. MATSUMOTO, 1997, J Virol ; 71 :1301
- [18]. GORDIEN E. « virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire », 2003, Elsevier SAS : 77-88
- [19]. ROUSSEL, et al « Characterization of the expression of the hepatitis C virus F protein » J gen Virol 84: 1751-59
- [20]. FONTANA RJ, LOK AS « Non invasive monitoring of patient with chronic hepatitis C », Hepatology, 2002, 36: S54-56
- [21]. BRINSTER C, INCHAUSPE G. « DNA vaccines for hepatitis C virus » Intervirology 2001, 44 : 143-53
- [22]. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol. 2007;5:453-63.
- [23]. AISSA LAROUSSE J, « Etude de la variabilité génétique des régions NS3, NS5A et NS5B du virus de l'hépatite C chez des patients tunisiens non traités », 2015
- [24]. Asselah T, Martinot M, Boyer N, Marcellin P. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C: implications cliniques. Mise au point. Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 175-184.

- [25]. [CAHOUR A. Un nouveau défi pour la recherche sur le virus de l'hépatite C. *Virologie* 2006 ; 10 : 159–65.]
- [26]. WHO 2009 (World Health Statistics) disponible sur: <http://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/>
- [27]. Arnolfo Petruzzello, Samantha Marigliano, Giovanna Loquercio, Anna Cozzolino, Carmela Cacciapuoti. **Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an update of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes.** *World J Gastroenterol* 2016 September 14; 22(34): 7824–7840.
- [28]. 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.
- [29]. 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].
- [30]. Messina JP. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepathology* 2015;61:77–87
- [31]. THIERS V, TUVERI R, BRECHOT C Epidémiologie moléculaire du virus de l'hépatite C *Revue Française des Laboratoires* 2000;320:41–8
- [32]. ZEIN NN Clinical significance of hepatitis C virus genotypes *Clini. Microbiol. Rev* 2000;13(2):223–35
- [33]. ASSELAH T, RUBBIA-BRANDT L, MARCELLIN P, NEGRO Steatosis in chronic hepatitis C: Why does it really matter? *Gut* 2006;55:123–30.
- [34]. CHEVALIEZ S. « nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques ». *Revue francophone des laboratoires*. Elsevier Masson SAS 2001. Supplément au n°429.

- [35]. 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. [PubMed: 19207969].
- [36]. 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.
- [37]. Organisation mondiale de la Santé. Hépatite C. Brochure N 164, Genève: OMS, 2004, disponible en ligne sur <http://www.who.int/fr/>.
- [38]. Benjelloun S, Bennani A, Sekkat S, Benslimane A. Les hépatites virales au Maroc: aspects épidémiologique et moléculaire. *Médecine et Armées* 2003; 31 :352–356.
- [39]. 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.
- [40]. Aqodad N. Le traitement de l'hépatite chronique virale C: Expérience du service d'hépto-gastroentérologie au CHU Hassan II de Fès. Mémoire d'obtention du diplôme de spécialité 2006. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
- [41]. 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.
- [42]. Warda Baha, Abderrahim Foullos, 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>

- [43]. 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
- [44]. Delarocque-Astagneau, J. Pillonel, H. de Valk, A. Perra, S. Laperche, J.C. Desenclos. Les modes de transmission du virus de l'hépatite C : approches méthodologiques. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2006, 54 : 1S5–1S14
- [45]. Tortu, S., McMahon, J., Pouget, E., Hamid, R. Sharing of noninjection drug-use implements as a risk factor for hepatitis C. *Substance Use & Misuse* 2004; 39(2) : 211–224.
- [46]. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321(22):1494–1500.
- [47]. Nelson KE, Donahue JG, Munoz A, Cohen ND, Ness PM, Teague A et al. Transmission of retroviruses from seronegative donors by transfusion during cardiac surgery. A multicenter study of HIV-1 and HTLV-I/II infections. *Ann Intern Med* 1992; 117 (7): 554–559.
- [48]. Germanaud J, Causse X, Dhumeaux D. Transmission de l'hépatite C lors des piqûres accidentelles. Evaluation du risque. *Presse Med* 1994; 23: 1078 – 82.
- [49]. Simon N, Courouce AM, Lemarrec N, Trepo C, Ducamp S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1994; 46 (2): 504–511.
- [50]. Cavaleiro NP. Review : Sexual transmission of hepatitis C. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2007, Vol. 49, No. 5, p. 271 – 277.

- [51]. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005; 43 (3): 515– 525.
- [52]. Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, Principi N, Ruga E, Dallacasa P et al. increased risk of maternal–infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV infection in Children. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (5): 1121 – 1124.
- [53]. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (4): CD005546.
- [54]. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepat* 2000; 7 (2): 93–103.
- [55]. Poulin C, Alary M, Lambert G et al. Prevalence of HIV and hepatitis C virus infections among inmates of Quebec provincial prisons. *CMAJ*. 2007, Vol. 177, No. 3, p. 252–256.
- [56]. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross–sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (6): 831–837.
- [57]. données issues de la base FHDH 2010, de l'enquête VESPA 2011 et de la cohorte HEPAVIH 2011
- [58]. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30 (4): 1054–1058

- [59]. DHUMEAUX D, « Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou C », 2014
- [60]. 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.
- [61]. GRANDO–LEMAIRE V., TRINCHET JC. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. In : DÉNY P., ROULOT D. *Virus de l'hépatite C*. Elsevier SAS, 2003 : 77–88
- [62]. 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.
- [63]. LEJEUNE O. La maladie. In : TREPO C, MERLE P, ZOULIM F. *Hépatites virales B et C*. Editions John Libbey Eurotext. Paris, 2006 : 149–161
- [64]. Bruno, S., et al., Histological changes but not virus eradication reflect biochemical improvement in chronic hepatitis C patients showing a longterm response to interferon alpha therapy. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1997. 29(1): p. 31–7.
- [65]. El-Serag, H.B., et al., Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2008. 134(6): p. 1752–63
- [66]. CACOUB P., TERRIER B., SENE D. Manifestations extra-hépatiques liées au virus de l'hépatite C. In : MARCELLIN P. ASSELAH T. *Hépatite Virales*. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 295–308
- [67]. BOUVIER, PATEL, DAHARI et al. « Clinical utility of total hepatitis C virus core antigen quantification, a new indirect marker of HCV replication » *Hepatology* 2002; 36: 211–8
- [68]. HOOFNAGLE JH Course and Outcome of Hepatitis C *Hepatology* 2002;36;(5):S21–S29

- [69] BUFFET C. Hépatite chronique virale C Revue Française des Laboratoires 2003;358:25–30
- [70] 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
- [71]. Isabelle Fouchard . Stratégie diagnostique et thérapeutique de l'hépatite chronique virale C Hubert ; réseau Hépatites 49, CHU Angers
- [72]. CALES P, PILETTE C, CROQUET V, VUILLEMIN E, OBERTI F Diagnostic de la cirrhose du foie EMC Hépatologie 2000;7-034-B-10
- [73]. TRINCHET JC, GANNE-CARRIÉ N Faut-il dépister le carcinome hépatocellulaire ? Gastroenterol Clin Biol 2006;30:880–6
- [74]. CALES P, PILETTE C, CROQUET V, VUILLEMIN E, OBERTI F Diagnostic de la cirrhose du foie EMC Hépatologie 2000;7-034-B-10
- [75]. TRINCHET JC, GRANDO-LEMAIRE V Diagnostic de cirrhose Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D121–D128
- [76]. 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
- [77]. Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). **Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C Février 2016.**
- [78]. 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.

- [79]. 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.
- [80]. 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
- [81]. 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
- [82]. RICHARD E, CHAILLON A Évaluation de l'atteinte hépatique *Actualités pharmaceutiques* 2008;480:14–15
- [83] FABRE M, LAZURE T Anatomopathologie des hépatites virales *EMC Hépatologie* 2002;7-015-B-70
- [84]. ZAFRANI E. Aspects histologiques de l'hépatite C. In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004: 159–177
- [85]. 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.
- [86]. DE LEDINGHEN V., POYNARD T., WARTELE C., ROSENTHAL E. Evaluation non-invasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2008, 32 : 590–595
- [87]. BIOLIVESCALE Les fibromètres, tests diagnostiques sanguins de fibrose hépatique (virus B ou C, alcool, stéatopathie métabolique). Disponible sur : <http://www.biols.fr/public.php>
- [88]. GUECHOT J .Évaluation non invasive de la fibrose hépatique au cours des hépatites chroniques virales C *Presse Med.* 2006;35:1317–26

- [89]. 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.
- [90]. 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.
- [91]. 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.
- [92]. 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.
- [93]. 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.
- [94]. 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.
- [95]. VERMEHREN J., COLUCCI G., GOHL P., HAMDİ N., IHAB ABDELAZİZ 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
- [96]. MARCELLIN P. Hépatite C : la guérison. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; volume 33, numéro8–9 : 819–829.
- [97]. 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.
- [98]. 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.
- [99] 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.
- [100]. 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.
- [101]. Stanislas Pol. Virus de l'hépatite C 25 ans, la fin de l'histoire ?. *médecine/sciences* 2013 ; 29 : 998–1003
- [102]. Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C Mars 2017.
- [103]. PAWLOTSKY JM, « New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*, 2014
- [104]. KANVAL F., KRAMER JR., ILYAS J., DUAN Z., EL-SERAG HB. «Hcv genotype3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of US». *Veterans with HCV. Hepatology* 2014; 60:823–831.
- [105]. 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

- [106]. HADZIYANNIS SJ, SETTE H et al. « Peg interferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose » *Add Intern Med*, 2004; 140: 346–55
- [107]. COUZIGOU P., CASTERA L. Effets secondaires des traitements et qualité de vie. In : MARCELLIN P., ASSELAH T. *Hépatite Virales*. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 191–211
- [108]. TAM RC, CHI WK, et al « Mechanisms of action of ribavirin in anti-viral therapies. », *antivir chem chemother*, 2001, 12 :261–272
- [109]. 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
- [110]. 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>
- [111]. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence OLYSIO (siméprévir), antiviral d'action directe. 2015 mars [cité 14 mars 2019].
- [112]. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir), association fixe d'antiviraux à action directe. 2017 mars [cité 21 mars 2019].
- [113]. VIDAL – ZEPATIER 50 mg/100 mg cp pellic – Synthèse [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/zepatier-172680.htm>
- [114]. European Medicines agency (EMA). Résumé des caractéristiques du Produit ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé. [cité 21 mars 2019].

- [115]. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence VOSEVI (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir), association fixe d'antiviraux à action directe. 2018 janv [cité 21 mars 2019].
- [116]. European Medicines agency (EMA). MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé– Base de données publique des médicaments. 2017 [cité 21 mars 2019].
- [117]. Larrat S. Anti-NS5A : mécanisme d'action, pharmacologie et spécificités virologiques. Hépatogastro Oncol Dig. 1 févr 2016;23(1):8–19.
- [118]. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence DAKLINZA (daclatasvir), antiviral à action directe. 2015 mars [cité 14 mars 2019].
- [119]. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir), antiviral à action directe. 2018 juill [cité 18 mars 2019].
- [120]. Haute Autorité de Santé. Avis commission de la transparence EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), association fixe d'antiviraux à action directe. 2017 mars [cité 18 mars 2019].
- [121]. VIDAL – SOVALDI 400 mg cp pellic – Synthèse [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/sovaldi_400_mg_cp_pellic-138395.htm
- [122]. Villanueva J. Place du sovaldi® dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. 2015.
- [123]. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence VIEKIRAX – EXVIERA. 2017 juin [cité 18 mars 2019].
- [124]. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med 2015;373:2599–2607.
- [125]. Wyles D, Brau N, Kottlilil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, Luetkemeyer A, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. Clin Infect Dis 2017;65:6–12.

- [126]. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, Maliakkal B, et al. Glecaprevir/ Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial. *Hepatology* 2017.
- [127]. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, Busch H, et al. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis* 2016;63:1320–1324.
- [128]. Zeuzem S, Serfaty L, Vierling J, Cheng W, George J, Sperl J, Strasser S, et al. High Efficacy in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (GT)1b Infection Treatment With Elbasvir/ Grazoprevir for 12 Weeks: An Integrated Analysis. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):433A.
- [129]. Serfaty L, Jacobson I, Rockstroh J, Altice F, Hwang P, Barr E, Robertson M, et al. A pragmatic approach to optimizing the efficacy of elbasvir/grazoprevir using baseline viral load in participants with hepatitis C virus (HCV) genotype (GT) 1a infection: a post hoc analysis of 11 clinical trials. *Hepatology* 2017;66(Suppl1):604A.
- [130]. Komatsu TE, Boyd S, Sherwat A, Tracy L, Naeger LK, O'Rear JJ, Harrington PR. Regulatory Analysis of Effects of Hepatitis C Virus NS5A Polymorphisms on Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir. *Gastroenterology* 2017;152:586–597.
- [131]. 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.
- [132]. 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.

- [133]. 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.
- [134]. Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, Bregigéon S, et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir. *Chest* 2016;149:e69–73.
- [135]. 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.
- [136]. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, Rawlinson W, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012;55:1058–1069.
- [137]. 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.
- [138]. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, Ravendhran N, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134–2146.
- [139]. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, Felizarta F, et al. Glecaprevir/ Pibrentasvir in Patients with HCV Genotype 1 or 4 and Prior Direct-acting Antiviral Treatment Failure. *Hepatology* 2017.
- [140]. de Ledinghen V, Varaut A, Ursic-Bedoya J, Hiriart J, Scoazec G, Merrouche W, Pageaux G, et al. Treatment with glecaprevir/pibrentasvir (G/P)-based regimen of patients with difficult to treat HCV infection. A compassionate use study. *Hepatology* 2017;66(Suppl1):643A.

- [141]. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017.
- [142]. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–2628.
- [143]. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., Fried MW, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [144]. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto 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, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685– 697.
- [145]. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, 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.
- [146]. Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, Rosenberg W, McNabb B, Arterburn S, Camus G, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1–4 HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2017;66(Suppl1):571A.
- [147]. Reau N, Kwo P, Rhee S, Brown R, Agarwal K, Angus P, Gane E, et al. MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1–6 infection. *J Hepatol* 2017;66(suppl1):S90.
- [148]. 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

- [149]. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown, Pol S, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448– 1455.
- [150]. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr., Martin P, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C–SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537–1545.
- [151]. Acharki M . benaissa A . etude de la réponse à terme des patients atteints d'hépatite virale d'hépatite virale C traités par bithérapie. Thèse de medecine Rabat 2002, disponible dans la bibliothèque de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
- [152]. DR Nourdine Akoudad, le traitement de l'hépatite chronique virale C expérience de service d'hepato–gastroentérologie au CHU Hassan 2 Fès 2006, disponible dans la bibliothèque de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
- [153]. thèse les hépatites virale C et B ; Centre hospitalo–universitaire Tedjini Damerджи Service des maladies infectieuses Pr. BENTCHOUK 2013 – 2014.
- [154]. Ben Alaya Bouafif N, Triki H, Mejri S, et al. A case control study to assess risk factors for hepatitis C among a general population in a highly endemic area of northwest Tunisia. *Arch Inst Pasteur Tunis* 2007 ; 84:21–7.
- [155]. Épidémiologie et prise en charge des patients mono–infectés par le virus de l'hépatite C en 2010(EPIC 2010), et comparaison aux enquêtes 1995 et 2001 G. Geria, M. Maynard, E. Rosenthal, H. Fontaine, P.M. Girard L. Slama, C. Goujard, D. Sautereau, P. Morla, D. Vittecocq, L. Alric, P. Cacoub.

- [156]. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr, Morgan TR, Ban V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Jr, Bernstein D, Rizzetto M : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
- [157]. Hatem C, Jooste V, Milleno A, Evard P, Obert B, Bresson Hadni S, Miguet JP, Faivre J, Bonithon C, Hillon P. *Gastroenterol Clin Bio* 2003;27:732-737.
- [158]. The Epidemiology of Hepatitis C Virus in the Maghreb Region: Systematic Review and Meta-Analyses
- [159]. Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C Au Maroc : Patrice Cacoub, Souad Sekkat 2000. Disponible sur
- [160]. Dr Dariel Dhumeau, surveillance et prévention des populations contre les Hépatites virales B et C en France. [www. Santé-sports ; gouv.fr/pdf/planc — hépatite -2007](http://www.santé-sports.gouv.fr/pdf/planc—hepatite-2007).
- [161]. Facteurs de risque pour l'hépatite C : analyse des enquêtes épidémiologiques faites lors de la déclaration des cas d'infection par le VHC au Québec : avril 2002 à mars 2004.
- [162]. Michel Jadoul, Brian A. Bieber, Paul Martin, Takashi Akiba, Chizoba Nwankwo, Jean Marie Arduino, David A. Goodkin and Ronald L. Pisoni Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients
- [163]. Hala Ibrahim Awadalla, Mostafa Hassan Ragab, Nozat Ahmed Nassar, Mahmoud Abd Hamid Osman, Institute of Environmental Studies and Research, Ain Shams University, Cairo, Egypt
RISK FACTORS OF HEPATITIS C INFECTION AMONG EGYPTIAN BLOOD DONORS
- [164]. Mialhes P, Trepo C. L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Med Mal Infect* 2000;30(Suppl1):8-13.
- [165]. Buffet C. Marqueurs biologiques sériques et dépistage des hépatites virales. *Rev Prat* 1995;45:168-73.

- [166]. Infections virales : VHC, VHB et VIH chez les hémodialyses, CHU Ibn-Rochd, Casablanca Kawtar Boulaajaja, Younes Elomari , Bouchra Elmaliki Bouchra Madkouri, Driss Zaid, Nou fissa benchamsi/ Centre régional de transfusion sanguine, Casablanca, MarocService de néphrologie, Casablanca, Marocfissa Benchamsi 2005, disponible en ligne sur sciencedirecte.com.
- [167]. Bousseta Y. benaissa.la bithérapie pegylée et sa performances thérapeutique chez les patients atteints d'hépatite C naïfs, non répondeurs et rechuteurs. Thèse de médecine Rabat.
- [168]. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1
Anna S. Lok, M.D., David F. Gardiner, M.D., Eric Lawitz, M.D.,
Claudia Martorell, M.D., Gregory T. Everson, M.D., Reem Ghalib, M.D.,
Disponible sur NEJM
- [169]. Hepatitis C Virus Genotypes in the Middle East and North Africa: Distribution, Diversity, and Patterns / Sarwat Mahmud,a Zaina Al Kanaani,a Hiam Chemaitelly,a Karima Chaabna, a,b Silva P. Kouyoumjian,a and Laith J. Abu-Raddada,b
- [170]. HCV génotypes in Morocco. Bennani A, El-Turk J, Benjelloun S, Sekkat S, Nadifi S, Hda N et al.
- [171]. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D: Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virusrelated liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. Hepatology 1997;26:485-490
- [172]. Martinot-Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, Coste J, Izopet J, Duverlie G, Payan C, Pawlotsky JM, Defer C, Bogard M, Gerolami V, Halfon P, Buisson Y, Fouqueray B, Loiseau P, Lamoril J, Lefrere JJ, Marcellin P: Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. The GEMHEP. J Viral Hepat 1999;6:435-443

- [173]. Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M: Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. J Med Virol 2000;60:122– 125
- [174]. Aqodad N, D Guyader. évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'infection virale C dans une cohorte de 2882 malades. Mémoire pour l'obtention de l'AFS en hépato-gastroentérologie. Université de Rennes 1.France 2005.
- [175]. Mono-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine et le VHC : analyse comparative de la prise en charge à partir de deux larges enquêtes française récentes P. Cacouba,* , E. Rosenthalb.
- [176]. Revue de presse de l'actualité VIH/VHC/ITSS, <http://pvsq.org/2014/12/coinfection-vhc-vhb-le-couple-infernal/#sthash.2OQu4tol.dpuf>.]
- [177]. Thèse: Facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite C : étude rétrospective au CHU de Grenoble 2010, Sophia Pereira
- [178]. LAYDEN-ALMER J., RIBEIRO R., WILEY T., PERELSON A., LAYDEN T. Viral dynamics and response differences in HCV-infected African American and white patients treated with IFN and ribavirin. Hepatology, 2003, 37: 1343–1350.,
- [179]. POUSTCHI H., NEGRO F., HUI J., CUA I., BRANDT L., KENCH J., GEORGE J. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. Journal of Hepatology. 2008,48 : 28–34.].
- [180]. 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.
- [181]. Pol S, Bourlière M, Lucier S, de Ledinghen 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.

- [182]. 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.
- [183]. 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.
- [184]. 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.
- [185]. 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.
- [186]. 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.
- [187]. 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.



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة

ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20/150

سنة 2020

التهاب الكبد الفيروسي سي في عصر الأدوية المضادة للفيروسات
ذات المفعول المباشر
تجربة في قسم الطب الباطني بمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 20 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/10/16

من طرف

السيد الحائك حسام

المزداد في 1994/12/21 بتاونات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

التهاب الكبد المزمن سي - مضادات الفيروسات ذات المفعول المباشر - الاستجابة الفيروسية المستمرة - التحمل

اللجنة

السيد الكرطوطي عبد السلام..... الرئيس

أستاذ في الصيدلة السريرية

السيد توفيق لمسيح..... المشرف

أستاذ ميرز في علم أمراض المعدة والأمعاء

السيد محمد الرامي..... { الأعضاء

أستاذ في علم الطفيليات

السيد مودن محمد كريم.....

أستاذ في الطب الداخلي