

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 262

**L'EFFICACITE DE L'ASSOCIATION SOFOSBUVIR
DACLATASVIR DANS L'ERADICATION
DU VIRUS DE L'HEPATITE C**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Kaoutar EL MOATAMID

Née le 05 Décembre 1992

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Virus de l'hépatite C – Antiviraux à action directe –
SOFOSBUVIR DACLATASVIR – Réponse virologique soutenue.

JURY

Mme. N. KABBAJ

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

PRESIDENT

Mme. M. SALIHOUN

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

RAPPORTEUR

Mme. H. KABBAJ

Professeur de Microbiologie

Mr. H. SEDDIK

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 32



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

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

FMPA

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

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie

Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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

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

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**



Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

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

Décembre 2000

Pr. ZHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

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

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



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

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

Décembre 2002

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

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*

Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie



Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



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

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

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



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

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie



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

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

***Enseignants Militaires**
DECEMBRE 2014

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

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

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem

Dermatologie

Tahri latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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

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





Dédicaces

*A Allah tout puissant
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Qui m'a permis de voir ce jour tant attendu
Pour votre clémence et miséricorde
Louange et remerciements*

Je dédie cette thèse à :

...

A mes très chers Parents :

Un merci, un mot gentil, une dédicace en quelques mots écrits

*Du fond du cœur ne suffiront pour vous rendre le petit
bout de choses Que vous nous avez offerts*

*Je dédie principalement ce travail aux plus beaux
aux plus rares et aux plus Importantes personnes dans ma vie, à mes
parents En guise de remerciements et de reconnaissance pour tout
ce que vous m'avez apporté Depuis ma naissance jusqu'à nos jours.*

*Pour votre amour votre présence et tous vos efforts fournis
pour nous procurer un Avenir meilleur et un parcours remarquable.*

*Les études, le savoir et notre bien être étaient vos premières
préoccupations*

*Je vous dis aujourd'hui que vous avez réussi votre mission que vous
continuez D'exercer jusqu'à maintenant. Aucune dédicace ne saurait
être assez éloquente pour exprimer ma joie et ma chance*

D'avoir des parents aussi dévoués, investis et motivés.

*Pour toutes vos prières et votre bénédiction qui m'ont été d'un grand
secours tout au Long de mon parcours.*

*J'espère vous rendre ces grains de bonheur et être présente pour vous
comme Vous l'êtes pour moi.*

Sans vous je ne serais pas ce que je suis devenue aujourd'hui

Que dieu vous garde vous bénisse et vous procure santé, longue vie,

Bonheur et prospérité

*A ma très chère Maman,
Mme LAGNAOUI Jamila*

*J'avoue que je n'ai jamais exprimée pour toi ce que tu représente
pour moi*

*J'ai cherché dans mon cœur et je profite aujourd'hui
pour t'écrire ces quelques*

Mots que j'espère que tu vas apprécier.

Tu es celle qui m'a donnée la vie qui m'a porté et qui m'a fait grandir.

*A mes yeux tu es la meilleure maman au monde, l'indispensable
et l'irremplaçable*

*Tu as su prendre la place de tout le monde mais personne
Ne pouvait Remplacer la tienne.*

*Tant de qualités que tu possèdes font de toi une personne
que tout le monde admire*

*Par ta forte personnalité ta franchise ton sens du devoir ta sincérité,
Et l'envie de nous faire transmettre à nous trois toutes ces qualités et d'autres
Ainsi que l'éducation qui faut me font dire que tu es ma source
d'inspiration et de bonheur*

*Maman je te remercie d'être toujours présente pour moi,
étais mon plus beau Cadeau quotidien.*

*Je te dois ce que je suis devenue aujourd'hui. Ce travail
est le fruit de tes acharnements*

Et tous tes sacrifices durant toutes ces années passées.

*Sache que les mots me manquent pour t'exprimer mon amour,
je tiendrais à te dire Un grand je t'aime.*

Qu'Allah puisse te donner longue vie santé bonheur et prospérité

J'espère te rendre le peu de choses que tu m'as tant apportées.

Et que tu sois fière de ta petite fille.

Merci maman je t'aime plus que tout dans le monde.

A mon très cher Papa Mr El moatamid Mohammed

*C'est avec une immense joie et fierté que je t'écris ces quelques mots qui
proviennent*

Du cœur afin de te remercier pour tout ce que tu m'a tant apporté.

Tu as su nous épauler tous les trois depuis notre naissance

Enfance et même à l'âge adulte.

Avec ta détermination et l'envie de nous inculquer les bases et les principes

De la vie, on ne pouvait que suivre tes conseils.

Tous les mots et toutes les dédicaces qui existent ne pourront exprimer

Ce que tu représente pour moi.

Je dirais que tu es mon papa aimant et protecteur qui était toujours

Présent pour moi.

Avec ton encouragement je ne pouvais jamais baisser les bras mais

Au contraire se battre pour réussir et pour franchir tous les obstacles possibles.

C'est ainsi que tous tes efforts ont rapportés leurs fruits à travers ce travail

*Je te dois ce que je suis devenue aujourd'hui, et je tiens à te dire un grand je
t'aime.*

Qu'Allah puisse te donner longue vie santé bonheur et prospérité

Et que je puisse te redonner ce peu de choses que tu m'as tant offerts

Et que tu continues de le faire.

J'espère maintenant que tu seras fière de ta petite fille qui commence

A bâtir son avenir à petit pas.

A mon cher grand frère, Abdessamad El moatamid

*Ce qui nous réunit tous les trois ce n'est pas juste le lien de fraternité mais
Aussi un grand amour qui s'est construit depuis l'enfance et ne
Cesse de grandir chaque jour.*

A toi mon frère

*Je tiens à te dire que tu as été d'un grand appoint pour moi à chaque
Epreuve de vie à chaque obstacle passé tu étais toujours présent pour me soutenir
M'encourager pour aller jusqu'au bout de mes capacités
A coté de ta forte personnalité, tu es d'une gentillesse et d'une générosité
Remarquable dont personne ne peut échapper.*

*Actuellement malgré la distance qui nous sépare je te sens toujours près de moi
Toujours à l'écoute de mes succès ainsi qu'à mes peines*

*Prés à donner les conseils qu'il faut pour appuyer
Chaque pas dans mon chemin.*

*si je suis devenue ce que je suis maintenant sache que tu as beaucoup
Contribuer à ce succès.*

*Je te remercie infiniment pour tout et je te souhaite
Tout le bonheur du monde autant pour ta vie personnelle que pour
Ta vie professionnelle.*

*Qu'Allah puisse te combler de joie de bonheur d'une longue vie d'une bonne santé
Et que tu puisses accomplir tous tes rêves tant espéré.*

Que dieu te bénisse

Et nous garde réuni tous les trois pour toujours.

A mon Cher petit frère, Moncef El moatamid

*Venu ce jour tant attendu, ou je vais saisir
pour t'écrire quelques mots
En vue de te remercier pour tout ce
tu m'as apporté depuis ta naissance.
D'ailleurs je me rappelle très bien de ce jour où t'ai naît,
la joie que j'ai ressentie
D'avoir un petit frère et le bonheur d'avoir un nouveau
Membre dans notre famille
Tu représentes cette dernière et rare pièce du puzzle
qu'on cherchait et qui nous as
Permis de terminer ce beau tableau de famille.
Malgré ton jeune âge, tu es très grand par ta sagesse
ton intelligence, et ta
Motivation d'aller vers l'avant et de surpasser tes capacités
Pour être le meilleur et au sommet.
Doté d'une personnalité que je qualifierai d'unique
tu as aussi un grand cœur,
Toujours bienveillant et présent pour me soutenir
et m'appuyer à chaque étape
De ma vie, et cela depuis ton jeune âge.
Je te remercie énormément d'être toujours présent
et à l'écoute pour moi à chaque
Fois que j'en avais besoin de toi.
Tu m'étais d'un grand apport et appui durant toutes
ces années passées, tu as ainsi
Contribuer pour ma réussite, et pour la réalisation de ce travail.
Actuellement malgré la distance, on reste toujours connectés
et prêts à s'entraider
Quelque soit les circonstances.
Qu'Allah puisse te combler de bonheur de joie d'une bonne
santé et que tu puisses Réaliser tous tes rêves et tous tes souhaits.*

A ma chère Grand-mère Mme Cherifa Belghiti

*En ce jour précis, je tiens à t'écrire ces quelques mots gentils
pour te remercier Pour tout ce que tu m'as donné.
Tant d'amour et d'affection d'une grand-mère bienveillante
et protectrice*

Que je ne pouvais qu'en profiter.

*Tu es le symbole de sagesse de paix et de sérénité, dans notre famille
Je tiens à te remercier pour toutes tes prières qui m'ont suivi vers
le bon chemin*

*Et qui m'ont soutenue depuis mon enfance, durant
toutes mes études Jusqu'à nos jours.*

*Ta présence pour moi durant toutes ces années m'était
importante et indispensable*

Pour arriver au point de mes objectifs.

*Sache que tu as participé grandement dans ce succès, j'espère maintenant
Que tu sois fière de ta petite fille.*

Je te dirais un grand merci et un grand je t'aime.

*Qu'Allah te procure une bonne santé une longue vie que du bonheur
Et qu'on puisse partager encore plus de bon moments ensemble.*

*Quand à moi je serais toujours présente pour toi et j'espère te rendre toutes
Ces petites choses que tu m'as apportées.*

A la mémoire de mes défunts grands pères et de ma défunte

Grand-mère maternelle

*Mr Ahmed El moatamid Mr Omar Lagnaoui
et Mme Fatima Bentchafai*

A cet instant précis où j'écris pour vous plusieurs beaux souvenirs

Me revienne, passés avec chacun de vous.

J'aurais tant aimée que vous soyez présent ce jour, parmi nous pour

Partager cette joie immense, et pour être fière de la réussite

De votre petite fille.

A tous nos meilleurs moments nos plus beaux souvenirs passés ensemble,

je vous

Dédie ce travail en guise de remerciements et de gratitude

Pour tous vos conseils.

Que vous m'avaient prodigué durant toute mon enfance.

En ce jour sacré de vendredi où j'écris pour vous, toutes mes prières vont vers

vous

Qu'Allah tout puissant vous couvre de sa sainte miséricorde

Et vous accueille dans son éternel paradis

Que vos âmes reposent en paix,

A mes chères tantes, et mes chers oncles :

Mme Fatima El moatamid, et son mari Mr Abdellah Khettam
Je vous dédie cette thèse en guise de remerciements et de gratitude
Pour votre présence vos conseils et votre suivi tout au long
De mon cursus.

A tous nos souvenirs et nos moments passés ensemble, je vous remercie
D'être présents et je vous prie de trouver à travers ce travail
L'expression de mon grand amour.

A Mr Mohammed Mme Aicha Mme Zohra Mr Mohssine
et Mr Fouad Lagnaoui

Ainsi qu'à leurs conjoints : Mme Mounia A la mémoire du défunt
Mr Hamid Mimouni, A Mr Abdelwahed Laichi A Mme
Jamila Benjedda et
A Mme Yamina

Je vous dédie cette thèse pour vous remercier
pour votre présence et votre soutien
A tous nos souvenirs et nos moments passés ensemble
je tenais à vous exprimer ma
Gratitude et mon grand amour.
Chacun de vous occupe une place importante dans mon cœur

A tous mes chers cousins et cousines

Manal et Safouane El khattam

A Marouane et Ayoub Laich

A Yassine Mimouni sa conjointe Mounia et le petit Loqmane

A Hajar Mimouni, son conjoint Mehdi Mounji et Jihad Mimouni

A Rayane Lagnaoui

A Fatima-zahra, Hiba et le petit Omar Lagnaoui

A Oumaima et Meriem Lagnaoui

*C'est avec une immense joie et fierté que je vous écris aujourd'hui c'est quelques mots
Pour vous exprimer mon amour et ma chance d'avoir des cousins aussi aimants et bienveillants*

Comme vous l'êtes.

Vous êtes encrés dans mes souvenirs d'enfance dont vous occupez une grande partie.

Je vous souhaite tout le bonheur du monde et que vos rêves deviennent réalité.

Un grand merci.

A mes très chères amies :

A Ghita Lamia Rajae

En ce grand jour tant attendu je tenais à vous écrire ces quelques mots

Pour vous remercier de votre présence et votre soutien

Pour tout ces moments et ces souvenirs qu'on a partagé ensemble.

Vous représentez pour moi plus que des simples amies mais des sœurs

Qui s'entraident à chaque épreuve de vie.

*Je vous souhaite tout le bonheur du monde et je suis certaine que vous allez
devenir*

De très bon médecins, quelque soit la spécialité que vous allez décrocher.

J'espère que vous allez trouver dans ce travail l'expression de mon grand amour.

Je prie Dieu que notre amitié et fraternité soient éternelles.

A Rhita Ouafae et Hajar

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance et remerciements pour votre soutien

Et vos encouragements le long de mes études.

A tous ces moments et souvenirs qu'on a partagés ensemble,

Je vous souhaite bonheur santé prospérité et que tous vos rêves deviennent réalité.

A Tous mes chers amis et collègues

A Hajar, Abir, Salma, Fatima-zahra, Meryem, Nora

A Habiba, Yousra, Fadwa, Fatima-zaha, Hind

A Kamal, Mouhssine, Walid, Amine

A Ismail, Mahmoud

A Zineb, Meryem, Othmane

A Meryem, Samia, Khadija, Olaya

A Yamina, Hajar, Sara, Chaimae

A tous ces Professeurs qui ont participés à ma formation

Un grand Merci

Seul Dieu Saura vous récompenser

Remerciements

A notre maître et président du jury
Mme Kabbaj Nawal
Professeur en Hépatogastro-entérologie
Chef du service des Explorations Fonctionnelles Digestives
De l'Hôpital Ibn Sina de Rabat

Vous me faites un grand honneur de vouloir présider
le jury de cette thèse.
Votre compétence, votre culture scientifique et vos qualités humaines
ont suscité en moi une grande admiration.
Veillez trouver dans ce travail l'émanation de mon
respect et ma grande estime.

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Mme Mouna Salihoun

Professeur en Hépatogastro-entérologie

A l'hôpital Ibn Sina de Rabat

J'ai eu le privilège et la chance de travailler parmi vous et ainsi

Apprécier vos innombrables qualités et valeurs.

*Vous m'avez accueillie à bras ouverts dès le premier jour, vous avez
Suivi chaque étape dans la constitution de ce travail afin d'en ressortir*

Un travail de qualité.

Auprès de vous j'ai appris énormément de choses.

*Je vous prie de trouver à l'issue de ce travail l'expression
de ma haute gratitude*

Ma profonde admiration et mon grand respect.

A notre maître et juge de thèse

Mme Hakima Kabbaj

Professeur agrégé de microbiologie

Laboratoire central de virologie

A l'hôpital Ibn Sina de Rabat

Vous nous faites l'honneur de votre présence parmi nous

Pour ainsi juger notre travail.

Nous avons apprécié votre accueil ainsi que votre compréhension.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre

Grand respect et gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Mr. Hassan Seddik

Professeur en Hépatogastro-entérologie

Hôpital militaire d'instruction Mohammed V Rabat

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur
que vous nous faites*

En acceptant de juger ce travail.

*Veillez trouver dans ce travail, l'émanation de notre
grand respect et notre
Profonde reconnaissance.*

A Dr Amal Chakour

Spécialiste en Hépato-Gastro- Entérologie

*Je tiens à te remercier énormément pour tout ce que tu as
pu apportée à ce Travail. Tu étais toujours là à l'écoute,*

Pour m'épauler et me guider au bon chemin.

Je te souhaite bonheur santé et prospérité

*J'espère que tu trouveras à l'issue de ce travail l'expression
de ma haute*

Gratitude mon amour et mon profond respect.

Un grand Merci

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients selon leur tranche d'âge.....	9
Figure 2 : Répartition des patients selon leur sexe.....	10
Figure 3 : Distribution des différentes comorbidités connues	11
Figure 4 : Distribution des différents modes de contamination	13
Figure 5 : Présentation des différentes circonstances de découverte	14
Figure 6 : Répartition des différents génotypes du VHC	15
Figure 7 : Répartition de la charge virale initiale	16
Figure 8 : Les différentes méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique	17
Figure 9 : La présentation des différents niveaux de fibrose hépatique	18
Figure 10 : La présentation des différents niveaux d'activité hépatique	19
Figure 11 : Evaluation du retentissement de la maladie hépatique chez les patients qui présentent une fibrose sévère (F3-F4) du foie	20
Figure 12 : Répartition des statuts thérapeutiques de notre population d'étude	21
Figure 13 : Les différents protocoles thérapeutiques administrés	22
Figure 14 : Taux de réponse au traitement antiviral à S4.....	23
Figure 15 : Taux de réponse virologique à la fin du traitement par les AAD.....	24
Figure 16 : Taux de RVS dans notre population d'étude	25
Figure 17 : Evolution du taux d'ALAT du début jusqu'à la fin du traitement	26
Figure 18 : Evolution du taux d'ASAT du début jusqu'à la fin du traitement	26
Figure 19 : Taux de tolérance au traitement antiviral.....	28
Figure 20 : Etapes-clés de la recherche sur le virus de l'hépatite C	35
Figure 21 : A. Représentation schématique d'une particule du VHC. B. Le génome du VHC.....	37
Figure 22 : Organisation génomique et protéique du virus de l'hépatite C.....	41
Figure 23 : Arbre phylogénique (d'après Simmonds et al.).....	42
Figure 24 : Cycle viral du VHC basé sur le modèle des Flavivirus.	45
Figure 25 : Estimations de la prévalence du VHC (vers la fin de 2015)	47
Figure 26 : Distribution du génotype	50
Figure 27 : L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C.	57
Figure 28 : Le Fibroscan qui permet d'évaluer le degré de fibrose.	66
Figure 29 : Indication du dépistage de l'hypertension portale par endoscopie	70
Figure 30 : Classification de Baveno VI pour le rythme de surveillance des VO	71
Figure 31 : Evolution du paysage thérapeutique.....	73
Figure 32 : Antiviraux à action directe contre le VHC: le rationnel pour le développement des médicaments du VHC.	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableaux Récapitulatifs des caractéristiques de l'échantillon global	29
Tableau 2 : Manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le VHC avec leur prévalence (%) au sein de populations infectés	61
Tableau 3 : Classes thérapeutiques des médicaments de l'hépatite C (AFEF).....	74
Tableau 4 : Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C (AFEF).....	75

LISTE DES ABREVIATIONS

AAD	: Antiviraux à action directe
AH	: Acide hyaluronique
ALAT	: Alanine amino-transférase
A2MG	: Alpha 2 macroglobuline
AMP	: Adénosine monophosphate
AFEF	: Association française pour l'étude du foie
ApoA1	: Apolipoprotéine A1
ARN	: Acide ribonucléique
ARF	: Alternative reading frame
ASAT	: Aspartate amino-transférase
AUG	: Codon d'initiation
BMI	: Body mass index
CDC	: Centre de prévention et de contrôle des maladies
CHC	: Carcinome hépato-cellulaire
CKD	: Chronic kidney disease
CM	: Cryoglobulinémie mixte
CMD	: Cardiomyopathie dilatée
CryoVAS	: Cryoglobulinémie essentielle
CYP3A4	: Cytochrome P3A4
DNID	: Diabète non insulino-dépendant
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DT2	: Diabète type 2
DTM	: Domaine transmembranaire
EAN	: Erythème acral nécrolytique
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ELISA	: Enzyme linked immuno-sorbent essay
ESRD	: End stage renal disease
GB	: Virus de l'hépatite G
G-C	: Guanine cytosine
GGT	: Gamma glutamyl transférase
HAS	: Haute autorité de santé
HLA	: Human leukocyte antigen
HTA	: Hypertension artérielle
HTP	: Hypertension portale
IFN peg	: Interféron pégylé
IFN a	: Interféron alpha
IL28B	: Interleukine 28 B

INR	: International Normalized Ratio
IRES	: Internal ribosome entry site
IST	: Infections sexuellement transmissibles
Kb	: Kilobase
kDa	: Kilodaltons
kPa	: Kilopascals
LDL	: Low density of lipoprotein
LP	: Lichen plan
LS	: Liver stiffness
OMS	: Organisation Mondiale de Santé
PAL	: Phosphatase alcaline
PBH	: Ponction biopsie hépatique
PCR	: Polymerase chain reaction
PCT	: Porphyrie cutanée tardive
P-gp	: Phosphoglycerol phosphatase
PKA	: Constante d'acidité
PRO	: Patient reported outcomes
PQID	: Personnes qui s'injectent de la drogue
RBV	: Ribavirine
RE	: Réticulum endoplasmique
RGO	: Reflux gastro-œsophagien
RVS	: Réponse virologique soutenue
SWE	: Share wave elastography
TE	: Transitory elastography
TMA	: Transcription mediated amplification
TP	: Taux de prothrombine
U-C	: Uranine Cytosine
UDI	: Usagers de drogues par voie injectable
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VO	: Varices œsophagiennes
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	: Very low density of lipoprotein

Sommaire

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. DESCRIPTION DE L'ETUDE :	5
II. PATIENTS :	5
III. OUTILS DE TRAVAIL :	6
RESULTATS	8
I. CARACTERISTIQUES DE LA SERIE :	9
II. LE TRAITEMENT ANTIVIRAL :	22
DISCUSSION	33
I. HISTORIQUE:	34
II. VIROLOGIE :	35
III. EPIDEMIOLOGIE DU VIRUS DE L'HEPATITE C :	46
IV. HISTOIRE NATURELLE DU VHC :	54
V. DIAGNOSTIC :	62
VI. PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C :	69
A. L'objectif du traitement de l'hépatite C :	69
B. L'évaluation pré thérapeutique :	69
C. Traitement de l'hépatite C chronique :	72
VII. SUIVI DU TRAITEMENT :	86
VIII. DEPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C :	88
IX. PREVENTION :	90
CONCLUSION	91
RESUMES	93
ANNEXES	97
REFERENCES	104



Introduction

par le virus de l'hépatite C (VHC) est l'une des principales causes de maladie hépatique chronique dans le monde [1]. L'évolution naturelle à long terme de l'infection par le VHC est très variable. La lésion hépatique peut aller de modifications histologiques minimales à une fibrose étendue et une cirrhose avec ou sans carcinome hépatocellulaire (CHC). Il y a environ 71 millions d'individus infectés de manière chronique dans le monde [1, 2]. L'hépatite C est la principale indication de la transplantation hépatique dans de nombreux pays du monde [3, 4]. La disponibilité de données mondiales robustes est limitée, avec seulement 29% des pays à faible revenu et 60% des pays à revenu élevé qui déclarent la prévalence du VHC. La qualité des données de prévalence disponible varie également selon les pays. [1]

La transmission du VHC se fait principalement par voie parentérale. Les conséquences et la vitesse de progression de l'infection à VHC sont extrêmement variables, en particulier selon les différents groupes à risque, ce qui ne facilite pas la connaissance de son histoire naturelle. De plus, l'infection primaire ou aiguë est habituellement asymptomatique, ce qui explique que le diagnostic est rarement fait à cette phase. L'infection chronique peut également rester asymptomatique durant deux à trois décennies, ce qui rend sa découverte aléatoire avant un stade avancé.

La prise en charge des patients atteints d'hépatopathie liée au VHC a considérablement progressé au cours des deux dernières décennies, grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie et à l'évolution des procédures diagnostiques et des améliorations thérapeutiques et préventives.

Le traitement de ce virus découvert en 1989 reposait jusqu'en 2014 sur une association d'interféron alpha et de Ribavirine prescrite pendant au moins 6 mois. Le pourcentage de réponse au traitement n'excédait pas 50 % et la tolérance était souvent médiocre. Une meilleure compréhension des mécanismes de réplication du VHC a

permis de développer de nouveaux antiviraux d'action directe inhibant la protéase NS3/4A, la protéine NS5A, ou la polymérase NS5B.

Cette avancée thérapeutique majeure, 25 ans après sa découverte, a été déterminante dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite C chronique et de maladies extra-hépatiques dues au VHC. [5]

Le développement des antiviraux à action directe (AAD) contre l'hépatite C a été particulièrement rapide en raison de la durée plus courte du traitement, de l'absence de bras de contrôle et aussi parce que le principal critère d'efficacité est la réponse virologique soutenue à 12 semaines après la fin du traitement. [6]

Les résultats d'études cliniques ainsi que les données préliminaires réelles sur l'association du Sofosbuvir (un inhibiteur de la NS5B) et du Daclatasvir (un inhibiteur de la NS5A) démontrent qu'il s'agit de l'un des traitements antiviraux les plus prometteurs caractérisés par :

- ✓ Une activité antivirale pan génotypique élevée
- ✓ La posologie orale une fois par jour
- ✓ Une bonne tolérance thérapeutique
- ✓ Des interactions médicamenteuses limitées
- ✓ Une puissance antivirale élevée
- ✓ Des taux de réponse virologique soutenus > 90%.

Le but de notre travail est d'étudier :

- ✓ L'efficacité de l'association Sofosbuvir et Daclatasvir dans le traitement de l'hépatite virale C
- ✓ La bonne tolérance et l'innocuité de ce traitement.

*Matériels et
Méthodes*

I. DESCRIPTION DE L'ETUDE :

C'est une étude rétrospective descriptive concernant des patients suivis au sein du service des Explorations Fonctionnelles Digestives pour hépatite viral C durant la période 2012 - 2017. Elle a été réalisée à partir de dossiers médicaux de patients suivis en consultation.

II. PATIENTS :

A.Description :

Les patients ont été sélectionnés à travers le registre de la consultation.

B.Critères d'inclusion :

- Tous les patients ayant une hépatite viral C naïfs ou prétraités avec ou sans cirrhose.
- Tous les patients ayant complétés leur traitement antiviral avec une surveillance régulière et une RVS.

C.Critères d'exclusion :

- Les patients présentant une coïnfection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Les patients ayant été traités par l'association Sofosbuvir avec de la Bithérapie pégylé (Interféron alpha pégylé et Ribavirine) et ou l'association Sofosbuvir avec le Ledipasvir ou avec le Siméprevir ;
- Les patients en cours de traitement par le régime Sofosbuvir et Daclatasvir
- Les patients dont le dossier médical est incomplet.
- Sur 412 patients suivis pour hépatite viral C nous avons recensé 45 patients ayant pris l'association Sofosbuvir et Daclatasvir, ayant remplis nos critères d'inclusion.

III. OUTILS DE TRAVAIL :

A. Dossier médical:

Il s'agit du dossier médical des patients atteints d'hépatite virale C ou de complications liée à cette infection à savoir cirrhose, CHC ou Hypertension portale (HTP).

B. Fiche d'exploitation :

La fiche d'exploitation a été élaborée de manière à pouvoir étudier les éléments clés de notre étude. (Voir Annexe 1)

Elle a été divisée en 3 parties contenant les éléments suivants:

- Les données démographiques à savoir l'âge et le sexe
- Les comorbidités ou les tares connues chez le patient notamment le diabète, l'HTA, l'obésité et la dyslipidémie
- Les facteurs potentiels de contamination virale
- Les circonstances de découverte
- Les manifestations extra-hépatiques
- La charge virale initiale
- Le génotype (en précisant le type et le sous type)
- L'évaluation de la fibrose par : Fibroscan, Fibrotest–Actitest ou par Ponction Biopsie Hépatique (PBH)
- La recherche de varices œsophagiennes (VO) par l'endoscopie digestive haute

- Les traitements antérieurs pris ainsi que le statut thérapeutique du patient
- Le traitement administré en précisant le protocole utilisé et la durée du traitement
- Le dosage de la charge virale à S4, S8, S12 ou S24 puis la charge virale 3 ou 6 mois après la fin du traitement définissant une Réponse virologique soutenue
- La surveillance des paramètres biologiques à savoir les enzymes hépatiques (ASAT ALAT GGT PAL) avant, pendant et à la fin du traitement
- La surveillance par échographie abdominale pour les cirrhotiques.
- La présence d'effets indésirables au cours du traitement
- Les ajustements thérapeutiques en cas d'interaction médicamenteuse avec les AAD.

C. Méthode statistique :

Toutes nos données ont été saisies sur le logiciel Excel 2007. L'étude descriptive contient des variantes quantitatives et qualitatives qui ont été décrites en effectifs et en pourcentage (%).

D. Considérations éthiques :

L'anonymat et la confidentialité des données ont été respectés lors de la consultation du registre et le recueil des données.

Résultats

I. CARACTERISTIQUES DE LA SERIE :

A. Les caractéristiques démographiques et cliniques:

1. L'âge :

L'âge moyen de notre population d'étude est de 62 ans avec des extrémités d'âge allant de [27 à 83 ans].

Nous les avons répartis par classe d'âge avec 3 catégories représentés ci-dessous. La tranche d'âge la plus représentée dans notre série est supérieur à 65 ans soit un pourcentage de 53 %.

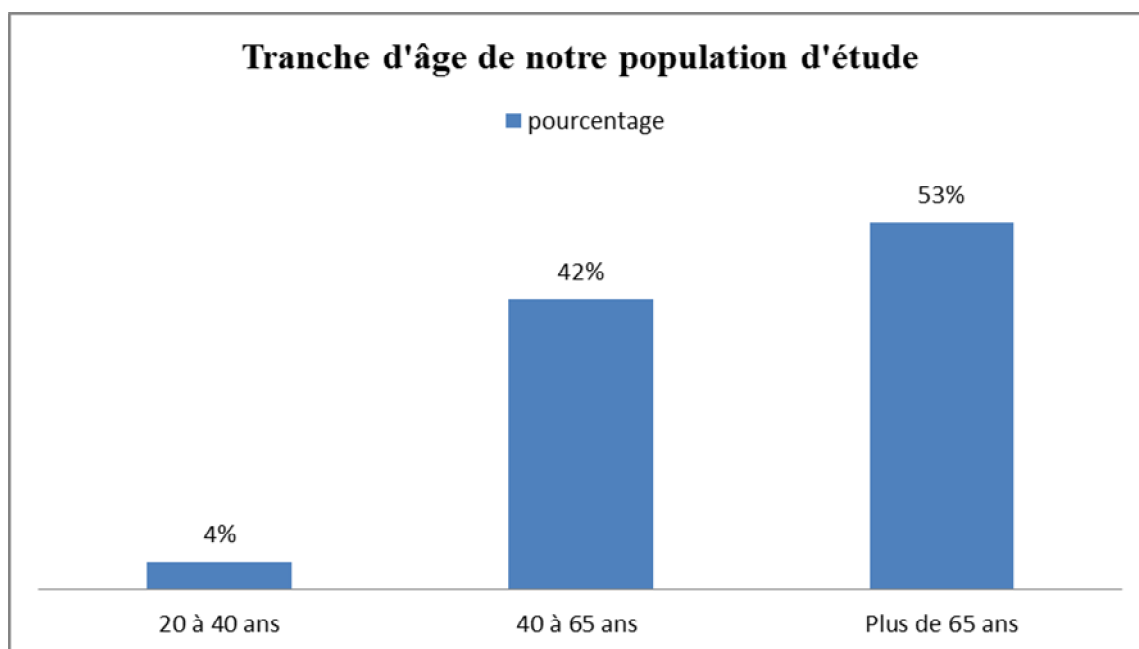


Figure 1 : Répartition des patients selon leur tranche d'âge

*

2. Le sexe :

Notre série comporte 31 femmes et 14 hommes soit un pourcentage de 69 % et 31 % respectivement. Le sexe ratio étant de 0,45 H / F soit 4 femmes pour 1 homme infectés par le VHC dans notre échantillon.

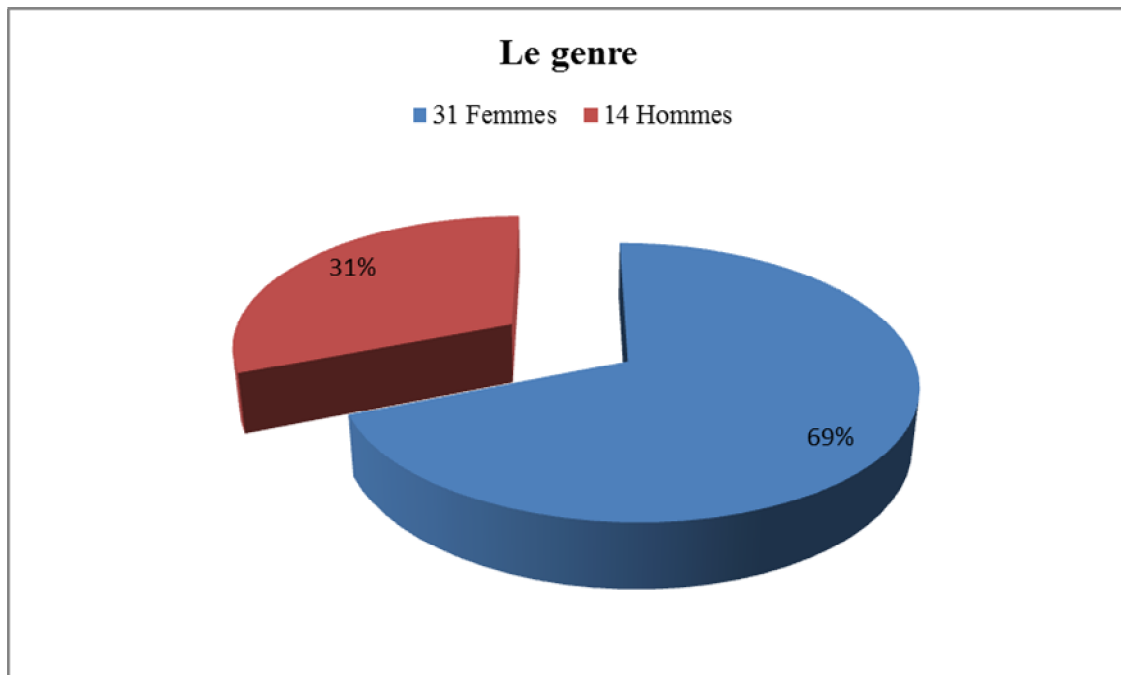


Figure 2 : Répartition des patients selon leur sexe

3. Les comorbidités connues chez le patient :

Les antécédents que nous avons relevés dans notre série sont ceux susceptibles d'avoir un impact sur le cours évolutif de l'infection et de la réponse au traitement antiviral. Dans notre série:

- 17 patients (38 %) étaient hypertendus
- 12 patients (26 %) étaient diabétiques

- 4 patients (8 %) étaient suivis pour cardiopathie ischémique, cardiomyopathie dilatée (CMD) non ischémique ou coronarienne
- 4 patients (8%) avaient une obésité avec un BMI > 30 kg / m²
- 1 patient (2 %) était suivi pour dyslipidémie
- La notion de consommation d'alcool était occasionnelle puis sevré chez 2 patients (4%) de notre série de cas.

La figure ci-dessous illustre les différents pourcentages des tares connues chez notre échantillon de patients.

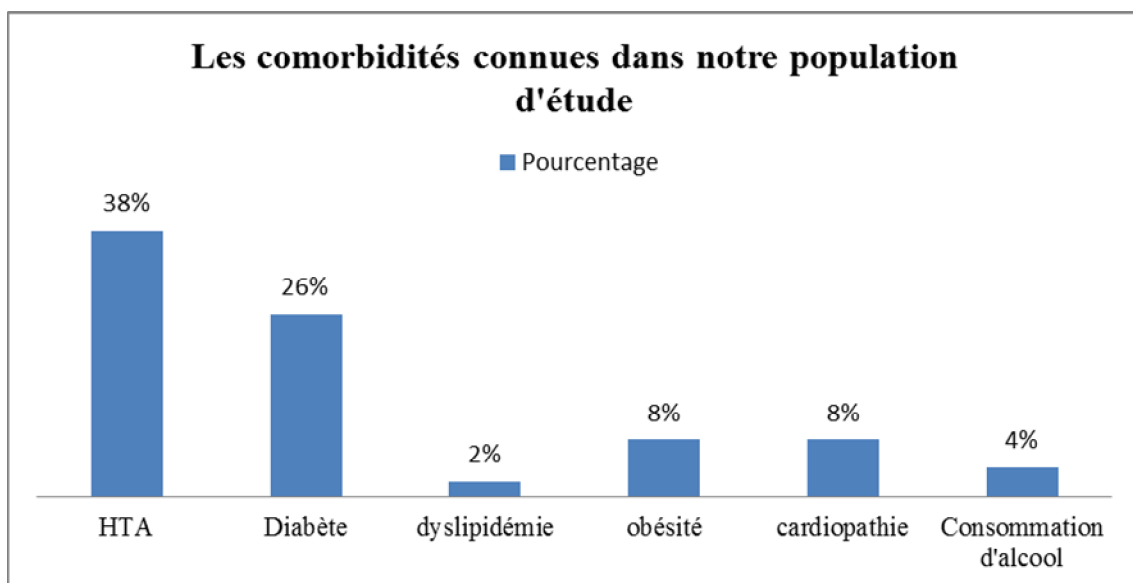


Figure 3 : Distribution des différentes comorbidités connues

4. Les facteurs potentiels de contamination virale :

Dans notre série les facteurs de risques pouvant être à l'origine de la contamination virale, sont représentés comme suit :

- 26 patients (57%) ont subis des soins dentaires médicalisés ou non médicalisés
- 18 patients (40%) ont été opérés pour des pathologies diverses
- 10 patients (22 %) ont bénéficié d'une transfusion sanguine
- 4 patients (8 %) étaient hémodialysés chroniques sur insuffisance rénale terminale (IRT)
- 5 patients (11 %) présentaient des tatouages
- 1 patient (2 %) présentait une hémophilie de type A
- 2 patients (4 %) ont subis des injections par voie IV ou IM à usage multiple
- 1 patient (2 %) dont le conjoint était infecté par le VHC.

En revanche aucun de nos patients ne présentaient une toxicomanie ou un usage de drogues par voie parentérale. Ainsi on notera l'absence dans notre échantillon d'une transmission intrafamiliale ou une transmission mère-enfant.

Ce graphique résume les données suivantes :

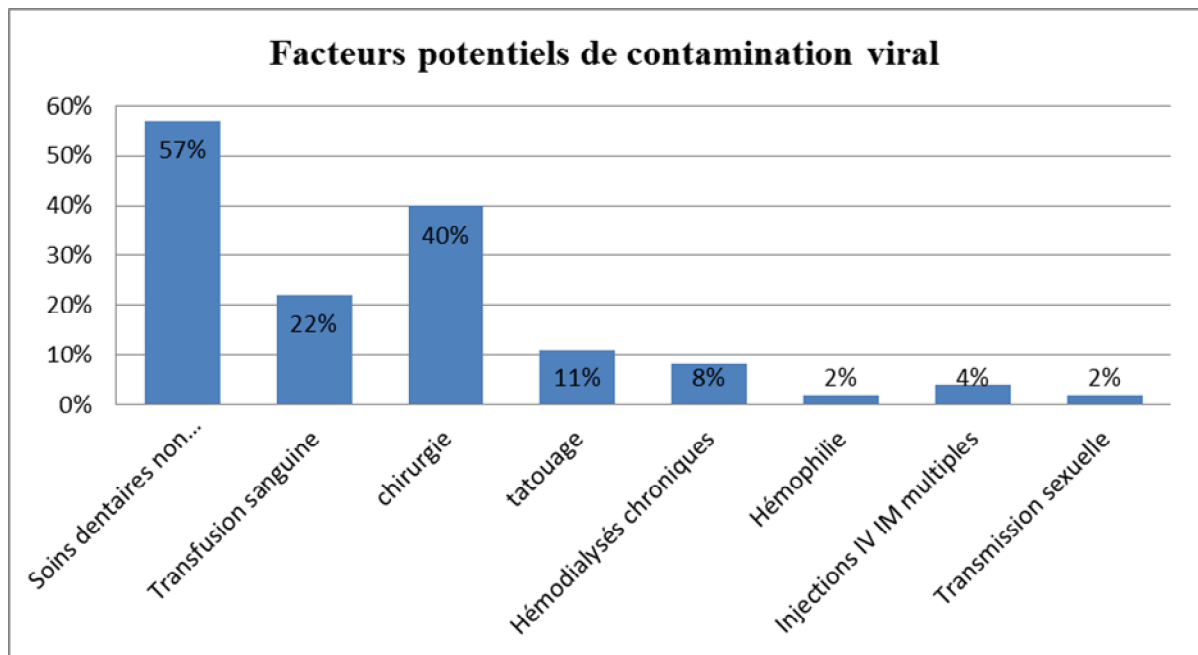


Figure 4 : Distribution des différents modes de contamination

5. Les circonstances de découverte :

Dans notre série de cas les circonstances de découverte sont représentées comme suit :

- 13 patients (28 %) ont été découverts de façon fortuite lors de la réalisation d'un bilan systématique ou lors d'un dépistage trimestrielle
- 12 patients (26 %) ont été découverts lors d'un bilan pour asthénie
- 7 patients (15 %) ont été découverts lors d'un bilan de cytolyse
- 5 patients (11 %) ont été découverts lors d'un don de sang
- 6 patients (13 %) ont été découverts lors d'un bilan de suivi ou de contrôle de leurs comorbidités
- 1 patient (2 %) découvert lors d'un bilan de cholestase

Ceci est représenté dans le schéma ci-dessous :

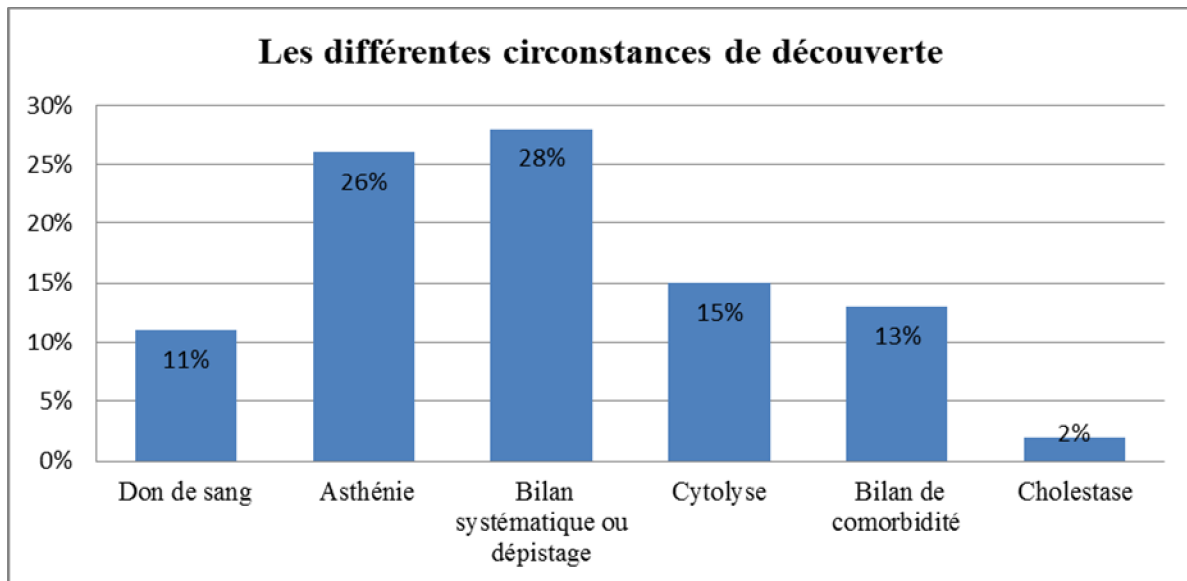


Figure 5 : Présentation des différentes circonstances de découverte

6. Manifestations extra-hépatiques :

Dans notre série on note la présence :

- 1 patient (2 %) qui présentait une cryoglobulinémie biologique sans manifestation clinique associée au VHC qui est devenue négative après la fin de son traitement.
- 1 patient (2 %) qui présentait des manifestations dermatologiques à type de purpura liée à son infection virale C.
- 1 patient (2 %) qui présentait des séquelles de myocardite pouvant être liée à l'infection viral par le VHC.

B. Les Caractéristiques Virologiques :

1. Le génotype :

Les génotypes les plus représentés dans notre série sont le génotype 1 et le génotype 2 avec leurs sous-types correspondants. Ils sont répartis comme suit :

- Le génotype 1b chez 31 patients (68 %)
- Le génotype 1a chez 3 patients (6 %)
- Le génotype 1 chez 5 patients (11 %)
- Le génotype 2a-2c chez 2 patients (4 %)
- Le génotype 2 chez 4 patients (8 %)

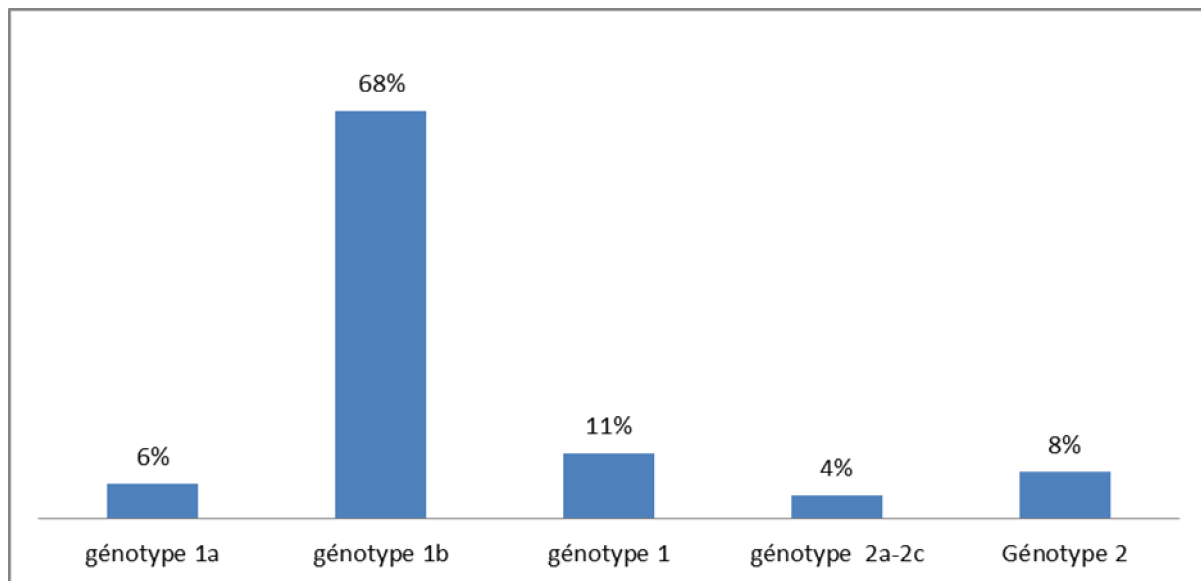


Figure 6 : Répartition des différents génotypes du VHC

2. La charge virale initiale :

Dans notre série, nous avons pris la valeur de 600 000 UI/ml pour définir deux tranches de charge virale.

- 42 patients (93 %) avaient une forte charge virale initiale supérieure à 600 000 UI/ml
- 3 patients (7 %) avaient une faible charge virale initiale inférieure à 600 000 UI/ml

La charge virale initiale moyenne de notre population d'étude est de 6,017 Log.

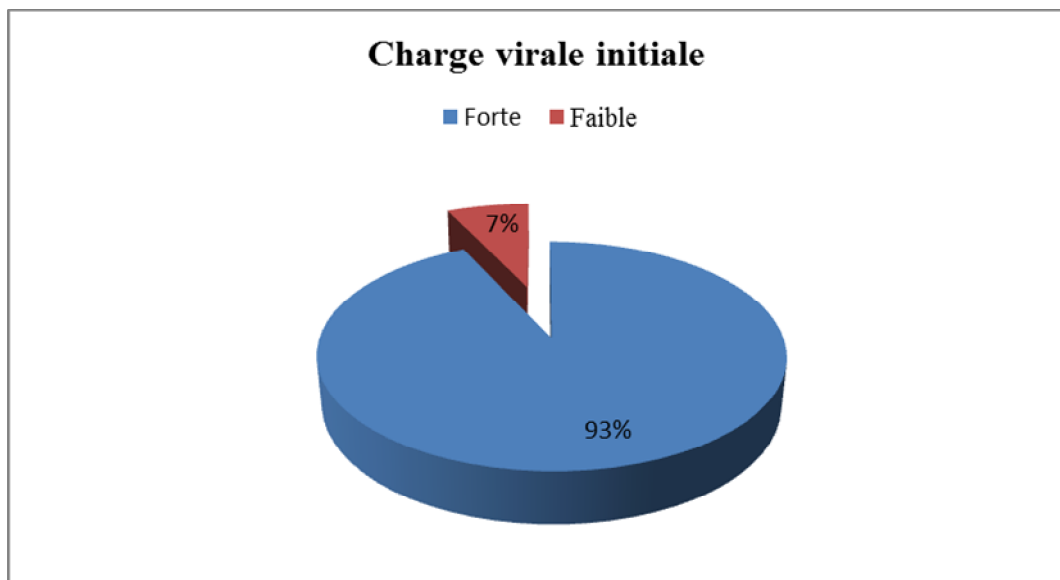


Figure 7 : Répartition de la charge virale initiale

C. Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique :

La plupart de nos patients ont bénéficié d'un Fibrotest–Actitest, d'un Fibroscan ou d'une PBH afin d'évaluer la gravité de leur fibrose hépatique avant l'initiation du traitement.

- 30 patients (66 %) ont bénéficié d'un Fibroscan
- 21 patients (46 %) ont bénéficiés d'un Fibrotest-Actitest
- 5 patients (11 %) ont bénéficiés d'une PBH.

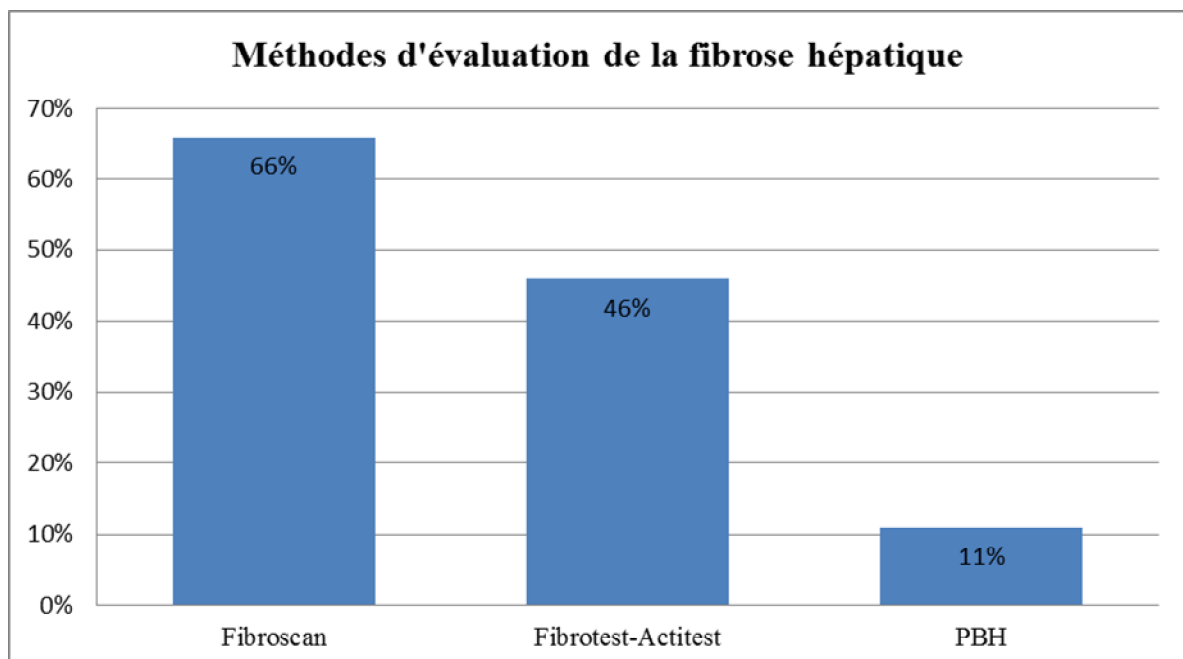


Figure 8 : Les différentes méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique

A travers ces différentes méthodes réalisées pour aboutir à une classification de la fibrose nous avons remarqué que :

- 23 patients (43 %) présentaient une fibrose sévère (F3-F4)
- 12 patients (26 %) présentaient une fibrose minime à modérée (F1-F2)

- 10 patients (30 %) présentaient une fibrose minime (F0-F1)

(Voir annexe 2 : système du score de METAVIR)

Le schéma ci-dessous illustre ces résultats :

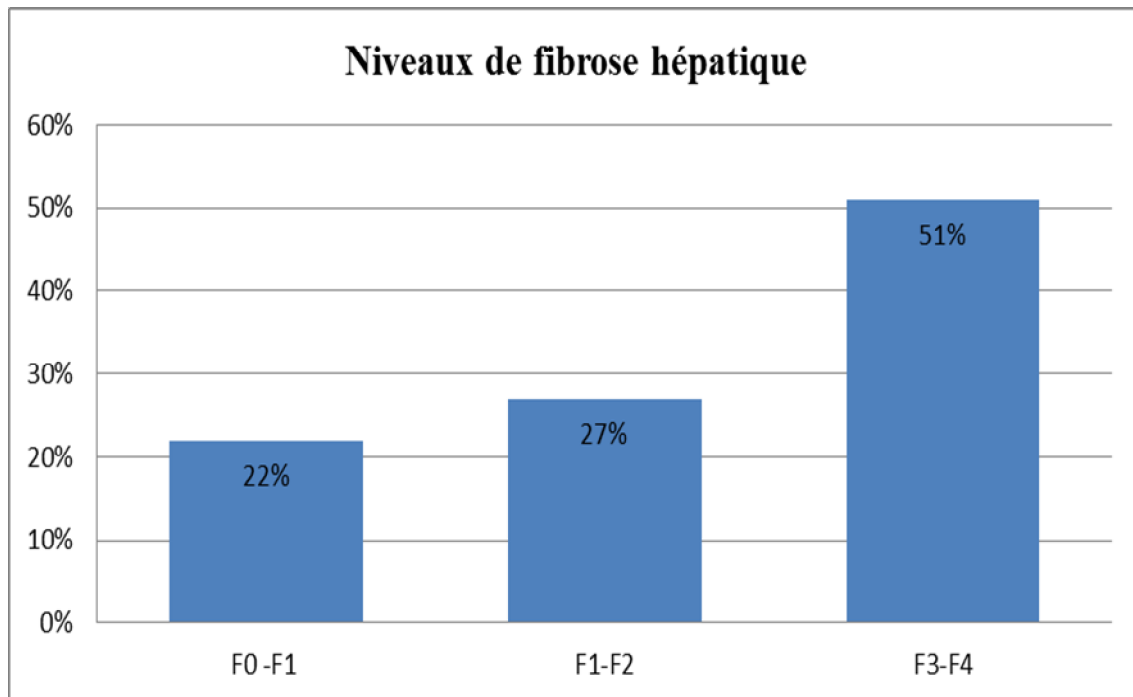


Figure 9 : La présentation des différents niveaux de fibrose hépatique

- 26 patients ont bénéficiés d'un Fibrotest-Actitest ou d'une PBH, pour l'évaluation de l'activité de leur maladie hépatique, ainsi :

- 12 patients (26 %) avaient une activité minime (A0-A1)
- 9 patients (20 %) avaient une activité modérée (A1-A2)
- 5 patients (11 %) avaient une activité sévère (A3)

Le reste de nos patients N=39 n'ont pas bénéficié d'une évaluation de l'activité hépatique.

Le schéma ci-dessous illustre les données suivantes :

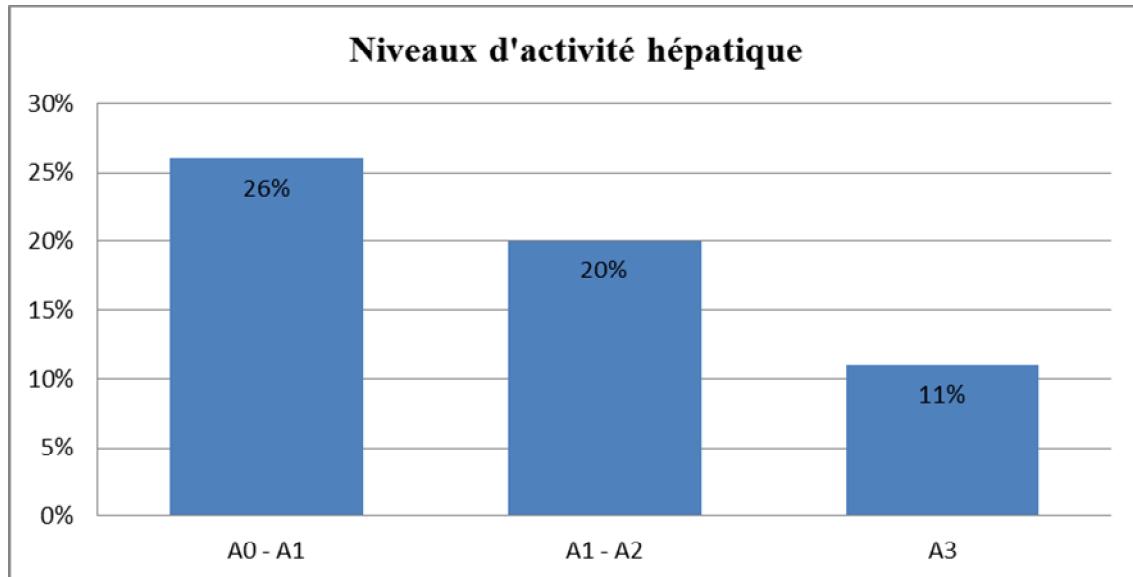


Figure 10 : La présentation des différents niveaux d'activité hépatique

Parmi les patients qui présentaient une fibrose sévère (N=23) :

- 10 patients (43 %) présentaient des varices œsophagiennes (VO) du 1/3 inférieur de l'œsophage :

➤ (6/10) étaient classés stade I (60 %)

➤ (2 /10) étaient classés stade II

➤ (2/10) étaient classés stade III

- 13 patients (56%) ne présentaient pas de VO.

- 3 patients (30%) présentant des VO stade II ou III avaient des signes échographiques d'hypertension portale.

Le graphique ci-dessous schématise l'évaluation du retentissement de la maladie hépatique selon la présence ou l'absence de VO.

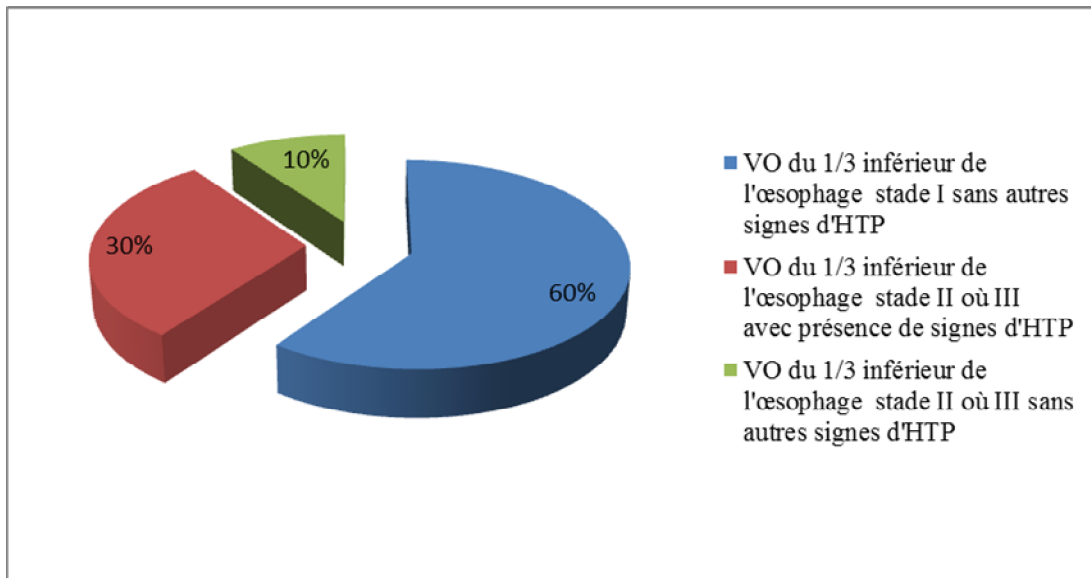


Figure 11 : Evaluation du retentissement de la maladie hépatique chez les patients qui présentent une fibrose sévère (F3-F4) du foie

Pour les patients cirrhotiques (F4) (N=18), le score de Child était réparti comme suit :

- 14/18 patients (77 %) avaient un score de Child A5
- 3/18 patients (16 %) avaient un score de Child A6
- 1/18 patients (5 %) avaient un score de Child B8 (Voir Annexe 3)
- Tous ces patients avaient un score de MELD variant de [6 à 11] (Voir Annexe 4)
- 2 patients (4%) avaient présentés un CHC. Il a été traité par résection chirurgicale avant l'initiation du traitement antiviral chez 1 patient et le 2ème après le traitement antiviral.

En revanche on note une amélioration du score de fibrose chez 2 patients dont le Fibroscan a été refait à la fin du traitement. Leurs résultats sont les suivants :

- 1 patient qui présentait une fibrose sévère (F3-F4) avant le début du traitement est passé à une fibrose minimale soit un score de F0-F1.
- 1 autre patient présentait une fibrose sévère F4 est passé à une fibrose minimale à modérée (F1-F2) à la fin de son traitement.

D. Le statut thérapeutique :

Dans notre série de cas, les statuts thérapeutiques sont répartis comme suit :

- 18 patients (40 %) étaient naïfs.
- 15 patients (33 %) étaient non répondeurs à la bithérapie pégylé.
- 10 patients (22 %) étaient rechuteurs à la bithérapie pégylé.
- 4 patients (9 %) étaient rechuteurs, non répondeurs ou échappeurs à la trithérapie par le Bocéprevir ou par le Télaprevir.

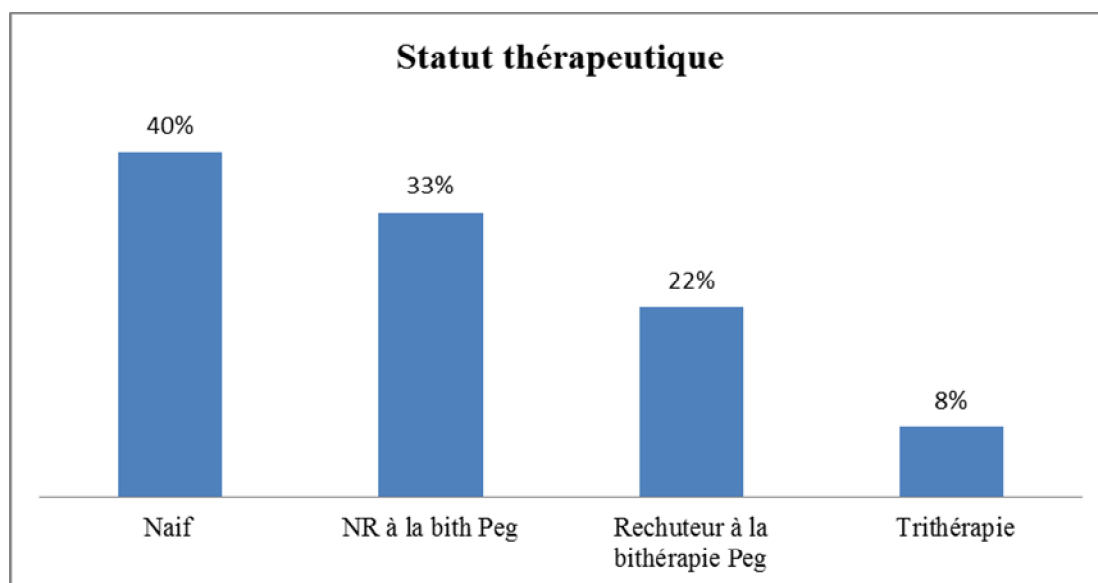


Figure 12 : Répartition des statuts thérapeutiques de notre population d'étude

II. Le traitement antiviral :

A. Le protocole utilisé et la durée du traitement :

- 28 patients (63 %) ont été traités par l'association thérapeutique Sofosbuvir (1comprimé /jour) et Daclatasvir (1comprimé /jour) pris de façon quotidienne pendant une durée de 3 mois
- 15 patients (33 %) cirrhotiques ont été traités par l'association Sofosbuvir (1 comprimé/jour) et Daclatasvir (1comprimé /jour) pendant une durée de 6 mois
- 2 patients (4 %) cirrhotiques ont pris l'association Sofosbuvir (1comprimé/jour) Daclatasvir (1comprimé/jour) et Ribavirine dosé selon le poids pendant une durée de 3 mois.
- 4 patients (8 %) hémodialysé sont été traités par l'association Sofosbuvir (1 comprimé 3 fois / semaine) administré après la séance de dialyse et Daclatasvir (1 comprimé /jour) pendant une durée de 3 mois.

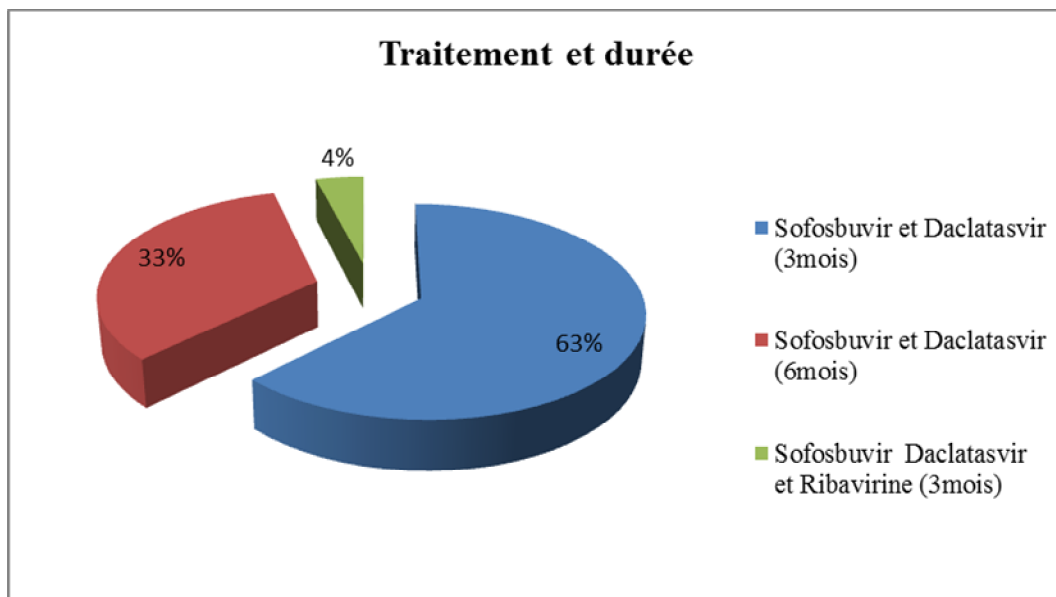


Figure 13 : Les différents protocoles thérapeutiques administrés

B. L'efficacité du traitement :

1. La charge virale à S4 :

Dans notre échantillon de patients :

- 40 patients (89 %) ont présentés une charge virale négative dès la 4^{ème} semaine.
- 5 patients (11 %) ont présentés une diminution importante de leur charge virale.

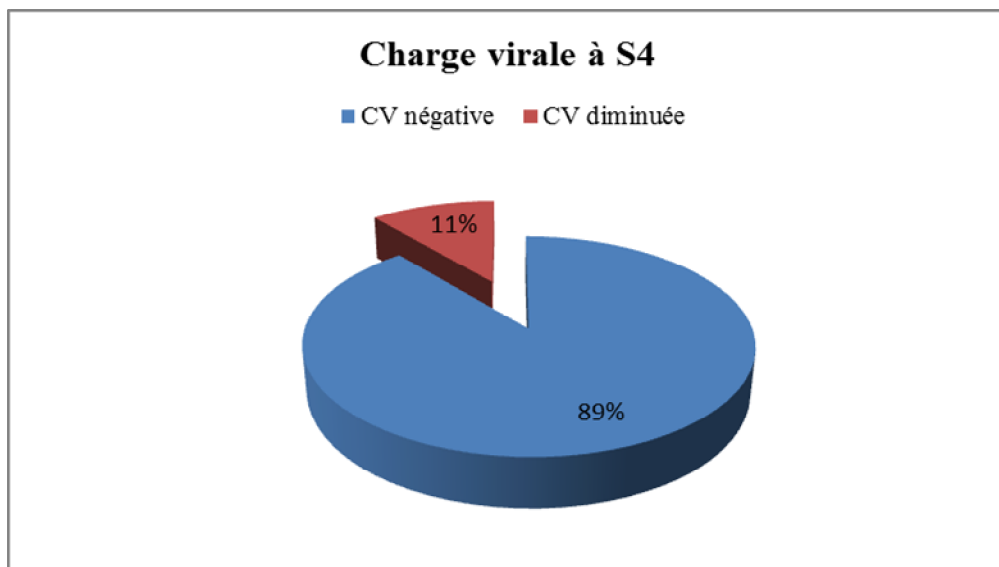


Figure 14 : Taux de réponse au traitement antiviral à S4

2. La charge virale à S8/ S12 ou S24 :

- 5 patients (11 %) dont la charge virale à S4 était diminuée, à la 8^{ème} semaine la charge virale est devenue négative chez ces patients.

A la fin du traitement (S12 /S24) la totalité de nos patients (100 %) ont obtenues une charge virale négative.

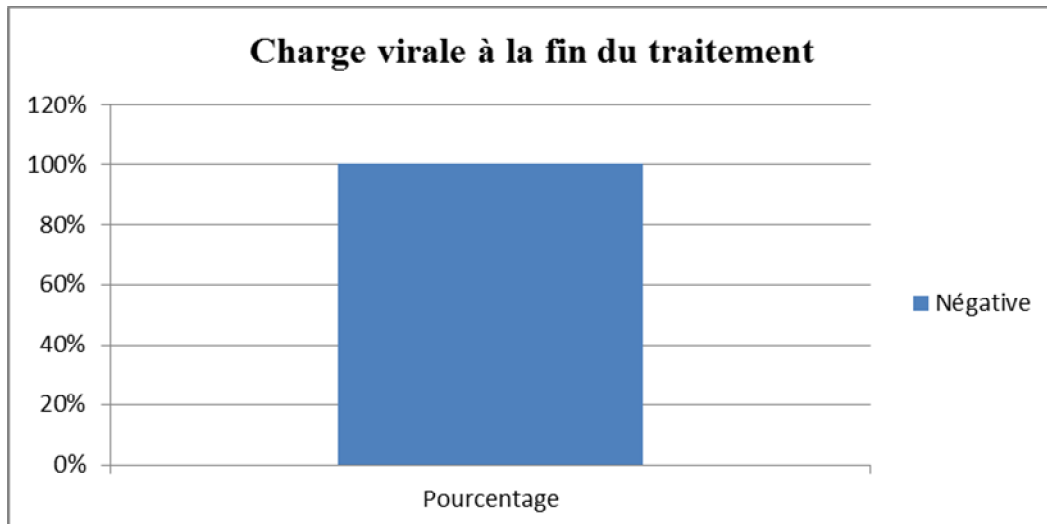


Figure 15 : Taux de réponse virologique à la fin du traitement par les AAD

3. La réponse virologique soutenue :

Dans notre série de cas :

- 44 patients (98 %) ont obtenues une réponse virologique soutenue (RVS) avec un taux d'ARN indétectable en dessous de 15 UI/ml.
- 1 patient (2 %) a présenté une PCR + 3 mois après la fin du traitement. Le stade de fibrose de ce patient était discordant entre les 2 moyens non invasifs (Fibroscan et Fibrotest - Actitest) et la PBH réalisée en per opératoire pour cholécystectomie. Cela pouvait être du au fait que le régime basé sur l'association Sofosbuvir et Daclatasvir était administré pendant une durée de 3 mois au lieu de 6 mois sans Ribavirine ou de 3 mois avec de la Ribavirine chez les patients cirrhotiques.

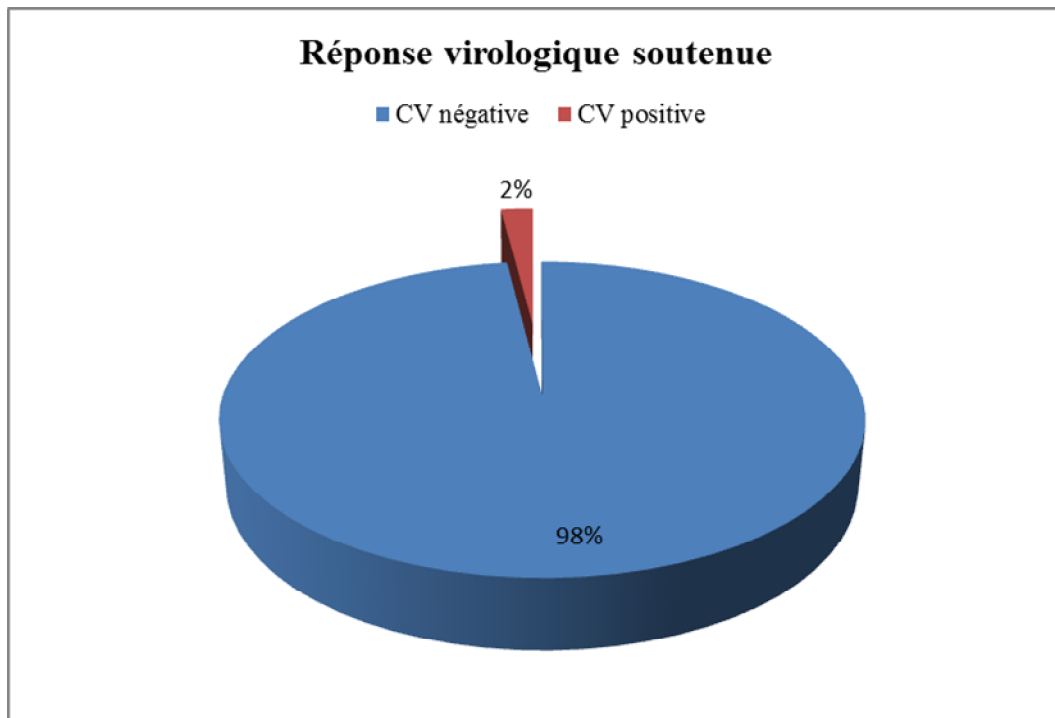


Figure 16 : Taux de RVS dans notre population d'étude

4. La réponse enzymatique au traitement :

Dans notre étude il était primordial de suivre l'évolution des transaminases au cours du traitement antiviral. Ainsi on a objectivé une nette amélioration des taux d'ASAT et d'ALAT après le traitement par les AAD.

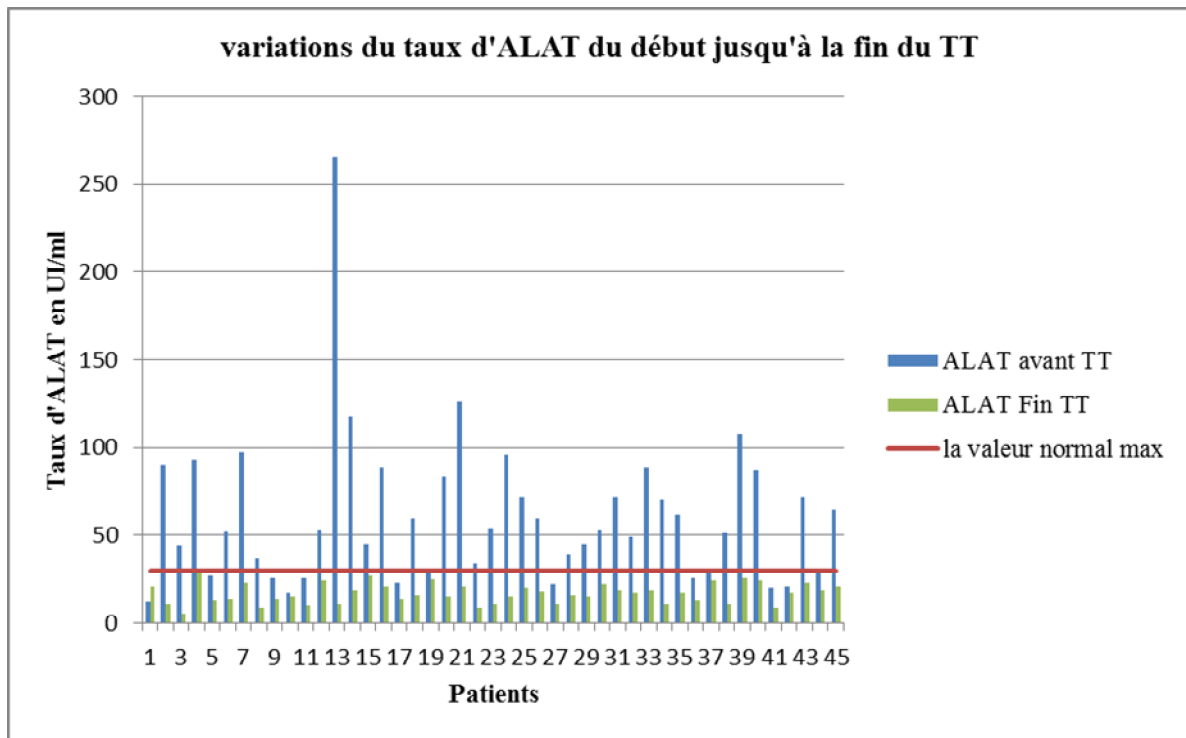


Figure 17 : Evolution du taux d'ALAT du début jusqu'à la fin du traitement

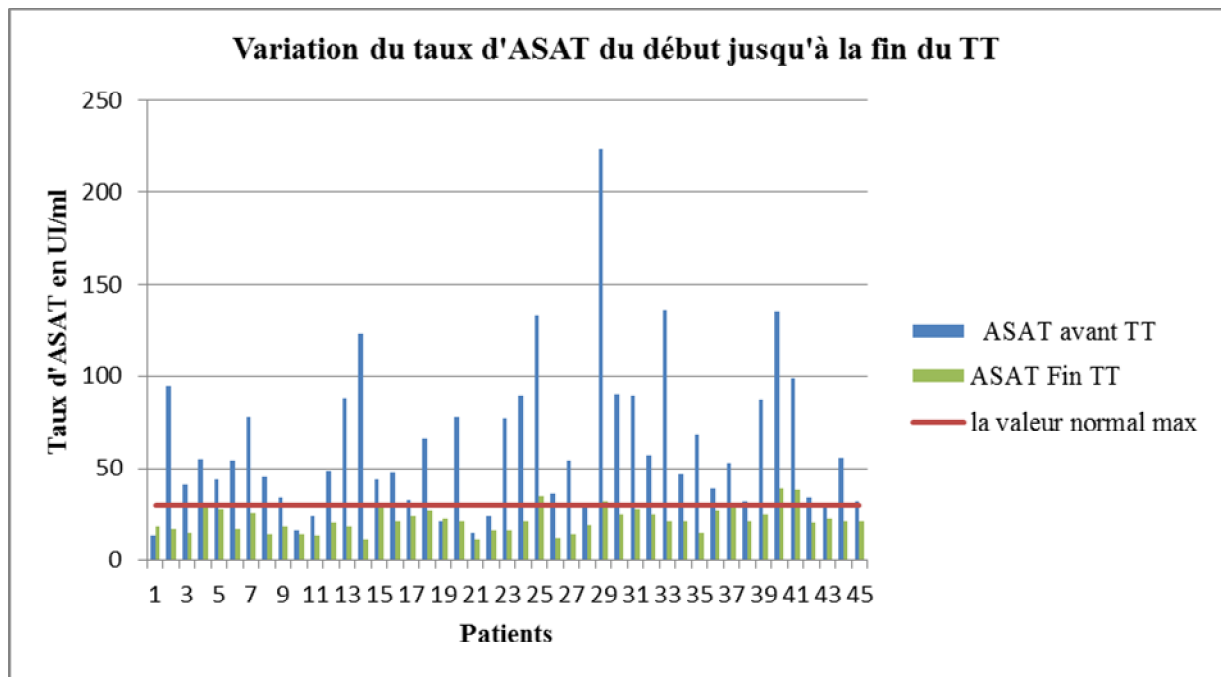


Figure 18 : Evolution du taux d'ASAT du début jusqu'à la fin du traitement

5. La surveillance des autres paramètres biologiques :

Le taux de prothrombine (TP) et l'international normalized ratio (INR) ont été mesurés principalement chez les patients cirrhotiques (F4). On note ainsi l'absence de variation de ces paramètres au cours du traitement par les AAD.

La surveillance de la bilirubine totale directe et indirecte a été aussi effectuée, sans la présence de variation de ces paramètres engendrés par le traitement antiviral.

La fonction rénale (Urée et Créatinine) a notamment été mesurée chez la totalité de notre échantillon, on constate ainsi l'absence de variation où d'aggravation de la fonction rénale au cours du traitement antiviral.

C. La tolérance au traitement :

Dans notre série de cas la tolérance au traitement sera évaluée par l'absence d'effets indésirables induits par le traitement antiviral de l'hépatite virale C.

- 42 patients (94 %) ne présentaient aucun effet indésirable au cours de leur traitement
- 3 patients (6 %) ont présenté les effets suivants :
 - 1 patient avait présenté une asthénie
 - 1 patient avait présenté des épigastalgies avec reflux gastro-œsophagien (RGO) pour lequel un traitement symptomatique a été délivré
 - 1 patient avait présenté des nausées, frissons avec bouffées de chaleurs après 1 mois de traitement

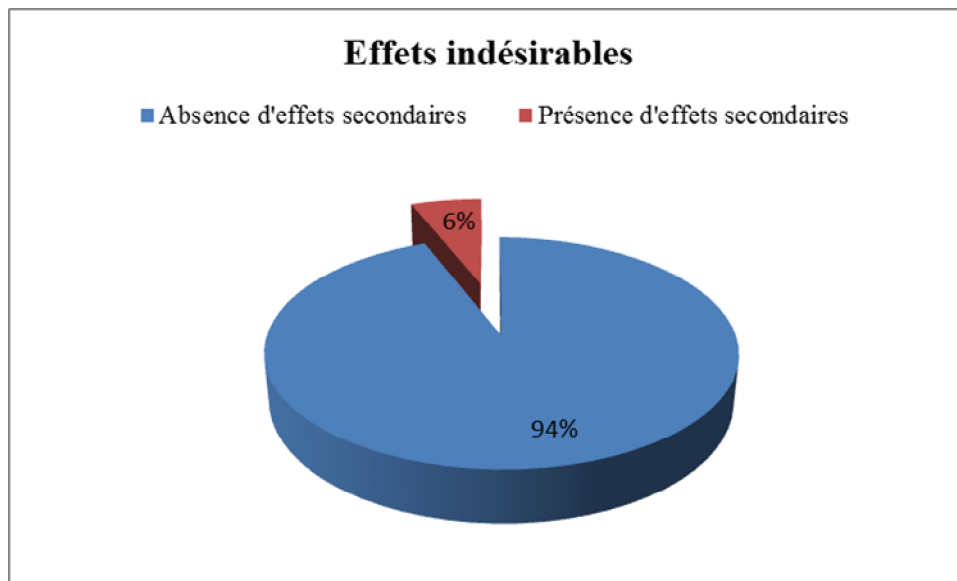


Figure 19 : Taux de tolérance au traitement antiviral

D. Ajustement thérapeutique :

Dans notre série de cas 2 patients (4 %) ont subis des ajustements thérapeutiques devant les interactions médicamenteuses établies avec les AAD.

- 1 patient (2 %) suivi pour goitre multi-hétéro-nodulaire (GMHN) a présentée une hypothyroïdie avant le début du traitement pour lequel un traitement a été administré
- 1 patient (2 %) qui présentait une hypothyroïdie sous traitement hormonal substitutif a bénéficié d'une augmentation de la dose de LT4 à la fin du traitement devant l'aggravation de l'hypothyroïdie.

Tableau 1 : Tableaux Récapitulatifs des caractéristiques de l'échantillon global

Caractéristiques de l'échantillon global	Population d'étude (N= 45)	
	N	%
L'âge		
L'âge moyen	62 ans	
Le sexe		
Masculin	31	69 %
Féminin	14	31 %
Les comorbidités		
HTA	17	38 %
Diabète type 2	12	26 %
Obésité (BMI élevée > 30 Kg/m ²)	4	8 %
Dyslipidémie	1	2 %
Cardiopathie	4	8 %
Consommation d'alcool	2	4 %
Les facteurs potentiels de contamination virale		
Soins dentaires non médicalisés	26	57 %
Acte chirurgicale	18	40 %
Transfusion sanguine	10	22 %
Tatouage	5	11 %
Hémodialyse	4	8 %
Hémophilie	1	2 %
Injections IV/IM à usage multiples	2	4 %

Caractéristiques de l'échantillon global	Population d'étude (N=45)	
	N	%
Circonstances de découverte		
Don de sang	5	11 %
Découverte fortuite lors d'un bilan pour asthénie	12	26 %
Découverte lors d'un bilan systématique où lors d'un dépistage	13	28 %
Découverte lors d'un bilan de cytolysé	7	15 %
Découverte lors d'un bilan de suivi	6	13 %
Découverte lors d'un bilan de cholestase	1	2 %
Manifestations extra-hépatique		
Cryoglobulinémie	1	2 %
Manifestations dermatologiques à type de purpura	1	2 %
Séquelles de myocardite	1	2 %
Génotype		
Génotype 1b	31	68 %
Génotype 1a	3	6 %
Génotype 1 (sous type indéterminé)	5	11 %
Génotype 2 (sous type indéterminé)	4	8 %
Génotype 2a-2c	2	4 %
Charge virale initiale		
Charge virale > 600 000 UI/ml	42	93 %
Charge virale < 600 000 UI/ml	3	7 %

Caractéristiques de l'échantillon global	Population d'étude (N=45)	
	N	%
Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique		
Fibroscan	30	66 %
Fibrotest-Actitest	21	46 %
PBF	5	11 %
Niveaux de Fibrose hépatique		
F0-F1	10	30 %
F1-F2	12	26 %
F3-F4	23	43 %
Niveaux d'activité hépatique		
A0-A1	12	26 %
A1-A2	9	20 %
A3	5	11 %
Statut thérapeutique		
Naïf au traitement	18	40%
Non répondeur à la bithérapie pégylé	15	33 %
Rechuteur à la bithérapie pégylé	10	22 %
Non répondeur, echappeur ou rechuteur à la trithérapie	4	8 %
Traitement administré et durée du traitement		
Sofosbuvir + Daclatasvir (3 mois)	28	63 %

Sofosbuvir + Daclatasvir (6 mois)	15	33 %
Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine (3 mois)	2	4 %
Charge virale à S4		
Charge virale négative	40	89 %
Charge virale diminuée	5	11 %
Charge virale à S12 ou S24 (fin du traitement)		
Charge virale négative	45	100 %
Réponse virologique soutenue (RVS 12)		
Charge virale négative	44	98 %
Charge virale positive (Rechute)	1	2 %
Tolérance au traitement		
Absence d'effets indésirables	42	94 %
Présence d'effets indésirables	3	6 %

Discussion

I. HISTORIQUE:

Au milieu des années 1970 Harvey J Alter responsable de la section des maladies infectieuses a démontré que la plupart des cas d'hépatites post transfusionnelles n'était pas du aux virus de l'hépatite B ni à celui de l'hépatite A.

L'utilisation de tests sérologiques chez les malades présentant une hépatite et chez les donneurs de sang a permis de reconnaître des hépatites distinctes des hépatites A et B dites non-A non-B.

L'étiologie virale de ces hépatites a longtemps été suspectée, mais n'a pas pu être mise en évidence que tardivement du fait de la faible virémie.

Ce n'est qu'en 1989, que le génome du virus appelé C a été identifié grâce à la collaboration des équipes de Michael Houghton (Chiron Corporation, Emeryville, Californie, États-Unis) et Daniel Bradley des centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) d'Atlanta aux Etats-Unis. C'est donc la biologie moléculaire qui a permis cette découverte. Il a ainsi été démontré qu'il était responsable de la grande majorité des hépatites non-A non-B. [7]

Très rapidement la pratique de tests sérologiques de dépistage a montré que l'hépatite C chronique était une maladie dont la fréquence avait été sous-estimée et représentait donc un problème de santé publique. [8]

Quinze ans après la découverte du virus de l'hépatite C, une quantité importante d'informations a été acquise sur l'histoire naturelle de l'infection. Le test de l'acide ribonucléique viral (ARN) a permis de diagnostiquer avec précision l'infection chronique et a fourni une estimation plus précise de la fréquence globale de la persistance virale. [9]

(Voir figure 20)

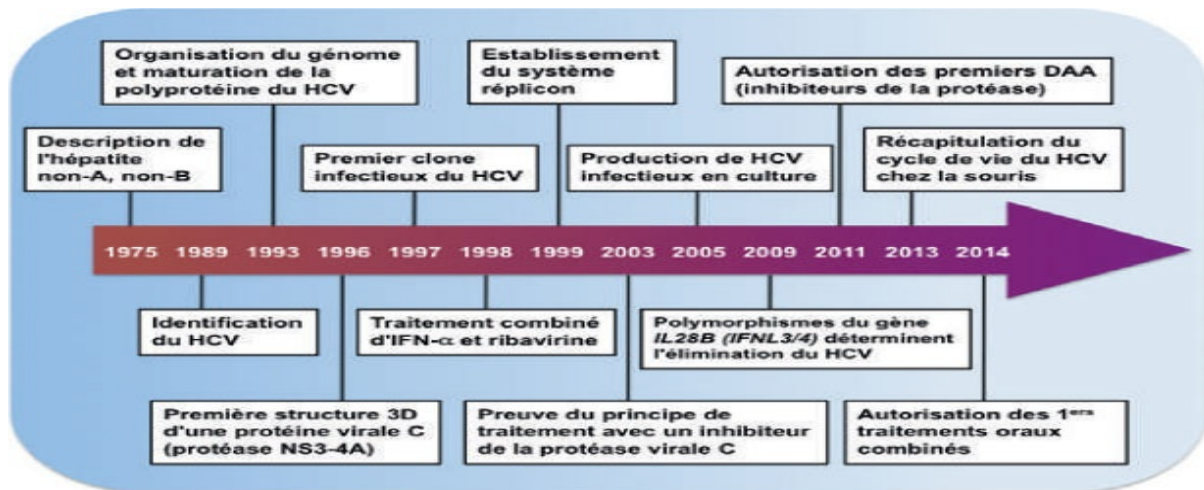


Figure 20 : Etapes-clés de la recherche sur le virus de l'hépatite C [10]

II. VIROLOGIE :

A. Caractéristiques du Virus de l'hépatite C :

La recherche très active menée au cours des dix dernières années a permis de mieux connaître la structure du virus et de son génome et les fonctions des protéines virales, et de mieux comprendre les mécanismes de la variabilité génétique virale et les cinétiques de la réplication. [10]

1. Classification Taxonomique :

Le virus de l'hépatite C appartient à la famille des Flaviviridae, subdivisée en plusieurs genres :

- ✓ Les Flavivirus (virus de la fièvre jaune et de la dengue)
- ✓ Les Pestivirus, responsables d'un large éventail de pathologies chez l'animal
- ✓ Les Hepacivirus avec une seule espèce : le VHC
- ✓ Les virus GB de types A, B et C sont en cours de classement.

2. Structure des virions :

Les particules virales ont un diamètre de 55 à 65 nm. Elles sont constituées, de l'extérieur vers l'intérieur, de 3 structures : (Voir Figure 21)

- ✓ Une enveloppe lipidique au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virales E1 et E2,
- ✓ Une capside protéique formée par la polymérisation de la protéine de capside C
- ✓ Le génome viral, constitué d'une molécule d'ARN simple brin. [10]
- ✓ L'ultracentrifugation en gradient de sucrose du sérum de sujets infectés par le VHC permet d'individualiser deux fractions riches en composants viraux :
- ✓ L'une de densité (1,09-1,10 g/ml), très infectieuse, constituée de virions associés à des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) ou de faible densité (LDL)
- ✓ L'autre, de densité (1,22-1,25 g/ml), faiblement infectieuse in vivo et in vitro, constituée de particules virales associées à des immunoglobulines spécifiques au sein de complexes immuns.

3. Structure du génome :

Le génome du VHC est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive d'environ 9,6 kb. Riche en G-C, il est très structuré dans le cytoplasme des cellules infectées et dans les particules virales. Il comprend trois régions distinctes de 5' à 3' : la région 5' non codante, le cadre de lecture ouvert et la région 3' non codante.

- ✓ La région 5' non codante, il comprend 3 à 5 codons AUG non initiateurs de la traduction et 4 domaines riches en structures tiges-boucles. Le domaine I est le moins conservé. Les domaines II, III et IV forment le site

interne d'entrée du ribosome (IRES), structure qui permet l'initiation de la traduction du cadre de lecture ouvert.

- ✓ Le cadre de lecture ouvert débute par un codon AUG initiateur de la traduction situé dans le domaine IV de la région 5' non codante. Il code pour au moins 10 protéines virales distinctes, les protéines structurales, la protéine p7 et les protéines non structurales.
- ✓ Enfin, la région 3' non codante comporte trois régions successives, de 5' à 3' :
 - Une région non traduite d'environ 30 nucléotides, variable d'une souche virale à l'autre
 - Une région poly-U/C de longueur variable
 - Une région 3' terminale très conservée de 98 nucléotides, connue sous le nom de région X, repliée en trois tiges-boucles successives. [10]

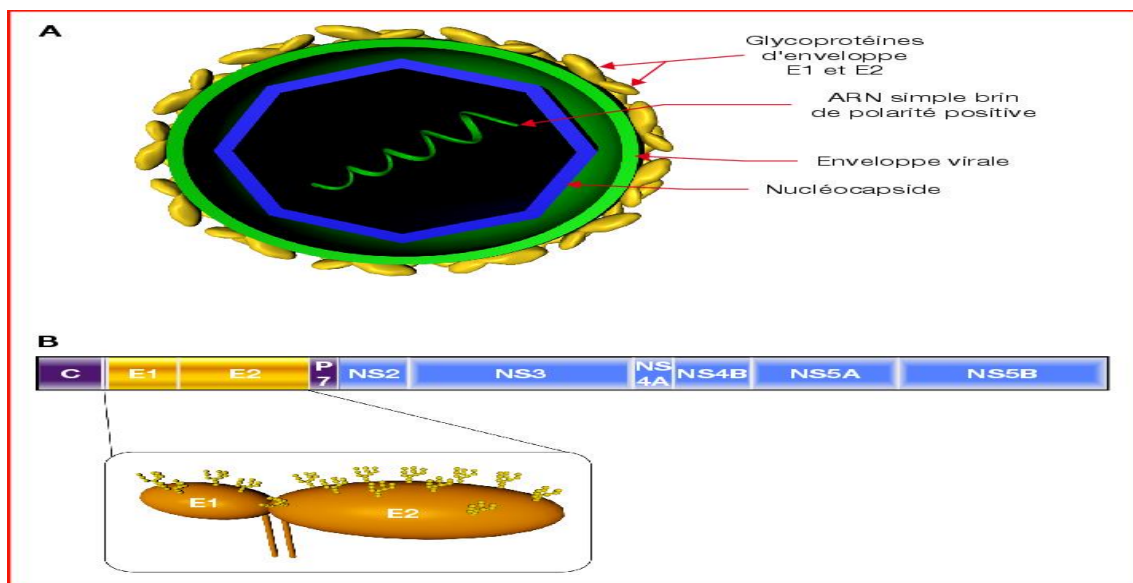


Figure 21 : A. Représentation schématique d'une particule du VHC. B. Le génome du VHC. [14]

4. Structure et fonctions des protéines virales :

Les protéines virales sont toutes localisées à la membrane du réticulum endoplasmique (RE) de la cellule infectée.

Les protéines structurales comprennent la protéine de capsid, les glycoprotéines d'enveloppe, E1 et E2, ainsi qu'une petite protéine, p7 et la protéine F.

Les six protéines non structurales : NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B, sont impliquées dans le processus de clivage de la poly protéine et/ou dans la réplication du virus. Leurs fonctions sont en partie connues. [11] (Voir Figure 22)

➤ Les Protéines structurales :

La protéine F (frame shift) ou ARF (alternative Reading frame). Cette protéine a une durée de vie très courte, environ 10 min [11]. En 1998, grâce à la découverte de cette protéine la première preuve a été apportée, que le VHC a un cadre de lecture alternatif (ARF) qui est exprimé et qui stimule des réponses immunitaires spécifiques. Elle n'est pas essentielle à la réplication virale ou à la production de virus infectieux mais pourrait agir comme un facteur de régulation [12]

Les protéines d'enveloppe E1, E2: E1 et E2 sont des glycoprotéines transmembranaires de type I. Elles possèdent des caractéristiques particulières des domaines transmembranaires E1 et E2 (DTM).

La protéine P7 : est une petite protéine membranaire qui forme des complexes hexa et/ou heptamériques in vitro. La protéine n'est pas nécessaire pour l'entrée virale et la réplication de l'ARN viral mais essentielle pour l'assemblage et la libération des virus.

➤ Les Protéines non structurales :

La protéine NS2 est une protéine de 24 kDa constituée d'un domaine N-terminal de liaison avec la membrane, vraisemblablement composé de :

- Trois segments transmembranaires
- Un domaine de protéase cystéine C-terminale.

Les deux domaines, sont essentiels pour l'assemblage du VHC. Ça a été suggéré que NS2 fonctionne dans un post-assemblage tardif lors de l'étape de maturation. [13]

La NS2-3 protéase est une auto protéase responsable du clivage entre les protéines non structurales NS2 et NS3. C'est un facteur essentiel du cycle réplcatif du VHC in vitro et in vivo. [14]

La protéineNS3 est une protéine hydrophile de 67 kDa qui possède deux fonctions :

- **Une fonction sérine protéase** qui assure :

- Le clivage des protéines situées en aval.
- Elle semble également capable d'interagir avec des protéines cellulaires de l'hôte au cours de l'infection.

- **Une fonction hélicase** qui permet le déroulement de l'ARN viral pendant la réplication. Elle pourrait servir à :

- Séparer les brins positifs et négatifs de l'ARN viral au moment de la réplication
- Abolir les structures secondaires des ARN positifs pour favoriser la traduction des protéines virales.
- L'accès de l'ARN polymérase virale aux structures très repliées, telles que l'IRES et la région X de l'extrémité 3' non codante. [15]
- La régulation de la transduction du signal par la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique (PKA) et semble pouvoir influencer la survie et la prolifération de sa cellule hôte.

La protéine NS4B est une petite protéine hydrophobe de 27 kDa, transmembranaire localisée dans la paroi du réticulum endoplasmique où elle est orientée vers le cytoplasme [16]. Elle est associée aux autres protéines non structurales au sein du complexe de réplication.

La protéine NS5A est une protéine modérément hydrophile qui existe sous deux formes distinctes, de poids moléculaires respectifs 56 et 58 kDa. Elle est localisée à proximité des membranes du réticulum endoplasmique où elle est associée aux autres protéines non structurales au sein du complexe de réplication.

Elle participe probablement à la régulation de l'activité de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN.

En outre, la NS5A possède de nombreuses propriétés qui pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de l'infection. Privée de sa partie N-terminale, elle possède une fonction d'activateur transcriptionnel *in vitro* qui pourrait jouer un rôle physiologique.

La protéine NS5B est une protéine phosphorylée de 68 kDa localisée à proximité des membranes péri-nucléaires au sein du complexe de réplication.

Elle interagit avec l'extrémité 3' de l'ARN viral et la polymérisation aboutit à la copie du génome complet. [10]

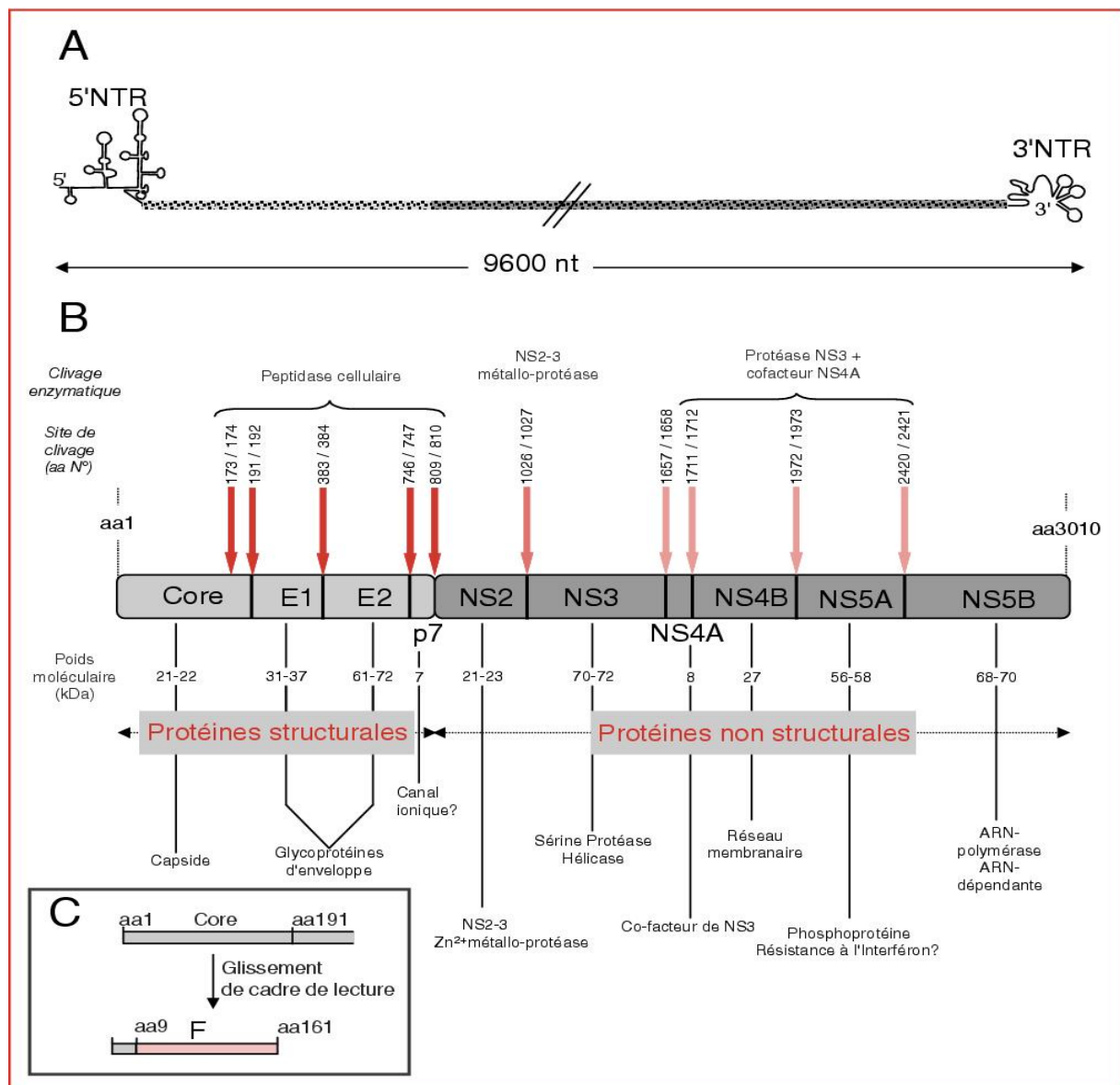


Figure 22 : Organisation génomique et protéique du virus de l'hépatite C.

- A.** Organisation du génome du VHC.
- B.** Maturation de la poly protéine. Les clivages protéolytiques sont représentés par des flèches. **En rouge**, les clivages par les protéases cellulaires, **en rose** le clivage par la protéase NS2-3, et **en rose clair** les clivages par la protéase NS3.
- C.** L'encadré présente la protéine F issue du glissement du cadre de lecture. [17]

B. Variabilité génétique :

L'extrême variabilité génétique du génome viral est la seconde caractéristique essentielle du VHC. Elle est la conséquence de l'absence de système de correction des erreurs de réplication. L'accumulation des mutations, la sélection des séquences virales les mieux adaptées et la transmission des virus correspondants ont conduit à la divergence progressive des différents génotypes actuels du VHC. [18]

Sur la base d'un algorithme de PCR, un système de classification a été proposé par Okamoto et al, puis révisé par Simmonds et al, Robertson et al. Une nomenclature standardisée et une classification en six principaux groupes de génotypes avec de nombreux sous-types a été établie. Cette classification est basée sur le séquençage et la construction d'arbres phylogénétiques. La nomenclature des types correspond aux six branches majoritaires de l'arbre phylogénétique numérotées de 1 à 6. Les sous-types sont désignés par des lettres a, b, c, etc. correspondant aux sous-embranchements, et ceci dans l'ordre chronologique de leur description. (Voir Figure 23)

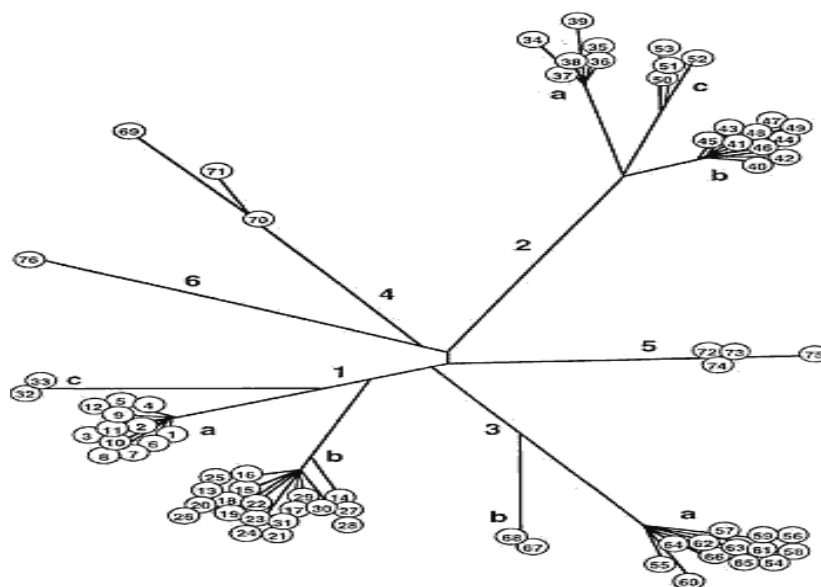


Figure 23 : Arbre phylogénétique (d'après Simmonds et al.)[19]

➤ *Méthodes de typage du VHC :*

Le point crucial pour toutes les techniques de typage est le choix de la région à analyser. Les régions du génome les plus utilisées sont : la région 5'non-codante, la capside et la région NS5B. Il existe 4 principales méthodes pour génotyper :

- ✓ Séquençage direct après amplification :

C'est la technique de référence puisqu'elle consiste en une analyse de la séquence de la souche donnée. Le séquençage des acides nucléiques est effectué dans différentes régions du génome viral, le plus souvent les régions NS5B, E1 et la capside. Il sert de référence à la constitution des arbres phylogéniques permettant de classer les isolats en types et sous-types. [19]

- ✓ Amplification avec des couples d'amorces spécifiques de type.

- ✓ Coupure avec des enzymes de restriction.

- ✓ Hybridation avec des sondes spécifiques de types

A coté de ces techniques de typage basé sur la biologie moléculaire la détermination du génotype se fait aussi par méthode enzymatique basée sur ELISA.

C.Cycle viral :

L'étude du cycle cellulaire du virus de l'hépatite C a longtemps été freinée du fait de l'absence d'un système cellulaire permettant une réplication complète du VHC. C'est en 2005, 16 ans après la découverte du VHC, qu'un système cellulaire permettant de reproduire un cycle infectieux complet du virus a enfin été obtenu. Grâce à l'utilisation d'une souche particulière de VHC (souche JFH-1 de génotype 2a) isolée à partir d'un patient atteint d'une hépatite C fulminante [20]. Le modèle de culture cellulaire du VHC avec la souche JFH-1 a donc permis l'étude des étapes du cycle viral encore mal connues et la confirmation des données précédemment établies à partir d'autres modèles.[21] (Voir Figure 24)

❖ *Etapes du cycle viral :*

➤ **Fixation au récepteur, internalisation et étapes précoces du cycle :**

Une interaction précoce entre la surface des glycoprotéines d'enveloppe et les glycosaminoglycanes situés à la surface des cellules cibles pourrait être impliquée dans la reconnaissance et le tropisme cellulaire du virus, mais la (ou les) molécule(s) réceptrice(s) responsable(s) de la fixation et de l'internalisation du VHC ne sont pas identifiées.

La tétraspanine CD81, présente à la surface de nombreux types cellulaires comme les hépatocytes ou les lymphocytes B, a été proposé comme récepteur capable de fixer spécifiquement la glycoprotéine d'enveloppe E2 *in vitro*.

➤ **La Synthèse des protéines virales :**

La synthèse des protéines virales commence par la traduction du cadre de lecture ouvert qui donne naissance à une poly protéine précurseur virale unique. Le clivage de cette poly protéine est assuré par au moins trois protéases, dont une cellulaire et deux virales.

➤ **La Réplication :**

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN (protéine NS5B) et les autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) s'associent à des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication. L'ARN polymérase synthétise un brin d'ARN négatif à partir du génome, qui sert ensuite de matrice pour la synthèse de nombreux brins d'ARN positifs.

➤ **Assemblage et excrétion des virions :**

L'assemblage est probablement déclenché par l'interaction entre l'ARN génomique et la protéine de capsid, qui aboutit à la formation de la nucléocapside par des mécanismes non encore élucidés. Par analogie avec les Flavivirus, les

nucléocapsides pourraient ensuite s'envelopper par bourgeonnement à l'intérieur du réticulum endoplasmique et les particules virales pourraient être excrétées par exocytose. [10] (Voir figure 24)

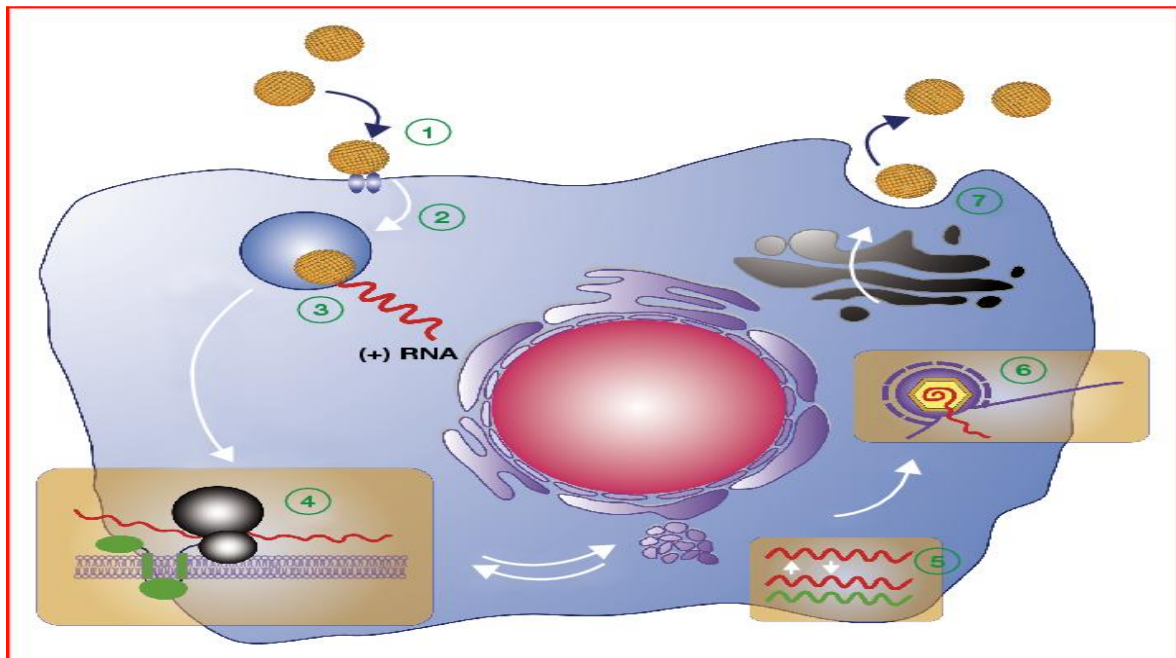


Figure 24 : Cycle viral du VHC basé sur le modèle des Flavivirus.[14]

- 1) Le virus se lie à la surface des cellules sur leur(s) récepteur(s) spécifique(s).
- 2) Le virus est ensuite endocyté par une voie dépendante de la clathrine.
- 3) L'enveloppe virale fusionne alors avec la membrane des endosomes précoces, permettant la libération de l'ARN viral dans le cytoplasme.
- 4) Le génome sert à la synthèse des protéines virales dans le réticulum endoplasmique (RE).
- 5) En parallèle, le génome du VHC sert à la synthèse de brins négatifs qui serviront de matrice pour la synthèse de nouvelles molécules d'ARN de polarité positive.
- 6) Les protéines structurales servent à l'assemblage de nouvelles particules
- 7) Elles suivront la voie de sécrétion jusqu'à leur export hors de la cellule.

III. EPIDEMIOLOGIE DU VIRUS DE L'HEPATITE C :

A. La Prévalence du VHC :

1. Situation dans le Monde :

En 1999, l'OMS estimait qu'environ 3 % de la population générale était infectée par ce virus. Cette prévalence est toutefois variable avec trois zones géographiques :

- Zone de haute prévalence de 1,5 à 6 %,
- Zone de moyenne prévalence de 1 %
- Zone de faible prévalence inférieure à 0,5%

Cependant, une telle classification reste peu précise : des hétérogénéités importantes peuvent être observées à l'intérieur d'une même zone, voire à l'intérieur du même pays.

Les estimations de la prévalence étaient disponibles pour 113 pays, représentant 92% de la population mondiale. Dans tous les pays ayant une estimation de la prévalence, le taux virémique était disponible pour 81 pays et les distributions par âge et sexe étaient disponibles pour 89 pays, représentant respectivement 82% et 85% de la population mondiale en 2015.

Les modèles ont été construits pour 100 pays et pour 41 pays en utilisant les seules données publiées. Les pays restants disposaient de données insuffisantes pour créer un modèle. Les pays ayant des modèles suffisants pour la prévalence ainsi que les pays pour lesquels la prévalence a été extrapolée à partir des moyennes régionales sont présentés dans la figure ci-dessous.

Ainsi l'estimation de la prévalence mondiale de 2015 était de 1,0% (IC 95% 0,8-1,1) ou 71,1 million (62 - 79 - 4) de personnes infectées ce qui est nettement inférieur à celui des estimations antérieures. [4, 22] (Voir Figure 25)

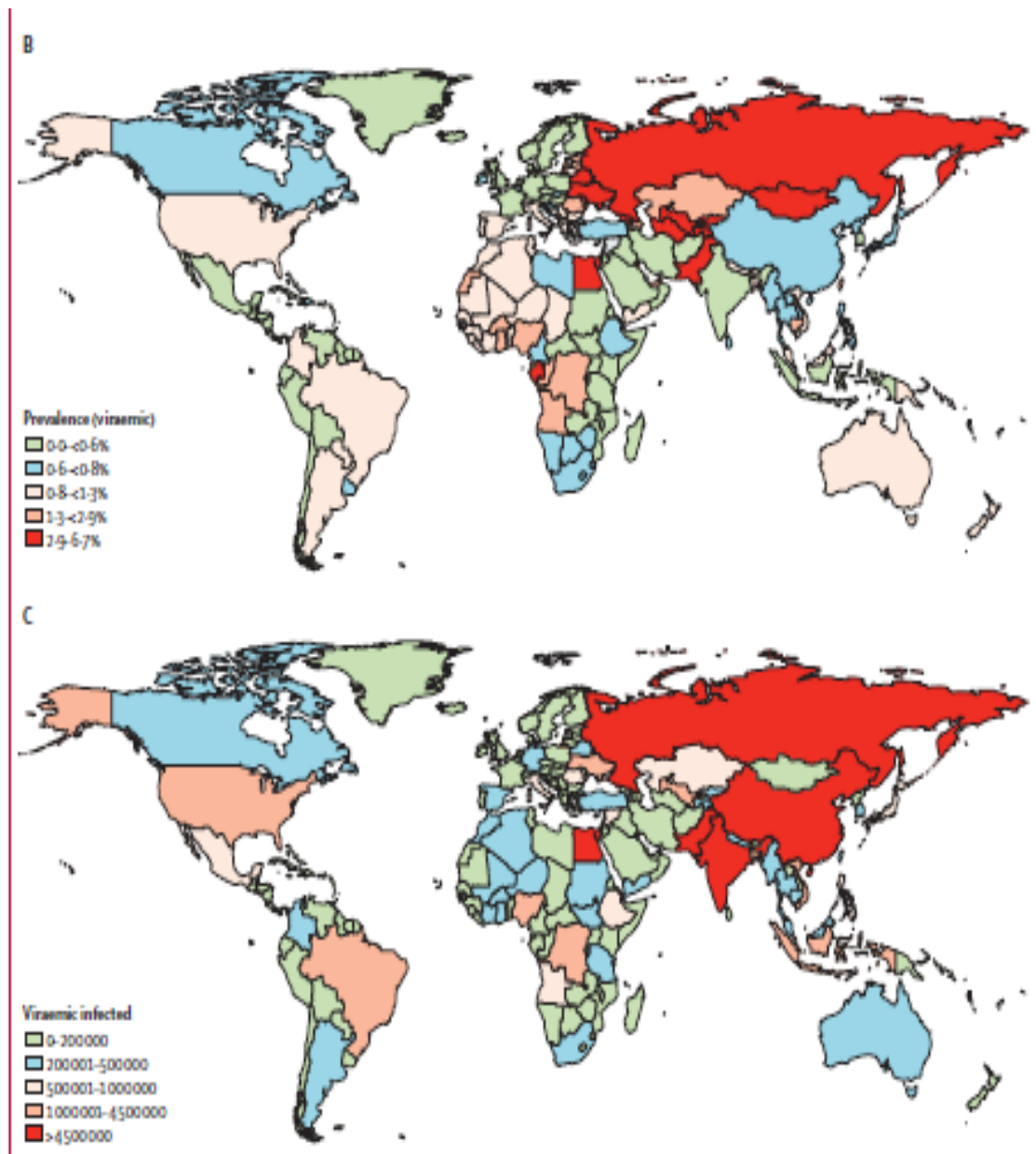


Figure 25 : Estimations de la prévalence du VHC (vers la fin de 2015) [1]

B) Prévalence virémique dans tous les pays

C) Nombre de personnes infectées dans tous les pays.

2. Situation dans le Maroc :

Le Maroc, pays du pourtour méditerranéen, aurait, d'après ce classement, une prévalence moyenne. D'ailleurs, une étude préliminaire a été publiée en 1996 et a estimé à 1,1 % la prévalence des anti-VHC chez les donneurs de sang marocains [23].

Parmi les groupes à haut risque, la prévalence du VHC a été mesurée chez les usagers de drogues par voie injectable (UDI), au niveau de la ville de Nador et de Tanger. Elle a été estimée à 79 % et 46 % [24]. Parmi les patients dialysés, la prévalence du VHC variait de 35% à 76 % selon les études [25, 26]. La prévalence du VHC chez les hémophiles a été estimée à 2 % selon des études. [27]

Benjelloun et al. ont examinés la prévalence du VHC parmi deux populations à risque intermédiaire, y compris celles ayant des antécédents d'infection sexuellement transmissible (IST) et celles ayant été infectées par le VIH (probablement par un mode de transmission sexuel). Pour les personnes ayant des antécédents d'IST, la prévalence du VHC était de 3%, tandis que pour les personnes séropositives, la prévalence du VHC était de 20%. [25]

Une étude plus récente a rapporté une prévalence du VHC de 0,8% chez les patients hospitalisés [28]. Les barbiers traditionnels ont été testés pour le VHC dans deux études au Maroc où la prévalence était de 1% et 5%. [29, 30]

Ainsi les estimations de la prévalence du VHC dans la population générale au Maroc proviennent de huit rapports, dont 11 mesures de prévalence sur les femmes enceintes, les donneurs de sang et les recrues de l'armée. La prévalence du VHC variait entre 0,2% et 2%. [25]

B. La répartition géographique des différents génotypes du VHC :

L'étude de la distribution mondiale des génotypes du VHC et de leurs relations phylogéniques permet de mieux comprendre leur émergence et leur diversification au cours des siècles, ainsi que les routes empruntées par l'épidémie mondiale d'hépatite C.

Une étude suggère l'émergence du type 6 il y a environ 700 ans, du type 4 il y a environ 350 ans, et des sous-types 1a et 1b il y a moins de 100 ans. La fréquence et l'extrême diversité des sous-types des types 3 et 6 en Asie et des sous-types des types 1, 2, et 4 en Afrique suggèrent que ceux-ci sont apparus et se sont diversifiés dans ces régions respectives, où ils circulent sans doute depuis très longtemps parmi les populations locales.

Au contraire, le nombre limité de sous-types de chaque type en Europe, en Amérique, au Japon ou en Océanie suggère que l'hépatite C est une pathologie d'importation récente dans ces régions, évoluant sur un mode épidémique. [10]

La distribution génotypique, par région, n'a pas beaucoup changé depuis la dernière étude [3], à l'exception d'un affinement supplémentaire des données pour le génotype 1. Les données disponibles limitent l'exactitude des prévisions (notamment en Afrique subsaharienne).

Les génotypes 1, 2 et 3 sont ubiquitaires avec des prévalences variables d'une région à l'autre. Les sous-types 1a et 1b sont majoritairement répandus en Amérique du Nord, au Japon en Europe ainsi qu'en Afrique du nord. Il en est de même des sous-types 2a et 2b. La répartition des types 4, 5 et 6 apparaît restreinte à certaines régions du globe. Le VHC de type 4 infecte principalement les populations d'Égypte, du Moyen-Orient, d'Afrique centrale. Le génotype 5 a été localisé en Afrique du Sud. Le génotype 6 circule dans les pays du Sud-est asiatique. (Voir Figure 26)

Dans notre étude les génotypes 1 et 2 sont les plus représentés avec une nette prédominance du génotype 1b (68 %). Ceci est conforme à ce qui est relaté dans la littérature concernant la prédominance des génotypes 1 et 2 au Maroc.

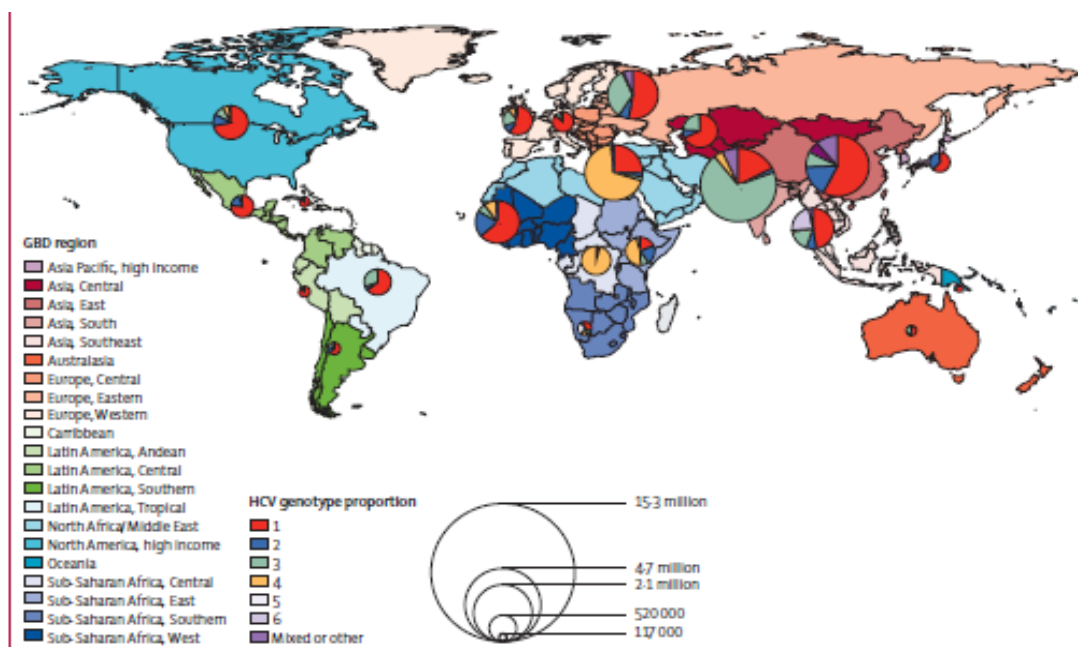


Figure 26 : Distribution du génotype [1]

C.Facteurs Potentiels de Contamination virale :

1. Transmission parentérale :

L'importance de la voie parentérale a été confirmée par de nombreuses études comme celles réalisées aux Pays- Bas chez 92 % des donneurs anti-VHC positifs, un facteur de risque parentéral a été retrouvé.

Une autre illustration de l'importance de la voie parentérale est la forte séroprévalence observée chez les toxicomanes IV (48 % en Allemagne, 70 % en Espagne, 81% au Royaume-Uni), les polytransfusés en particulier les hémophiles (Espagne : 70 %, Royaume-Uni : 10 %) et les hémodialysés (Italie : 24 %). Comme cela a été établi pour l'hépatite B, l'acupuncture, la mésothérapie et tous les traitements employant des aiguilles à usage multiples exposent au risque de transmission lorsque la stérilisation a été imparfaite.

Le tatouage représente aussi un risque indéniable. Une étude cas/témoin effectuée en Taiwan a montré que les personnes tatouées étaient significativement plus infectées par le VHC que les autres (en dehors de tout autre facteur de risque) et que le risque était d'autant plus important que le nombre de sites de tatouage était plus élevé et que le tatouage était fait d'une façon non professionnelle. [31]

Après piqure accidentelle du personnel médical, le risque a été évalué à 10 % dans une étude japonaise, tandis qu'une étude espagnole ne retrouve aucune séroconversion pour le VHC chez 82 personnes s'étant piquées accidentellement avec une aiguille provenant d'une personne infectée par le VHC.

Dans notre étude, la séroprévalence du VHC parmi les polytransfusés s'élève à 33 % (22 % pour la transfusion sanguine, 8 % d'hémodialysés chroniques et 2 % d'hémophile).

11 % de nos patients présentaient des tatouages et 4 % avaient subis des injections par voie IV ou IM à usage multiple.

2. Transmission sexuelle :

Des arguments à la fois biologique et épidémiologique plaident en faveur d'une transmission sexuelle faiblement efficiente. A la différence de ce qui est observé pour le VIH ou le virus de l'hépatite B, l'ARN du VHC n'a pas été retrouvé dans le sperme [32] et les sécrétions cervico-vaginales [33]. Ce fait pourrait s'expliquer par un faible titre d'ARN viral dans le sérum, insuffisant pour passer dans les sécrétions.

Au plan épidémiologique, plusieurs études ont porté sur la transmission sexuelle du VHC dans des "groupes à risque" pour les IST: personnes à partenaires multiples, homosexuels ou patients présentant une IST. Les résultats d'études effectuées aux Etats-Unis et en Europe montrent que dans ces groupes, la séroprévalence est 5 à 25 fois supérieure à celle de la population contrôlée. [34, 35]

Dans notre population d'étude on note la présence d'un cas de patient (2 %) dont le conjoint était infecté par le VHC.

3. Transmission mère-enfant :

En ce qui concerne la transmission mère-enfant, les mêmes problèmes d'interprétation des résultats se posent. Les études sont difficilement comparables et les résultats sont apparemment contradictoires du fait d'approches épidémiologiques hétérogènes et des limites des tests diagnostiques.

L'étude d'Ohto et coll apporte des renseignements très importants. Dans cette étude la PCR quantitative a été utilisée pour évaluer les facteurs liés à la transmission mère-enfant. Le taux de transmission était de 6 %. Aucun sang du cordon n'était positif par PCR ce qui suggérait une contamination post-natale. Le risque était directement lié au niveau de la virémie des mères : en fonction de la virémie, le taux de transmission variait de 0 à 36 %. Dans notre étude nous ne disposons pas de cas d'hépatite virale C avec notion de transmission mère –enfant.

4. Transmission intrafamiliale :

La prévalence intrafamiliale du VHC, après exclusion de la transmission sexuelle et de la transmission mère-enfant varie entre 0 et 7 %. [36]

Tout comme la transmission sexuelle, la probabilité de transmission augmente en fonction de la durée d'exposition et est plus élevée en cas d'infection chronique du sujet index. Les mécanismes de contamination ne sont pas complètement élucidés. Le VHC a été retrouvé dans la salive et l'urine et l'on peut imaginer que des contacts répétés associés entraînant des micro-érosions cutanées aux muqueuses et donc être à l'origine de cette contamination. [31]

Dans notre étude nous ne disposons pas de patients dont la contamination pouvait être d'origine intrafamiliale.

5. Les soins dentaires :

Les études sur la séroprévalence démontrent que les chirurgiens-dentistes courent un risque accru de contracter une infection au VHC, surtout dans les régions où le taux d'incidence est élevé [37, 38]. On note aussi que le traitement dentaire est étroitement relié à la présence d'anticorps anti VHC chez les patients atteints d'hépatite virale C [39].

Dans notre étude, le mode de contamination le plus fréquent est la pratique de soins dentaires non médicalisés avec un pourcentage de 57 % suivi de l'acte chirurgicale estimé à 40 %

IV. HISTOIRE NATURELLE DU VHC :

Les conséquences et la vitesse de progression de l'infection à VHC sont extrêmement variables, en particulier selon les différents groupes à risque, ce qui ne facilite pas la connaissance de son histoire naturelle. (Voir figure 27)

A. L'infection Primaire ou Aiguë à VHC :

Les symptômes les plus courants de l'hépatite C aiguë comprennent l'ictère, les nausées, la douleur abdominale et des symptômes pseudo-grippaux. La résolution spontanée se produit dans 15% à 25% des individus et peut aller jusqu'à 45% chez les personnes qui se présentent avec ictère, chez les enfants et les jeunes femmes. Des taux plus élevés de clairance spontanée ont également été observés chez les personnes présentant certains polymorphismes proches du gène IL28B (interféron [IFN I]). Les allèles HLA de classe II peuvent jouer un rôle dans la clairance spontanée. Une diversité génétique moindre des gènes de l'enveloppe E1 et E2 viraux a été observée chez les individus ayant une récupération spontanée par rapport à ceux ayant évolué vers une infection chronique. [40] (Voir Figure 27)

B. L'infection chronique à VHC :

Elle est définie par la persistance de l'ARN du VHC dans le sang pendant plus de 6 mois après l'apparition d'une infection aiguë. Environ 55% à 85% des patients atteints d'hépatite C aiguë passent à la chronicité. Une fois que l'infection devient chronique, la résolution spontanée est rare. Elle peut ensuite entraîner une fibrose progressive et une cirrhose.

On estime que 20% à 30% des patients atteints d'hépatite C chronique évoluent vers une cirrhose. Cependant, ce taux est très variable et dépend de la méthodologie utilisée pour définir l'histoire naturelle de la maladie, à savoir des études prospectives,

rétrospectives ou rétrospectives-prospectives, ainsi que de la population étudiée. Ce facteur a été souligné dans une analyse de 57 études entreprises pour estimer la progression vers la cirrhose. Les estimations de l'évolution vers la cirrhose après 20 ans variaient largement d'un maximum de :

- a) 24% pour les cohortes post-transfusionnelles
- b) 22% pour les hépatites tertiaires
- c) 7% pour les cohortes communautaires
- d) et à 4% pour les donneurs de sang. [40]

C. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire :

Le développement de la cirrhose est une étape importante dans l'histoire naturelle de l'hépatite C chronique. Une fois que la cirrhose se développe, les patients sont à risque de décompensation, y compris le développement de l'ascite, la péritonite bactérienne spontanée, l'hémorragie variqueuse, et l'encéphalopathie hépatique. La survenue de l'un de ces événements annonce un risque accru de décès ou de nécessité d'une transplantation hépatique.

En effet la vitesse de progression de la fibrose hépatique est influencée par certains facteurs dont :

- ❖ L'âge de contamination : Plusieurs études ont montré qu'un âge plus avancé à l'infection était associé à une progression plus rapide de la fibrose.
- ❖ Le Sexe : De nombreuses études ont montré que les femmes présentent un taux de résolution spontanée plus élevé à l'infection aiguë par le VHC, tandis que les hommes courent un risque majeur de progression vers une maladie hépatique avancée, une cirrhose et un CHC.
- ❖ La consommation d'alcool : Peut être le facteur le plus important affectant la progression de la maladie.

La stéatose hépatique associée à l'obésité et à l'augmentation des taux d'insuline circulante contribue à la progression de la fibrose quel que soit le génotype.

Concernant les facteurs virologiques :

- ❖ La plupart des études n'ont montré aucune corrélation entre le taux d'ARN du VHC et la progression histologique de la maladie hépatique.
- ❖ Une méta-analyse de 16 études a suggéré que le génotype 3 du VHC était associé à une progression accélérée de la fibrose hépatique. [41]

Le taux de décompensation clinique est d'environ 2 à 5% par an et le développement vers un CHC varie entre 1 à 4% par an. [40]

L'infection chronique virale C prédispose à la survenue d'un CHC via la cirrhose. Le rôle oncogénique direct de certaines protéines virales reste débattu, mais probablement marginal. En cas d'infection virale C, la persistance d'une virémie détectable est associée au risque de CHC, et l'éradication virale réduit ce risque. Néanmoins, en cas de cirrhose constituée, la virosuppression ne supprime pas totalement le risque de développer un CHC, surtout si des cofacteurs de risque (alcool, syndrome métabolique) sont toujours présents. Il est donc important de poursuivre le dépistage et le suivi régulier chez les patients avec une cirrhose virale C même après guérison de l'infection [42].

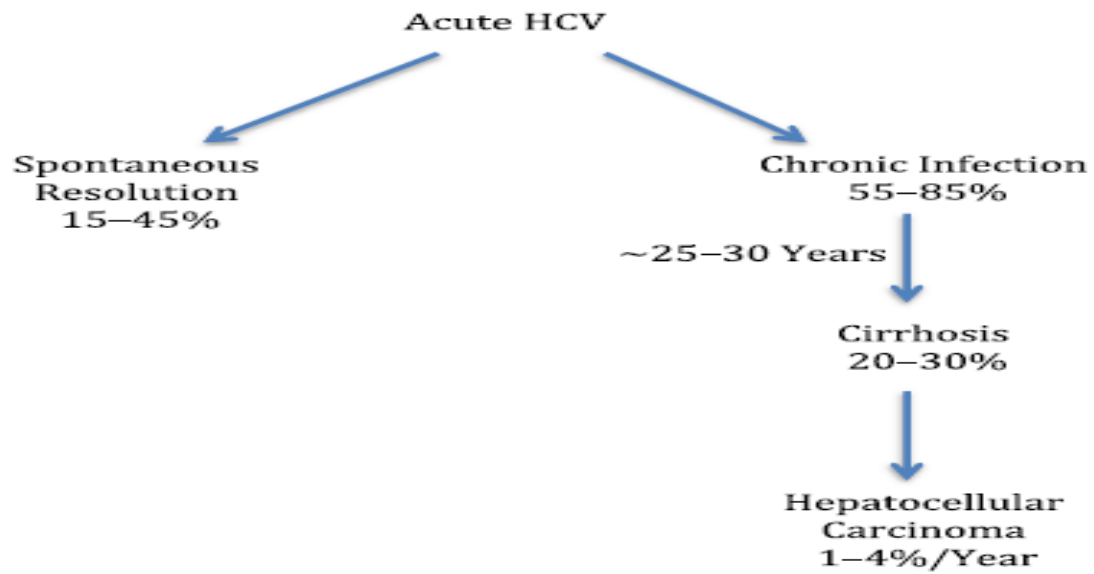


Figure 27 : L’histoire naturelle de l’infection par le virus de l’hépatite C.[40]

D. Manifestations extra hépatiques :

L’implication de l’infection par le VHC a été suspectée puis démontrée dans de nombreuses pathologies, secondairement dénommées manifestations extra-hépatiques (MEH) liées au VHC.

1. Les cryoglobulinémies mixtes :

Des cryoglobulines mixtes (CM) circulantes sont détectées chez 40% à 60% des patients infectés par le virus de l'hépatite C chronique (VHC) tandis que des cryoglobulinémies essentielles (CryoVas) sont observées dans environ 15% des cas. Le pronostic est variable et fortement dépendant de l’atteinte rénale ou bien sur l’étendue des lésions de la vascularite.

Le traitement des cryoglobulinémies essentielles associés au VHC est difficile. La réponse virologique soutenue est l'objectif principal chez ces patients parce que la rémission clinique de la vascularite est étroitement associée à la clairance virale.

Bonacci et al ont rapporté un taux de réponse clinique complète de 71%, une clairance de la cryoglobuline de 48% et une réponse virologique soutenue (RVS) de 94% dans leur série de 35 patients atteints de manifestations vasculaires de la cryoglobulinémie (CryoVas) traités par AAD [43]. Sollima et al ont signalé une vascularite persistante malgré une RVS chez 6 des 7 patients. [44]

Les immunosuppresseurs sont généralement indiqués chez les patients infectés par le VHC associé à une cryoglobulinémie essentielle présentant des manifestations sévères de la maladie telles que :

- La glomérulonéphrite membrano-proliférative
- une neuropathie sévère

D'autres études sont justifiées pour évaluer s'il y a encore une place pour les glucocorticostéroïdes et les immunosuppresseurs chez les patients atteints de VHC avec CryoVas à l'ère de la thérapie AAD. [45]

Dans notre population d'étude, 1/45 patient (2 %) dont l'infection par le VHC a été associée à la présence biologique d'une cryoglobulinémie sans manifestation clinique notable. Ainsi à la fin du traitement le bilan a objectivé la disparition de celle-ci.

2. Les lymphoproliférations B malignes :

Bien qu'il soit possible que le VHC contribue à la maladie lymphoproliférative, il existe encore de nombreuses incertitudes, notamment s'il existe une implication génétique directe ou si elle contribue indirectement au virus par une inflammation chronique ou similaire. [46]

Le rôle de la thérapie anti-VHC dans la prise en charge des troubles lymphoprolifératifs reste controversé. Alors que la thérapie anti-VHC a été suggérée comme traitement de première intention dans la cryoglobulinémie, dans les lymphomes non hodgkiniens(LNH) primitifs spléniques et de faible grade positifs au VHC, la chimiothérapie demeure le traitement de première intention recommandé par des groupes d'experts, en particulier dans les lymphomes agressifs. Le taux de RVS plus élevé actuellement atteint avec les nouveaux AAD devraient encourager l'utilisation de cette approche combinée, principalement parce qu'elle est sûre et bien tolérée. [47]

Dans notre population d'étude nous ne disposons pas de patients atteints de lymphoproliférations malignes associés au VHC.

3. Les manifestations dermatologiques :

•[Le lichen Plan \(LP\)](#)

Le lichen plan est un trouble mucocutané avec une physiopathologie mal comprise. La littérature actuelle sur le traitement de l'AAD du VHC chez les patients ayant un LP est limitée, sans études à grande échelle. [48]

•[La porphyrie cutanée tardive \(PCT\)](#)

C'est la forme la plus courante de la porphyrie et est causée par une activité réduite de l'uroporphyrinogène décarboxylase dans les hépatocytes.

Il existe peu de littérature sur l'efficacité des AAD chez les patients présentant une PCT. Deux cas de patients traités par Ledipasvir et Sofosbuvir ont présenté une résolution des lésions. Une série plus importante de 13 patients VHC-PCT a également rapporté une efficacité, avec neuf patients atteignant une RVS. [48]

- L'érythème acral nécrolytique (EAN)

L'EAN fait partie d'un groupe d'érythèmes nécrolytiques apparentés, l'EAN se distinguant cliniquement par sa localisation acral, habituellement sur les extrémités. Au départ, il était considérée comme pathognomonique de l'infection par le VHC.

Il y a peu de documentation sur l'utilisation de nouveaux AAD chez les patients infectés par le VHC-EAN, même si un rapport a démontré la résolution de l'EAN avec le Lédipasvir, le Sofosbuvir et la Ribavirine. [48]

Plusieurs études ont rapporté une association entre l'infection chronique par le VHC et le diabète sucré de type 2. Dans une grande cohorte américaine de patients traités pour le VHC, il a été constaté que l'obtention d'une RVS réduit de manière indépendante le risque de diabète type 2 (DT2). [49]

Le traitement antiviral par AAD aboutissant à une RVS peut conduire à des améliorations de la résistance à l'insuline et de la fonction des cellules β pancréatiques. [50]

Tableau 2 :Manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le VHC avec leur prévalence (%) au sein de populations infectés [54]

Tableau – Manifestations extrahépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), avec leur prévalence (%) au sein de populations infectées

1. Atteintes extrahépatiques liées avec certitude au VHC
Cryoglobulinémies mixtes (40 à 80 %) Néphropathies glomérulaires membranoprolifératives (et extramembraneuses ?) (4 à 6 %) Porphyrries cutanées tardives (3 à 5 %) Production d'auto-anticorps, notamment anti-nucléaires (10 à 40 % anti-cardiolipine (20 à 22 %), antimuscle lisse (20 à 25 %), anti-thyroglobulin (8 à 12 %) Syndromes secs (10 à 20 %)
2. Atteintes extrahépatiques possiblement liées au VHC
Lymphoproliférations malignes (5 à 35 %) Vascularites systémiques de type périartérite noueuses (1 %) Thrombopénies auto-immunes (10 à 15 %) Prurit (15 à 25 %) Arthralgies-myalgies (23 à 35 %)
3. Atteintes extrahépatiques dont l'association au VHC paraît fortuite
Ulcère cornéen de Mooren Fibrose pulmonaire Polyradiculonévrite chronique Érythème noueux Diabète sucré Leucoencéphalite multifocale progressive

V. DIAGNOSTIC :

A. Diagnostic de l'hépatite C aiguë :

Bien qu'il n'y ait pas de critères formels pour le diagnostic d'infection aiguë au VHC, les critères suivants sont souvent utilisés:

- a) Une augmentation aiguë des niveaux d'ALAT à 10 fois supérieur de la limite de la normale, avec ou sans augmentation du niveau de bilirubine.
- b) La présence de l'ARN du VHC.
- c) Une exposition au VHC au cours des 2 à 12 semaines précédentes. Les résultats des tests anti-VHC peuvent être positifs ou négatifs, en attente de la phase de maladie aiguë.

Malheureusement, aucun test sérologique fiable pour détecter une réponse anti-VHC type IgM n'a été développée pour distinguer avec précision l'infection aiguë de l'infection chronique.[51]

B. Diagnostic de l'hépatite C chronique :

Le diagnostic repose sur :

✓ **La détection des anticorps anti-VHC :** Les anticorps anti-VHC peuvent être détectés dans le sérum ou le plasma par des tests immuno-enzymatiques de type (ELISA). La spécificité des tests ELISA de 3^{ème} génération est de l'ordre de 99 %. Les anticorps peuvent être indétectables malgré l'existence d'une réplication virale chez les malades ayant une immunodépression profonde, quelle qu'en soit la cause.

✓ **La détection de l'ARN du VHC :** Ces tests sont fondés sur le principe de l'amplification de la cible ou PCR. La charge virale peut être mesurée dans le sérum ou le plasma par deux types de techniques : les techniques d'amplification de la cible (PCR ou TMA) et les techniques d'amplification du signal.[52]

✓ **La détermination du génotype :** Le génotype du VHC peut être déterminé **indirectement** par la mise en évidence d'anticorps spécifiques des 6 types par un test ELISA. La détermination du génotype peut également être réalisée par des techniques de biologie moléculaire, toutes fondées sur une PCR initiale.

L'hépatite C chronique est certaine chez un patient lorsque les anticorps anti-VHC et l'ARN viral sont détectés à l'aide d'une technique sensible. La négativité anti-VHC avec la positivité de l'ARN du VHC est exceptionnelle, survenant rarement chez les patients immunocompétents atteints d'hépatite C chronique. [53]

C. Evaluation de la fibrose hépatique :

a) Méthodes non invasives :

Les méthodes non invasives reposent sur deux approches différentes: une approche «biologique» basée sur la quantification de biomarqueurs dans des échantillons de sérum et une approche «physique» basée sur la mesure de la rigidité hépatique (LS). Bien que ces approches soient complémentaires, elles reposent sur des logiques différentes.

❖ Le Fibrotest® :

Ce test utilise six marqueurs sériques pour l'identification de l'existence de la fibrose dans le tissu hépatique dont :

- ✓ L'alpha-2-macroglobuline
- ✓ L'haptoglobine
- ✓ La gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)
- ✓ La bilirubine totale
- ✓ L'apolipoprotéine A1
- ✓ et l'alanine aminotransférase (ALAT)

En outre, il prend en compte l'âge et le sexe des personnes lors de la définition du stade de la fibrose hépatique. Il peut être effectué dans des conditions ambulatoires.

Cependant, il a aussi des inconvénients :

- ✓ Il est non spécifique du foie
- ✓ Il est incapable de discriminer entre les stades intermédiaires de la fibrose
- ✓ Il a une disponibilité limitée en raison des droits de propriété
- ✓ Et il peut être influencé par l'hémolyse, le syndrome de Gilbert ou l'inflammation systématique.
- ✓ Au cours de son évaluation, le Fibrotest a été évalué sur des biopsies hépatiques de contrôle en utilisant le système de score METAVIR pour une fibrose importante $\geq$ F2 et un score d'activité des échantillons de biopsie. [54]

Il est associé à l'étude de l'activité de la maladie hépatique par l'Actitest. C'est une modification du Fibrotest dans lequel des valeurs d'ALAT sont ajoutées. Les deux tests peuvent constituer des alternatives fiables à la biopsie du foie. [55]

Dans notre étude 46 % de nos patients ont bénéficiés d'un Fibrotest-Actitest pour l'évaluation de la fibrose hépatique avant initiation du traitement.

❖ Le Fibromètre® :

Le test du Fibromètre a été décrit par Calès et al. en 2005. Il est réalisé en combinant le nombre de plaquettes, le taux de prothrombine, l'aspartate aminotransférase (ASAT), α 2 - macroglobuline (A2M), l'hyaluronate, l'urée et l'âge. Les résultats indiquent la quantité de fibrose hépatique en pourcentage de tissu fibreux dans le foie. [55]

❖ L'Hepascore :

Le modèle Hepascore a été proposé par Adams et al. en 2005. Il utilise l'âge, le sexe, la bilirubine sérique, la GGT, l'acide hyaluronique et l' $\alpha 2$ macroglobuline. [55]

❖ L'élastographie transitoire (TE) ou Fibroscan®

L'élastographie transitoire (c'est-à-dire l'équipement FibroScan®, Echosens) est un test mécanique conçu pour mesurer la rigidité du foie chez les personnes atteintes du virus de l'hépatite C chronique. Une technique qui permet d'évaluer la vitesse de propagation d'une onde de choc dans le foie et d'en mesurer l'élasticité. (Voir Figure 28)

La rigidité hépatique est exprimée par une valeur médiane en kilopascals (kPa). Un seuil prédéfini de 8,00 kPa est prédictif de la fibrose hépatique sévère dans l'hépatite C chronique qui est $\geq$ F3 par le système de score METAVIR.

La méthode d'élastographie transitoire est simple, hautement reproductible et permet l'examen d'un volume de tissu hépatique au moins 100 fois supérieur à celui d'un échantillon de biopsie.

La cholestase extra-hépatique, l'ingestion d'aliments et la consommation excessive d'alcool comptent parmi les facteurs influençant les mesures d'élastographie transitoire.[54]

Dans notre étude la plupart de nos patients (66 %) ont bénéficiés d'un Fibroscan pour l'évaluation de la fibrose hépatique.



Figure 28 : Le Fibroscan qui permet d'évaluer le degré de fibrose hépatique due à l'hépatite C ou à la cirrhose. [62]

❖ L'elastographie échographique (SWE) :

Elle repose sur la mesure de la vitesse de propagation des ondes de cisaillements dans le parenchyme hépatique. Cette technique permet une meilleure estimation de l'élasticité / rigidité des tissus hépatiques ainsi qu'une analyse morphologique, pour rechercher des signes de cirrhose, d'HTP et dépister des lésions focales.

Son taux d'échec est significativement inférieur à celui de la TE (2,9% contre 6,4%, <0,001), en particulier chez les patients souffrant d'ascite ou d'obésité. [55]

b) Méthode invasive : PBH

L'examen histologique est l'examen de référence pour l'évaluation des lésions provoquées par une maladie chronique du foie, qu'elles soient de nature fibrosante ou autre.

Le score semi-quantitatif METAVIR (Voir Annexe 2) est classiquement le système le plus utilisé ; la fibrose y est classée en 4 stades d'évolution, de F0 (absence de fibrose) à F4 (cirrhose), les stades $F \geq 2$ correspondant à une fibrose significative. [56]

Cet examen, longtemps considéré comme le « gold standard » est cependant critiqué, principalement en raison de :

- ✓ Sa non-représentativité de l'ensemble du tissu hépatique et ce malgré l'optimisation des conditions de prélèvement (nombre et taille des fragments, calibre de l'aiguille).
- ✓ De plus, la variabilité inter-observateur peut conduire à une évaluation inexacte du stade de fibrose pouvant atteindre 25 % des cas. [57]
- ✓ Conjointement aux contraintes techniques, le risque de complications liées à cet acte invasif (douleurs, hémorragies)
- ✓ Son impact financier limitent son utilisation et ont conduit au développement des méthodes non invasives.

Selon les experts, la biopsie hépatique devrait être réservée aux hépatopathies complexes et d'étiologie indéterminée. [58, 59]

Dans notre étude 11 % des patients ont bénéficiés d'une PBH pour l'évaluation de la fibrose hépatique.

D. Evaluation du retentissement de la maladie hépatique :

❖ L'échographie hépatique :

L'échographie hépatique, au stade d'hépatite chronique, est normale. Au stade de cirrhose, l'échographie peut être normale ou mettre en évidence des signes d'hypertension portale : splénomégalie, augmentation du diamètre de la veine porte avec, parfois, la visualisation de nodules déformant les contours hépatiques ou vérifier l'absence de CHC. [60]

❖ L'endoscopie digestive haute :

Bien que les varices puissent apparaître n'importe où le long du tractus gastro-intestinal, elles se forment le plus souvent dans les derniers centimètres de l'œsophage

distal. Environ 50% des patients atteintes de cirrhose développent des varices œsogastriques. Les varices gastriques sont présentes dans 5 à 53% des patients avec hypertension portale.

L'oesogastroduodénoscopie est l'examen de choix pour le diagnostic des varices œsophagiennes. Il est important de préciser l'emplacement (œsophage ou estomac) et la taille des varices, la présence de signes rouges ou d'un saignement récent. [61]

Dans notre étude tous les patients présentant une fibrose sévère (F3-F4) (N= 23) ont bénéficiés d'une endoscopie digestive haute à la recherche de VO. On a ainsi objectivé des VO du 1/3 inférieur de l'œsophage chez 10/23 patients (43 %).

VI. PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C :

A. L'objectif du traitement de l'hépatite C :

Le but du traitement est de guérir l'infection par le VHC afin de prévenir les complications hépatiques et extra hépatiques.

Cet objectif passe par la RVS définie par un ARN du VHC indétectable 3 mois après la fin du traitement avec une limite de détection ≤ 15 UI / ml. Des études de suivi à long terme ont montré qu'une RVS correspond à une guérison définitive de l'infection par le VHC dans plus de 99% des cas.

B. L'évaluation pré thérapeutique :

La relation causale entre l'infection par le VHC et la maladie du foie devrait être établie, la gravité de la maladie hépatique doit être évaluée, et les paramètres virologiques de référence qui seront utiles pour le traitement devraient être déterminés.

a) Rechercher d'autres causes de la maladie hépatique :

Les autres causes de maladie hépatique chronique ou facteurs susceptibles d'affecter l'histoire naturelle de la maladie du foie et les choix thérapeutiques, devraient être systématiquement étudiés.

- ❖ Tous les patients doivent être testés pour d'autres virus hépatotropes, en particulier le VHB et celui du VIH.
- ❖ La consommation d'alcool doit être évaluée et quantifiée
- ❖ Les comorbidités possibles, y compris l'alcoolisme, les troubles cardiaques, l'insuffisance rénale, l'auto-immunité, un foie génétique ou une maladie métabolique (hémochromatose génétique, diabète sucré ou obésité) et la possibilité d'hépatotoxicité médicamenteuse devraient être évaluées.

b) Évaluation de la gravité de la maladie du foie :

L'évaluation de la gravité de la maladie hépatique est recommandée avant le début du traitement.

- ❖ Identifier les patients atteints de cirrhose ou de stade avancé de fibrose est particulièrement important, car le choix thérapeutique, le schéma posologique et le pronostic post-traitement dépendent de celui-ci.
- ❖ Les patients atteints de cirrhose ont besoin d'une évaluation de l'hypertension portale, y compris une recherche de varices œsophagiennes. Le dépistage des varices œsophagiennes est à effectuer selon les recommandations internationales de Baveno VI. [62] (Voir Figure 29)

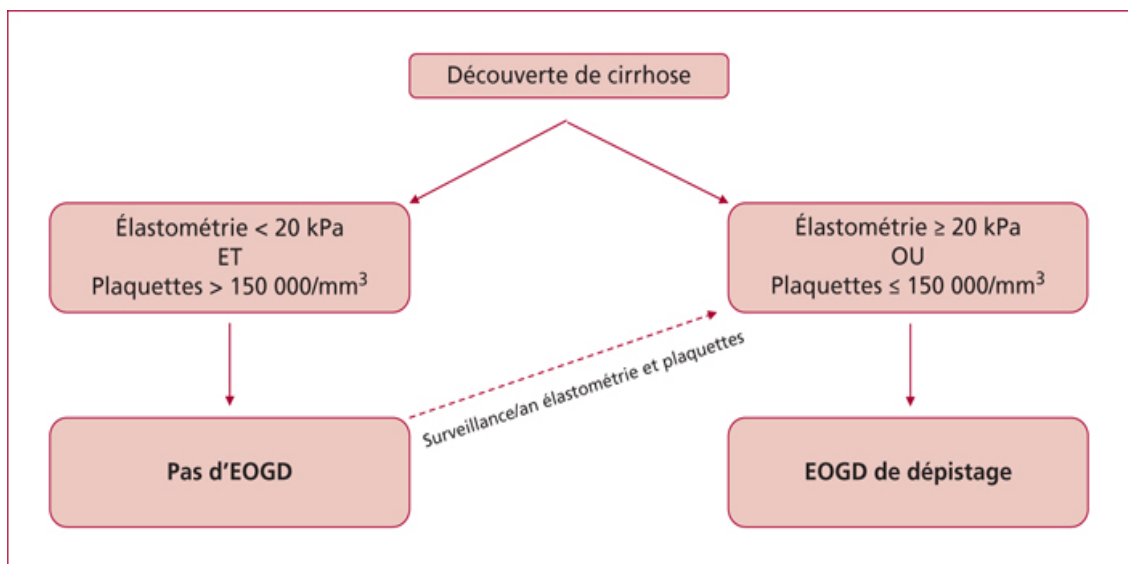


Figure 29 : Indication du dépistage de l'hypertension portale par endoscopie dans la cirrhose. EOGD : endoscopie œso-gastro-duodénale. [73]

Chez les patients qui ont une valeur d'élasticité hépatique < 20 kPa et un taux de plaquettes > 150 G/L, il n'est pas nécessaire de faire une endoscopie digestive haute pour rechercher des varices œsophagiennes. Il suffit de suivre ces patients par une

mesure de l'élasticité hépatique et une NFS avec plaquettes une fois par an. En cas d'élévation de l'élasticité hépatique ou d'aggravation de la thrombopénie, une endoscopie digestive haute doit être réalisée.

Recommandation Baveno VI: surveillance endoscopique

Baveno VI	Facteur étiologique	Rythme de surveillance endoscopique
Maladie compensée Pas de VO	Contrôlé Pas de comorbidité	3 ans
	Non contrôlé	2 ans
Maladie compensée Petite VO	Contrôlé Pas de comorbidité	2 ans
	Non contrôlé	1 an

- Petite varice + signe rouge ou Child C: BBNS
- Grosse varice: BBNS ou LVO

Figure 30 : Classification de Baveno VI pour le rythme de surveillance des VO selon les recommandations de l'AFEF pour le dépistage de VO 2016

c) Evaluation virologique :

La détermination du génotype du VHC (et de ses sous-types) est indispensable avant l'initiation du traitement puisqu'elle conditionne le choix du régime thérapeutique en utilisant une technique de dernière génération.

La quantification de l'ARN du VHC est indiquée chez les patients qui doivent recevoir un traitement. Elle doit être effectuée par un test sensible et le résultat doit être exprimé en UI/ml.

d) Evaluation de l'état 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 [63]. Ainsi 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). Ce nouveau critère a été étudié chez les patients suivis pour hépatite chronique virale C. Au cours des traitements par les agents antiviraux directs, la réponse virologique soutenue est associée à une amélioration des « PRO ». [64, 65]

Dans notre étude ce paramètre n'a pas été utilisé, pour l'évaluation de l'état du patient. Nous avons par contre utilisé l'OMS pour l'évaluation de l'état du patient.

C. Traitement de l'hépatite C chronique :

1. Anciennes molécules utilisés :

Jusqu'en 2011, la bithérapie associant l'interféron alpha pégylé et la Ribavirine (PEG-INF/RBV) administrée pendant 24 à 48 semaines était le traitement de référence. Environ 40 % de réponse était obtenue pour le génotype 1, 65 % pour le génotype 4 et 80 % pour les génotypes 2/3[66]. Cette bithérapie était mal tolérée (syndrome pseudo-grippal, dépression, anémie, neutropénie...) et sa tolérance diminuait avec l'âge et en cas de fibrose sévère.

Les premières molécules inhibant spécifiquement une protéine virale (inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC : Bocéprévir et Télaprévir) ont été utilisées dès 2011 pour les patients infectés par le génotype 1, associées à l'interféron alpha pégylé et à la Ribavirine. Elles permettaient d'accroître l'efficacité antivirale de 30 à 40 %. La durée du traitement était de 24 ou 48 semaines. La tolérance était souvent mauvaise, marquée par la potentialisation des effets indésirables et l'apparition d'effets indésirables spécifiques comme des complications dermatologiques ou une dysgueusie. [66, 67]

Depuis 2014, le développement de ces nouvelles molécules a été spectaculaire et les essais cliniques ont démontré une efficacité et une sécurité excellentes. La combinaison d'antiviraux à action directe (AAD) pour le traitement du VHC entraîne une RVS élevée (> 90%), il possède une courte durée de traitement (8 ou 12 semaines) et une bonne sécurité.[6]

(Voir Figure 31)

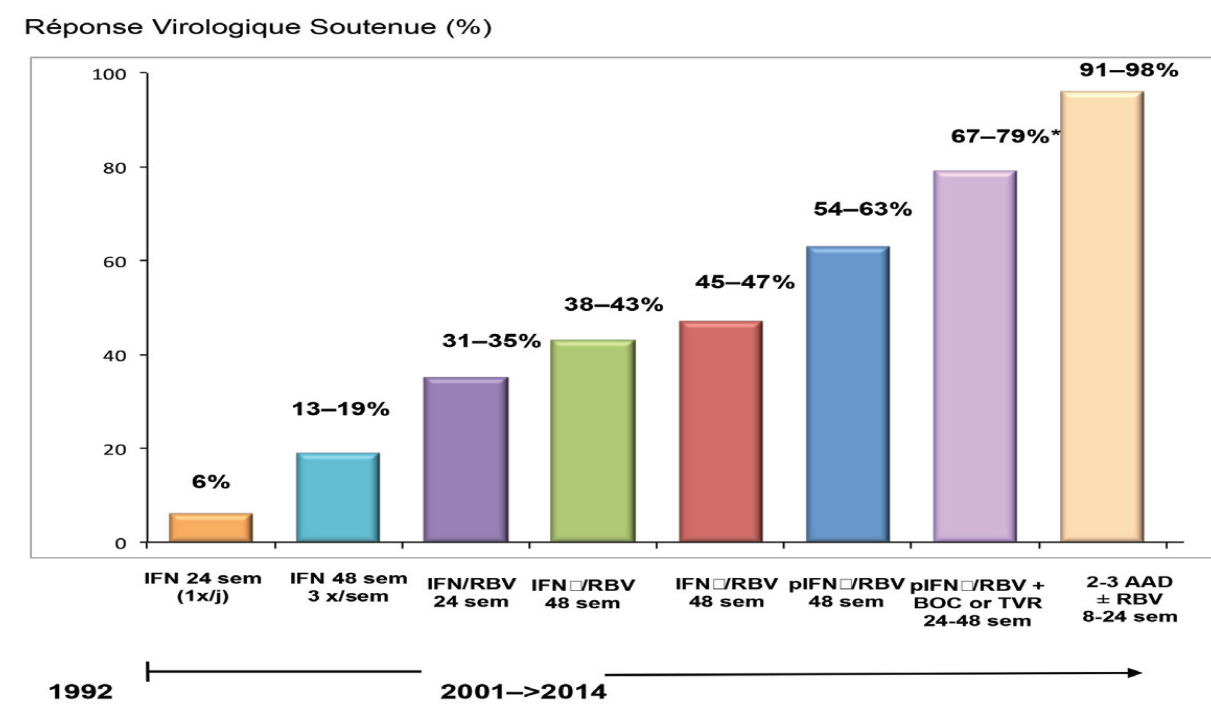


Figure 31 : Evolution du paysage thérapeutique [79]

2. Médicaments actuels de l'hépatite C :

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

Tableau 3 : Classes thérapeutiques des médicaments de l'hépatite C (AFEF)

Classes thérapeutiques	Médicaments
Inhibiteur de la protéase NS3-NS4A	Paritaprevir/ritonavir ; Grazoprevir Voxilaprevir ; Glecaprevir
Inhibiteur de la NS5A	Daclatasvir ; Ledipasvir ; Ombitasvir ; Elbasvir ; Velpatasvir ; Pibrentasvir
Inhibiteur de la NS5B nucléosidiques où nucléotidiques non nucléosidiques	Sofosbuvir ; Dasabuvir

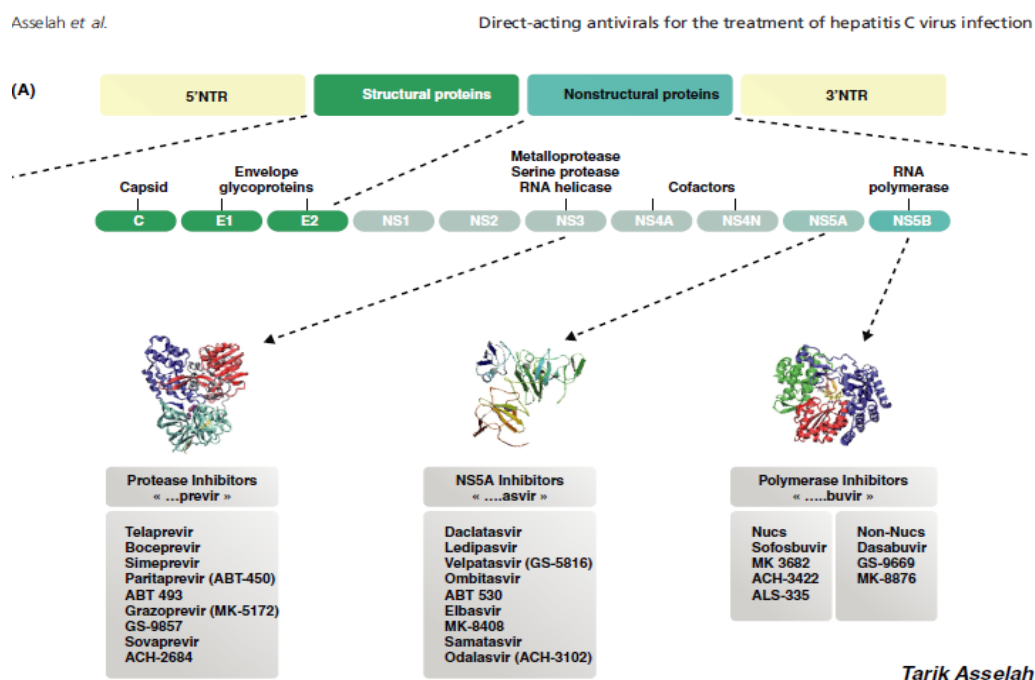


Figure 32 : Antiviraux à action directe contre le VHC: le rationnel pour le développement des médicaments du VHC. [6]

Tableau 4 : Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C (AFEF)

Médicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000mg/j si poids < 75 kg 1200mg/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 par jour
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax)	Comprimés avec Paritaprevir 75mg, 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 (Epcalsa)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour
Glecaprevir + Piprentasvir	Comprimés avec Glecaprevir 100 mg et Piprentasvir 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

Le Sofosbuvir :

Le Sofosbuvir doit être administré à la dose de 400 mg (un comprimé) une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Environ 80% du Sofosbuvir est excrété par voie rénale, tandis que 15% est excrété dans les selles. Ainsi, aucune recommandation de dose de Sofosbuvir ne peut être donnée pour les patients avec DFG<30ml / min / 1.73m² ou avec l'insuffisance rénale terminale en raison des expositions plus élevées (jusqu'à 20 fois) de GS-331007.

Effets indésirables : Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) observés en association avec la Ribavirine ont été la fatigue et les céphalées. De légères élévations de la créatine kinase, de l'amylase et de la lipase sans impact clinique ont également été observées.

Interactions médicamenteuses : Le Sofosbuvir ne doit pas être administré avec des inducteurs connus de la P-gp, tels que la rifampicine, la Carbamazépine, la Phénytoïne ou le millepertuis. D'autres interactions potentielles peuvent survenir avec la Rifabutine, la Rifentine et le Modafinil. Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été rapportée dans les études portant sur les médicaments antirétroviraux Emtricitabine, Ténofovir, Rilpivirine, Efavirenz, Darunavir / Ritonavir et Raltégravir, et il n'existe aucune interaction médicamenteuse potentielle avec d'autres antirétroviraux.

Contre - indications : Les régimes à base de Sofosbuvir sont contre-indiqués chez les patients traités par l'Amiodarone anti-arythmique en raison du risque d'arythmie potentiellement mortelle. En l'absence de données spécifiques sur les interactions médicamenteuses, des Antiarythmiques autres que l'amiodarone doivent être utilisés avec prudence.[68]

Le Daclatasvir :

Le Daclatasvir doit être administré à la dose de 60 mg (un comprimé), ou 30 mg (un comprimé) lorsqu'une dose réduite est nécessaire, une fois par jour avec ou sans nourriture. Environ 90% de Daclatasvir est éliminé dans les selles.

L'exposition totale du Daclatasvir est plus faible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère modérée ou sévère. Ainsi, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez ces patients.

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients avec insuffisance rénale.

Effets Indésirables : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le Daclatasvir étaient la fatigue, le mal de tête et la nausée.

Contre-indications : Une Co-administration de Daclatasvir avec des médicaments qui induisent fortement La CYP3A4 et la P-gp est contre-indiquée. Cela inclut :

Les anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine, phénobarbital) ; les antimycobactériens (rifampicine, rifabutine, rifapentine) ; la dexaméthasone systémique et le Millepertuis.

Précautions d'emploi : Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmentent les niveaux de Daclatasvir dans le plasma par conséquent, des ajustements posologiques sont donc recommandés. La dose sera réduite à 30 mg une fois par jour avec :

- ✓ L'atazanavir / ritonavir et le cobicistat.
- ✓ Les Antibactériens clarithromycine, télithromycine, érythromycine
- ✓ Les Antifongiques kétoconazole, itraconazole, posaconazole et le voriconazole.
- ✓ Les Antiacides (famotidine, oméprazole)

L'Escitalopram est un contraceptif qui ne nécessite pas un ajustement de la dose de Daclatasvir.

La Ribavirine :

La dose de Ribavirine doit être de 1000 ou 1200 mg / jour, selon le poids (<75 kg ou P>75 kg, respectivement), répartis en deux administrations.

Les principaux effets secondaires sont l'éruption, la toux et l'anémie hémolytique, qui peut être géré par des réductions de dose.

L'ajustement de la dose est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale qui ont besoin de Ribavirine.

3. Protocoles thérapeutiques :

a) Protocole basé sur l'association Sofosbuvir + Daclatasvir :

L'avantage de cette association c'est son caractère pan génotypique, actif sur tous les génotypes du VHC quelque soit le profil du patient et la sévérité de la maladie hépatique.

Recommandations : EASL[69]

- ✓ Les patients naïfs avec ou sans cirrhose compensée (Child Pugh A) devrait être traitée avec cette association pendant 12 semaines sans Ribavirine.
- ✓ Les patients atteints de cirrhose décompensée (Child-Pugh B et C) devrait être traités avec cette association pendant 12 semaines avec de la Ribavirine dosée selon le poids sauf pour le génotype 3 où la durée est de 24 semaines.
- ✓ Ces patients cirrhotiques peuvent aussi être traités avec cette association pendant une durée de 24 semaines sans Ribavirine.

Les résultats de la phase IIb ont été publiés avec l'association Sofosbuvir et Daclatasvir chez des patients sans cirrhose de génotype 1. Avec 24 semaines de traitement, les taux de RVS étaient de 100% chez les patients naïfs de traitement. Chez les patients prétraités par de la bithérapie pégylé ou par la trithérapie le taux de RVS était à 100% (21/21) et 95% (19/21) avec ou sans Ribavirine. [70]

Dans notre population d'étude, 39/45 patients (85 %) étaient de génotype 1 et 6/45 patients (12 %) étaient de génotype 2.

Les patients sans cirrhose de génotype 1 et 2 ont bénéficiés de cette association pendant une durée de 12 semaines.

Les patients avec cirrhose compensée (Child pugh A) ou décompensée (Child Pugh B et C) ont pris cette association pendant une durée de 24 semaines sans Ribavirine ou de 12 semaines avec de la Ribavirine

Les résultats de notre étude étaient satisfaisants avec un taux de RVS à 100 % pour les patients de génotype 2 et de 98 % pour les patients de génotype 1.

Le taux de RVS se rapproche des résultats des études publiés de la phase IIb.

b) Recommandations de l'AFEF 2018 sur la PEC de l'hépatite C :

Les dernières recommandations de l'AFEF optent pour des stratégies thérapeutiques pan génotypiques en vue d'une élimination virale.

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

- *Sofosbuvir + Velpatasvir 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.

Au Maroc, on ne dispose pas encore de ces molécules.

c) Stratégies thérapeutiques pour les patients en liste d'attente de transplantation hépatique :

Actuellement les régimes à base d'AAD sans IFN apparaissent comme les options les plus appropriées pour ces patients qui ont besoin d'un traitement en urgence.

Recommandations : EASL [69]

- ✓ Les patients présentant une cirrhose décompensée sans CHC en attente d'une transplantation hépatique avec un score **MELD <18-20** peuvent être **traités avant une transplantation hépatique**. Le traitement doit être instauré dès que possible afin de compléter un traitement avant transplantation.
- ✓ Ces patients peuvent être traités avec l'association Sofosbuvir, Daclatasvir avec de la Ribavirine dosée selon le poids pendant 12 semaines pour les génotypes 1, 2, 4, 5 et 6. La durée du traitement est de 24 semaines pour les patients de génotype 3.
- ✓ Les patients présentant un score **MELD > 18-20** doivent être **transplantés en premier**, sans traitement antiviral. L'infection par le VHC devrait être traitée après la transplantation hépatique.

Dans notre étude aucun patient ne figurait sur une liste d'attente pour transplantation hépatique.

d) Traitement des populations particulières :

❖ Patients en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés :

Divers groupes de patients atteints d'une maladie rénale doivent être pris en compte lorsque le traitement de l'hépatite C est indiqué. Ceux-ci comprennent :

- ✓ Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 4 avec une fonction rénale sévèrement réduite (DFG = 15-29 ml / min / 1,73 m²)
- ✓ Ceux atteints d'IRC stade 5 (DFG < 15 ml / min / 1,73 m² ou en dialyse)
- ✓ Les patients en post transplantation rénale
- ✓ Patients atteints de cirrhose avec insuffisance rénale (maladie rénale chronique, syndrome hépatorénal, insuffisance rénale aiguë, insuffisance hépatique aiguë-chronique)
- ✓ Patients en post transplantation hépatique avec insuffisance rénale induite par la calcineurine

✓ Patients atteints de cryoglobulinémie essentielle mixte avec atteinte rénale.

Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal sévère (DFG <30 ml / min / 1,73 m²), l'innocuité des régimes à base de Sofosbuvir a été mise en question. Les patients infectés avec un stade CKD (Chronic kidney disease) 4 ou 5 ont été traités avec des schémas à base de Sofosbuvir lorsqu'aucune autre option n'était disponible et qu'un traitement était nécessaire, sans détérioration de leur fonction rénale dans la majorité des cas. [71]

Cox North et al. ont étudié l'innocuité des régimes à base de Sofosbuvir chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou terminale (DFG < 15 ml/min/1,73m²). Les observations cliniques et les expériences de cette étude démontrent que ces régimes sont efficaces et bien tolérés avec un taux de RVS à 97 %.

Une autre étude rapporte les résultats d'un traitement basé sur l'association Sofosbuvir à dose réduite (à demi dose) avec du Daclatasvir à dose habituelle (60 mg), chez les patients présentant une insuffisance rénale avancée (DFG <30 ml / min). Il révèle que la dose modifiée de Sofosbuvir est bien tolérée et efficace pour éliminer l'infection par le VHC chez ce groupe de patients. [72]

On notera que dans notre série de cas 4/ 45 patients soit (8 %) étaient sous hémodialyse chronique. Ces patients ont tous bénéficiés de l'association Sofosbuvir (1 cp 3 fois / semaine) après la séance de dialyse et de Daclatasvir (1 cp / jour) pendant une durée de 3mois. Ils ont tous obtenus une RVS soit un taux de 100%. Ceci est conforme aux données de la littérature concernant l'efficacité et l'innocuité de ce régime. En revanche nous ne disposons pas de patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Recommandations : EASL [73]

- ✓ Les patients présentant une infection par le VHC et une insuffisance rénale légère à modérée ($\text{DFG} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) doivent être traités conformément aux recommandations générales. Aucun ajustement posologique des AAD du VHC n'est nécessaire mais une surveillance de près est requise.
- ✓ Les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{DFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et les patients atteints d'IRT sous hémodialyse doivent être traités dans des centres experts, avec une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire.
- ✓ Le Sofosbuvir doit être utilisé avec précaution chez les patients dont le DFG est $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ou atteints d'IRT, si un autre traitement n'est pas disponible.
- ✓ Les risques et les avantages du traitement des patients atteints d'insuffisance rénale terminale et l'indication de transplantation rénale nécessitent une évaluation individuelle

❖ Hémophilies :

L'hémophilie est un trouble héréditaire de la coagulation causé par une carence du facteur VIII ou IX dans l'hémophilie A et B, respectivement. Le traitement repose sur le remplacement intraveineux de ces facteurs préparés à partir de dons de plasma. La gestion de l'hépatite C chronique dans l'hémophilie est semblable à la population non hémophile et les AAD du VHC sont applicable aux patients atteints d'hémophilie.

Dans notre série de cas 1/45 patient soit (2 %) était hémophile type A. Après 12 semaines de traitement par le régime Sofosbuvir et Daclatasvir le patient a obtenu une RVS.

Recommandations :EASL [69]

- ✓ Les indications du traitement contre le VHC sont les mêmes que chez les patients sans troubles hémorragiques.

❖ **Hémoglobinopathies :**

L'hémoglobinopathie la plus fréquente associée à l'hépatite virale C est la thalassémie majeure, qui nécessite des transfusions sanguines fréquentes [74]. Le traitement a souvent été évité chez ces patients parce que l'IFN-a Pégylé associé à la Ribavirine peut causer l'anémie.

Dans notre population d'étude nous ne disposons pas de patients dont l'infection par le VHC a été associée à une hémoglobinopathie.

Recommandations : EASL [69]

- ✓ Les indications et les schémas thérapeutiques contre le VHC sont les mêmes que chez les patients sans hémoglobinopathies.
- ✓ Les patients atteints d'hémoglobinopathies doivent être traités avec un régime sans IFN et sans Ribavirine.

❖ **Patients Co-infectés par le VHB :**

Chez les patients Co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), le niveau d'ADN du VHB est souvent faible ou indétectable, bien qu'il puisse fluctuer largement, tandis que le VHC est habituellement le principal moteur de l'activité chronique de l'hépatite. Les patients devraient être soigneusement caractérisés pour le statut répliquatif des deux virus, et l'infection par le virus de l'hépatite delta devrait être recherchée. Il y a un risque potentiel de réactivation du VHB pendant ou après l'élimination du VHC, mais le risque est imprévisible.

Les patients qui commencent le traitement basé sur l'AAD pour l'hépatite C devrait être testé pour l'antigène HBs, les anticorps anti-HBc et les anticorps anti-HBs. Si l'antigène HBs est présent ou si l'ADN du VHB est détectable chez les patients antigène HBs négatifs, anticorps anti-HBc positifs (hépatite B aiguë), analogue nucléosidique / nucléotidique du VHB la thérapie est indiquée. Une Surveillance assidue des niveaux de l'aminotransférase sérique est indiquée chez les patients dont les anticorps anti-HBs et anti-HBc sont positifs.

Dans notre série de cas aucun patient n'était Co-infecté par le VHB.

Recommandations : EASL [69]

- ✓ Les patients présentant une coïnfection avec le VHB doivent être traités par les schémas thérapeutiques cités, suivant les mêmes règles que les patients mono-infectés par le VHC.
- ✓ Si une hépatite B chronique ou une infection occulte par le VHB est détectée, le traitement par analogue nucléosidique / nucléotidique du VHB est indiqué.

❖ **Patients Co-infectés par le VIH :**

La coïnfection VIH / VHC entraîne une accélération du taux de fibrose hépatique et une augmentation de l'incidence du CHC. [75, 76]

Les lignes directrices actuelles recommandent que les personnes Co-infectées par le VIH / VHC soient traitées comme les individus non infectés par le VIH. L'efficacité des régimes d'AAD actuellement autorisés ne semblent pas différer entre les individus mono infectés par le VHC ou Co-infectés VIH VHC. [77]

Dans notre série de cas aucun patient ne présentait une coïnfection avec le VIH.

❖ **Les usagers de drogues :**

La modélisation et les études suggèrent que la mise en œuvre du traitement du VHC pour les personnes qui s'injectent des drogues (PQID) pourrait réduire la transmission lorsqu'il est combiné avec des mesures préventives. Le dépistage, associé aux soins et au traitement, conjointement avec les programmes de réduction des risques, sont urgents pour ce réservoir important.[78, 79]

Les décisions de traiter doivent être faites au cas par cas. Il y a un manque de pharmacocinétique formelle dans les études entre plusieurs médicaments psycho-actifs et AAD. L'Escitalopram et le Citalopram ont été étudiés et ces deux médicaments peuvent être combinés sans danger avec le traitement du VHC. [80]

Dans notre série de cas aucun patient n'avait un usage de drogues par voie injectable.

Recommandations : EASL [69]

- ✓ Le traitement du VHC pour les PQID devrait être envisagé sur une base individuelle et livré dans un cadre d'équipe multidisciplinaire. Les antécédents de consommation de drogue par voie intraveineuse et d'utilisation récente de médicaments au cours du traitement d'initiation ne sont pas associés à une RVS réduite ; des décisions de traitement doivent être faites au cas par cas

❖ Enfants adolescents et sujets âgés :

Le traitement, dont l'indication est basée sur la clinique, l'existence ou non de facteurs de risque et l'histologie, est exceptionnellement urgent. Le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir chez 100 adolescents âgés de 12 à 17 ans infectés par un VHC de génotype 1 a permis d'obtenir une RVS dans 100 %. [81]

Chez les sujets âgés, il n'y a aucune contre-indication à envisager un traitement par AAD. Plusieurs études ont évalué l'efficacité et la tolérance des agents antiviraux directs chez les sujets de plus de 65 ans. L'efficacité et la tolérance sont les mêmes que chez les sujets de moins de 65 ans. [82, 83]

Par contre, une plus grande vigilance est recommandée en ce qui concerne les interactions médicamenteuses. La prise en charge doit être discutée en fonction des comorbidités, des Co-médications, de l'espérance de vie et de la qualité de vie.

Dans notre série de cas nous ne disposons pas d'enfants ou d'adolescents infectés par le VHC. Par contre la tranche d'âge la plus représentée était supérieur à 65 ans dans 53 % (N=24). La plupart suivaient pour des tares connues (HTA, syndrome métabolique etc ...). Les résultats de notre étude montraient une bonne tolérance sans effets indésirables graves sauf un ajustement thérapeutique de la dose de LT4 pour 1/24 patient.

VII. SUIVI DU TRAITEMENT :

Le suivi du traitement comprend la surveillance de l'efficacité du traitement, des effets secondaires et des interactions médicamenteuses.

A. Surveillance de l'efficacité du traitement :

Le suivi de l'efficacité du traitement repose sur des mesures répétées des niveaux d'ARN du VHC. Le même test, idéalement du même laboratoire, devrait être utilisé chez chaque patient pour mesurer l'ARN du VHC à différents moments, afin d'assurer la cohérence des résultats. [84, 85]

Des mesures doivent être faites pour évaluer l'adhérence du patient au traitement.

Recommandations : EASL [69]

- ✓ Un test basé sur la PCR en temps réel avec une limite inférieure de détection de 15UI/ml doit être utilisé pour surveiller les taux d'ARN du VHC pendant et après le traitement.
- ✓ Les niveaux d'ARN du VHC doivent être mesurés au départ, entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine pour l'évaluation de l'observance (facultatif), à la fin du traitement (8^{ème} 12^{ème} 16^{ème} et/ou 24^{ème} semaines) et 12 semaines après la fin du traitement (RVS12)
- ✓ Les patients avec des cofacteurs préexistants pour la maladie hépatique (consommation d'alcool, obésité ou diabète) devraient être soigneusement soumis à une évaluation clinique au besoin.
- ✓ Les patients cirrhotiques qui obtiennent une RVS doivent rester sous surveillance de CHC tous les 6 mois par échographie. En cas de présence de VO en prétraitement une surveillance par endoscopie digestive haute est requise.

Dans notre population d'étude la surveillance de l'efficacité du régime Sofosbuvir et Daclatasvir avec ou sans Ribavirine a été adopté chez la totalité de nos patients. Dès la 4^{ème} semaine 40/45 patients (88 %) ont eu une charge virale négative, 5/45 patients ont obtenues une charge virale négative à la 8^{ème} semaine. Le taux de RVS était de 98 % dans notre série de cas.

B. Surveillance de la sécurité du traitement :

Les nouveaux schémas d'AAD sont généralement bien tolérés. Des effets indésirables de haut grade ou graves entraînant l'arrêt du traitement sous régimes sans IFN sont faibles.

Recommandations : EASL [69]

- ✓ Les effets secondaires hématologiques doivent être évalués entre la 2^{ème} et 4^{ème} semaine du traitement et à un intervalle de 4 à 8 semaines par la suite chez les patients recevant de la Ribavirine.
- ✓ Les taux d'ALAT doivent être évalués à la 4^{ème}, 8^{ème} et 12^{ème} ou à la 24^{ème} semaine du traitement ainsi qu'à la 12^{ème} semaine après la fin du traitement.
- ✓ La fonction rénale doit être surveillée régulièrement chez les patients recevant le Sofosbuvir, en particulier chez ceux ayant un DFG réduit.
- ✓ Les femmes en âge de procréer et / où leurs partenaires doivent utiliser une forme efficace de contraception pendant la prise de Ribavirine et pour une période de 6 mois après la fin du traitement.

Seulement 3/45 patients (6 %) ont présentés des effets indésirables minimes dans notre série de cas. Tous nos patients ont bénéficiés d'une NFS TP INR taux de bilirubine et fonction rénale. On notera l'absence de variation de celles-ci au cours du traitement par Sofosbuvir et Daclatasvir.

C. Surveillance des interactions médicamenteuses :

L'efficacité et la toxicité des médicaments administrés de façon concomitantes pour les comorbidités doivent être surveillées pendant le traitement. Il est important de revoir tous les médicaments pris par le patient, y compris les préparations en vente libre et les drogues récréatives.

Dans notre population d'étude 2/45 patients soit 4 % chez qui l'infection par le VHC a été associée à une hypothyroïdie. Ces patients ont subis des ajustements thérapeutiques de la dose de leur traitement.

Recommandations : EASL [69]

Dans la mesure du possible, un Co-médicament en interaction doit être arrêté pour la durée du traitement du VHC ou passer à un médicament alternatif avec moindre interaction possible.

VIII. DÉPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C :

Un obstacle majeur face à l'élimination du VHC résulte toujours du fait qu'une proportion substantielle de patients atteints d'hépatite chronique C n'est pas consciente de son infection, avec de grandes variations dans les différentes régions et pays du monde. De plus, les données précises de prévalence et d'incidence du VHC sont nécessaires pour analyser l'ampleur de la pandémie dans différentes régions et pour concevoir les interventions de santé publique. [68]

Différentes stratégies de dépistage ont été mises en œuvre dans différentes régions, en fonction de l'épidémiologie locale. Les groupes à plus haut risque d'infection par le VHC peuvent être identifiés et devraient être testés. [86, 87]

Au cours des vingt dernières années, la sécurité en transfusion sanguine a fait de très grand progrès vis à vis du risque infectieux et immunologique. Selon la législation marocaine de transfusion sanguine, le dépistage du VHC et le dosage des ALAT font partie des examens obligatoires lors du don de sang depuis 1991. [88]

Le dépistage de l'infection par le VHC repose actuellement sur la détection d'anticorps anti-VHC sur :

- ❖ Le sang total prélevé sur des taches de sang séché
- ❖ A l'aide des tests diagnostiques rapides (TDR) utilisant du sérum, du plasma, du sang total au doigt ou dans le liquide conjonctif (salive) Elles sont utilisées au lieu de méthodes classiques par ELISA pour faciliter le dépistage des anticorps anti-VHC et améliorer l'accès aux soins [87, 89]

Un test d'ARN du VHC au point de traitement sur cartouches a été pré qualifié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [90]. Ce test facilite l'accès aux soins et augmentent les taux de diagnostic surtout chez les populations difficiles à atteindre telles que les personnes qui s'injectent de la drogue (PQID).

Dans notre étude la plupart de nos patients (28 %) ont été découverts à travers un dépistage ou un bilan systématique.

IX. PREVENTION :

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

Les interventions de prévention primaire recommandées par l'OMS sont :

- ❖ Hygiène des mains: y compris la préparation des mains avant une intervention chirurgicale, le lavage des mains et l'utilisation de gants
- ❖ Usage sûr et approprié des injections dans le milieu des soins
- ❖ Manipulation et élimination sans risque des objets tranchants ou piquants et des déchets
- ❖ Proposition aux personnes qui s'injectent des drogues de services complets visant à réduire les effets nocifs de ces injections, notamment de matériel d'injection stérile;
- ❖ Dépistage de l'hépatite C et B du VIH et du Syphilis dans les dons de sang
- ❖ Formation du personnel; et promotion de l'utilisation régulière et correcte des préservatifs.

Dans le cas des personnes infectées par le virus de l'hépatite C, l'OMS recommande de:

- ❖ les informer des possibilités de soins et de traitement et de les conseiller
- ❖ les vacciner contre les hépatites A et B pour éviter une coïnfection par les virus correspondants et protéger leur foie
- ❖ les prendre en charge médicalement de manière précoce et appropriée, notamment par un traitement antiviral
- ❖ les surveiller régulièrement en vue d'un diagnostic précoce des maladies hépatiques chroniques

Conclusion

L'infection chronique par le VHC est un problème de santé mondial. Il est associé à plusieurs maladies hépatiques et extra hépatiques. Le nombre de nouveaux cas, de cas existants et l'histoire naturelle de l'infection contribue à la charge du VHC. Des variations importantes existent dans ce fléau et les maladies connexes parmi les différentes populations et régions géographiques, ainsi que dans le temps.

Surveiller le changement possible de l'histoire naturelle et le de l'infection par le VHC est important devant la disponibilité de nouveaux agents antiviraux à action directe (AAD). [91]

Ceci représente un véritable tournant dans la prise en charge, modifiant les indications, les schémas thérapeutiques, la surveillance virologique, ainsi que les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Les AAD sont très efficaces en termes d'éradication du VHC, quel que soit le profil des patients. Les combinaisons d'inhibiteurs de seconde génération pan génotypiques devraient permettre de se rapprocher des 100 % de RVS avec des durées de traitement encore plus courtes, de l'ordre de 6 à 8 semaines. [92]

D'autres approches sont en cours d'évaluation comme les anti-sens anti-mi ARN qui permettent de bloquer la réplication du VHC de façon prolongée après une seule injection comme cela a été rapporté récemment chez des patients infectés par différents génotypes. [93]

Enfin, à l'ère de ces thérapeutiques antivirales très efficaces, l'accès au traitement et l'optimisation du dépistage restent les défis majeurs pour venir à bout de l'infection VHC.

Ainsi l'OMS a actualisé ses lignes directrices en Avril 2016 pour le dépistage, les soins, et le traitement de l'hépatite virale C avec comme objectif une éradication du VHC en 2030. [94]

Résumés

Résumé :

Titre : L'efficacité de l'association Sofosbuvir Daclatasvir dans l'éradication du virus de l'hépatite C

Auteur : El MOATAMID KAOUTAR

Rapporteur : Professeur MOUNA SALIHOUN

Mots clés : Virus de l'hépatite C –Antiviraux à action directe- Sofosbuvir et Daclatasvir – Réponse virologique soutenue.

Introduction :

Depuis la découverte du virus de l'hépatite C en 1989, des progrès scientifiques ont vu le jour. L'avènement des antiviraux à action directe (AAD) a bouleversé la prise en charge thérapeutique de l'infection.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'efficacité et l'innocuité de l'association Sofosbuvir et Daclatasvir dans le traitement du virus de l'hépatite C.

Matériels et méthodes :

C'est une étude rétrospective de 2012 à 2017, au sein du service des Explorations Fonctionnelles Digestives (EFD), de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. Les patients naïfs ou prétraités avec ou sans cirrhose ayant pris l'association Sofosbuvir et Daclatasvir avec une RVS. Sur 412 patients infectés, 45 ont été retenus.

Résultats :

L'âge moyen de notre échantillon est de 62 ans avec un sexe ratio de 4 F/ 1H. Le mode de découverte le plus prédominant est la découverte fortuite suite à un dépistage. La pratique de soins dentaires non médicalisés (57 %) et l'acte chirurgicale (40 %) sont les modes de contaminations les plus fréquents. Le génotype 1b est le plus représenté 68%.

Les résultats sont très satisfaisants, avec un taux de RVS à 98 % et une bonne tolérance thérapeutique à 91% d'absence d'effets indésirables.

Conclusion :

Les dernières recommandations privilégient des stratégies thérapeutiques pan génotypiques. Devant la non disponibilité d'autres molécules d'AAD au Maroc, l'association Sofosbuvir et Daclatasvir s'avère efficace et bien tolérés chez notre échantillon quel que soit le profil du patient. Des progrès de dépistage et d'accès aux soins doivent être mis en place afin de parvenir à bout de cette infection.

Summary:

Title: The effectiveness of the combination Sofosbuvir and Daclatasvir in the eradication of hepatitis C virus

Author: El MOATAMID KAOUTAR

Thesis supervisor: Professor MOUNA SALIHOUN

Keywords: Hepatitis C Virus - Direct-Acting Antivirals– Sofosbuvir Daclatasvir–Sustained virological response.

Introduction

Since the discovery of the hepatitis C virus in 1989, great scientific progress has been done. The advent of direct-acting antivirals (AAD) has been a major progress in the therapeutic management of the infection.

The objective of our study is to prove the effectiveness of the combination of Sofosbuvir and Daclatasvir molecules in the treatment of hepatitis C virus.

Materials and methods:

It is a retrospective study in the Department “Explorations fonctionelles digestives (EFD)” of Ibn Sina Hospital in Rabat. Naive or pretreated patients with or without cirrhosis having taken Sofosbuvir and Daclatasvir during 2012 to 2017, and reached a SVR. Among 412 patients infected, 45 were selected.

Results:

The average age of our sample is 62 years old with a sex ratio of 4 W / 1M. The prominent mode of discovery is the fortuitous discovery of the disease following a medical check-up or screening. The practice of non-medical dental care (57%) and the surgical procedure (40%) are the most frequent modes of contamination. Genotype 1b is the most represented, i.e. 68% of cases. 88% had a high initial viral load.

The results of our study are very interesting, with a rate of SVR at 98%, and good therapeutic tolerance which amounts to 91% of none undesirable effects.

Conclusion:

The latest guidelines prioritize pan-genotypic therapeutic strategies for the entire population. In front of none-availability of other AAD molecules in Morocco, Sofosbuvir and Daclatasvir proves to be effective and well tolerated regardless the profile of the patient. Progress in screening and access to care must be implemented to overcome this infection.

ملخص :

العنوان: فعالية توليفة Sofosbuvir و Daclatasvir في القضاء على فيروس التهاب الكبد سي

المؤلف : المعتمد كوثر

المقرر: البروفسور منى صالحون

الكلمات الرئيسية: VHC (فيروس التهاب الكبد سي) - (AAD) الأدوية المضادة للفيروسات ذات المفعول المباشر Sofosbuvir و Daclatasvir - (RVS) استجابة فيروسية مستدامة).

مقدمة:

منذ اكتشاف فيروس التهاب الكبد سي في عام 1989 ، تم انجاز تقدم علمي كبير في فهم الفيزيولوجية المرضية وتحديد الدورة الفيروسية والتاريخ الطبيعي لهذا الفيروس. وقد أسفر ظهور الأدوية المضادة للفيروسات ذات المفعول المباشر (AAD) عن تطوير علاج هذه العدوى. الهدف لهذه الدراسة هو إثبات فعالية وسلامة توليفة Sofosbuvir و Daclatasvir في علاج فيروس التهاب الكبد سي.

المواد والطرق:

أنجزت هذه الدراسة بقسم الاستكشاف الوظيفي للهضم لمستشفى ابن سينا بالرباط. واهتم جميع المرضى الذين عالجوا المرض خلال الفترة الممتدة من عام 2012 إلى عام 2017. وتمت دراسة 45 حالة التي تم الحصول على المعطيات اللازمة من أصل 412.

النتائج:

متوسط عمر العينة هو 62 سنة بمعدل جنسي يقدر ب 4 نسوة / رجل و أبرز طريقة لاكتشاف المرض هي اكتشاف عرضي بعد إجراء تحليلات أو فحص طبي منهجي. ويلاحظ أن معالجة الأسنان بطريقة غير طبية (57 %) والعمليات الجراحية (40 %) هي أكثر وسائل العدوى شيوعا.

الصف 1b هو أكثر الحالات تواجدا 68%. كما أن 40 مريضا (88 %) كانت لهم حمولة فيروسية عالية. إن نتائج هذه الدراسة هامة للغاية حيث أن 100 % من مرضانا أصبحت لهم حمولة فيروسية سلبية في نهاية العلاج: كما عرف 98 % استجابة فيروسية مستدامة و تحسنا واضحا في أنزيمات الكبد في نهاية العلاج إضافة إلى تحمل علاجي جيد يصل إلى 91 % من عدم وجود أي آثار غير مرغوب فيها.

الخلاصة:

أن أحدث التوصيات اليوم تفضل الاستراتيجيات العلاجية ألبان وراثية لجميع السكان. وفي ضوء عدم توفر جزيئات AAD أخرى ببلادنا لعلاج هذا المرض فإن توليفة Sofosbuvir و Daclatasvir تبقى فعالة ومقبولة بشكل جيد بخصوص العينة التي تمت دراستها .

Annexes

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

❖ Age :

❖ Sexe : me Femme

❖ Comorbidités :

HTA Diabète Cardiopathie

Dyslipidémie Obésité

Habitudes Toxiques : Consommation d'alcool / tabagisme ?

Consommation de drogues ?

❖ Manifestations extra-hépatiques :

✓ Cryoglobulinémie manifeste où biologique

✓ Manifestations dermatologiques : A préciser ...

✓ Lymphorlifération B malignes : A préciser ...

✓ Syndrome sec :

❖ Facteurs potentiels de contamination virale :

✓ Soins dentaires non médicalisés

✓ Chirurgie

✓ Transfusion sanguine

✓ Tatouage

✓ Hémodialyse

✓ Hémophilie

✓ Injections IV /IM multiples

✓ Points de feu

❖ Circonstances de découverte :

- ✓ Découverte fortuite ☐
- ✓ Découverte lors d'un bilan de suivi d'une comorbidité ☐
- ✓ Découverte lors d'un bilan de cytolysé ☐
- ✓ Découverte lors d'un don de sang ☐

❖ ☐ genotype : ☐ 1a / 1b ☐ Autres :
2 ☐ 2a-2c ☐

❖ Charge virale initiale : valeur en UI/ml
Forte ou faible charge virale : > ou < à 600 000 UI /ml ☐

❖ Evaluation de la fibrose et de l'activité hépatique :

- Fibroscan ☐

- Fibrotest- Actitest ☐

- PBH ☐

➤ En cas de Fibrose sévère :

Préciser le score de Child et de MELD ☐

Rechercher la présence de VO à l'endoscopie digestive haute ☐

Rechercher la présence de signes d'HTP ou d'ascite sur échographie abdominale ☐

❖ Statut thérapeutique :

- ✓ Naïf ☐
- ✓ Non répondeur à la Bithérapie pégylée ☐
- ✓ Rechuteur à la Bithérapie pégylée ☐
- ✓ Echappeur rechuteur où non répondeur à la trithérapie par le Bocéprévir ou par le Télaprévir ☐

❖ Protocole utilisé et durée du traitement :

Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirine (3 mois) / (6 mois)

❖ Charge virale à S4 :

❖ Charge virale à S8 :

❖ Charge virale à S12 / S24 :

❖ Charge virale 3 mois après la fin du traitement : RVS12

❖ Valeurs des transaminases avant et après traitement :

ASAT avant le début du traitement ALAT avant le début du traitement

ASAT après la fin du traitement ALAT après la fin du traitement

❖ Tolérance au traitement :

Présence d'effets indésirables : Absence d'effets indésirables

A préciser :

❖ Ajustements thérapeutiques : en cas d'interaction médicamenteuses

Présence Absence A préciser : ...

Annexe 2 :Système de Metavir (Bedossa et coll., 1996) pour l'évaluation de la fibrose[95]

Score	Description
F0	Absence de fibrose
F1	Fibrose portale et périportale sans septum fibreux
F2	Fibrose portale et périportale avec de rares septums fibreux
F3	Fibrose portale et périportale avec de nombreux septums fibreux
F4	Cirrhose

Score	Description
A0	Hépatite chronique sans activité histologique
A1	Hépatite chronique avec activité histologique légère
A2	Hépatite chronique avec activité histologique modérée
A3	Hépatite chronique avec activité histologique sévère

Annexe3 : Classification Child-Turcotte-Pugh pour la gravité de la cirrhose

Le système de classification Child-Turcotte-Pugh (CTP) utilise deux paramètres cliniques (encéphalopathie et ascite) et trois paramètres biologiques (bilirubine, albumine et temps de prothrombine). Les patients sont classés en classe A, B ou C en fonction de leurs points totaux.[96]

Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis			
	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1-2 (or precipitant induced)	Grade 3-4 (or chronic)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
*Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points)			
Class A = 5 to 6 points (least severe liver disease)			
Class B = 7 to 9 points (moderately severe liver disease)			
Class C = 10 to 15 points (most severe liver disease)			

Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + \\ 11.20 \times \log_e \text{ INR} + \\ 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + \\ 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$$

NOTES:

- If the patient has been dialyzed twice within the last 7 days, then the value for serum creatinine used should be 4.0
- Any value less than one is given a value of 1 (i.e. if bilirubin is 0.8, a value of 1.0 is used) to prevent the occurrence of scores below 0 (the natural logarithm of 1 is 0, and any value below 1 would yield a negative result)

References

1. Blach, S., Zeuzem, S., Manns, M., Altraif, I., Duberg, A. S., Muljono, D. H., et al., *Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2017. **2**(3): p. 161-176.
2. Razavi, H., Robbins, S., Zeuzem, S., Negro, F., Buti, M., Duberg, A. S., et al., *Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2017. **2**(5): p. 325-336.
3. Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K., & Razavi, H., *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection*. Journal of hepatology, 2014. **61**(1): p. S45-S57.
4. Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D., & Wiersma, S. T., *Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence*. Hepatology, 2013. **57**(4): p. 1333-1342.
5. Diatta, T., Chavade, D., Degos, F., d'Andon, A., & Guillemin, L., *Infection par le virus de l'hépatite C: prise en charge thérapeutique*. La Presse Médicale, 2016. **45**(5): p. 495-508.
6. Asselah, T., Boyer, N., Saadoun, D., Martinot-Peignoux, M., & Marcellin, P., *Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives*. Liver International, 2016. **36**(S1): p. 47-57.
7. Dalibon, P., *L'infection par le virus de l'hépatite C*. Actualités Pharmaceutiques, 2016. **55**(552): p. 18-20.
8. Giral, P., Serfaty, L., Loria, A., & Poupon, R., *L'hépatite C*. La Revue de médecine interne, 1994. **15**(7): p. 487-493.
9. Thomas, D. L., & Seeff, L. B., *Natural history of hepatitis C*. Clinics in liver disease, 2005. **9**(3): p. 383-398.

10. Pawlotsky, J. M., *Le virus de l'hépatite C*. médecine/sciences, 2002. **18**(3): p. 303-314.
11. Voisset, C., & Dubuisson, J., *Functional hepatitis C virus envelope glycoproteins*. Biology of the Cell, 2004. **96**(6): p. 413-420.
12. Branch, A. D., Stump, D. D., Gutierrez, J. A., Eng, F., & Walewski, J. L. *The hepatitis C virus alternate reading frame (ARF) and its family of novel products: the alternate reading frame protein/F-protein, the double-frameshift protein, and others*. in *Seminars in liver disease*. 2005. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
13. Bartenschlager, R., Penin, F., Lohmann, V., & André, P., *Assembly of infectious hepatitis C virus particles*. Trends in microbiology, 2011. **19**(2): p. 95-103.
14. Pietschmann, T., Kaul, A., Koutsoudakis, G., Shavinskaya, A., Kallis, S., Steinmann, E., et al., *Construction and characterization of infectious intragenotypic and intergenotypic hepatitis C virus chimeras*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006. **103**(19): p. 7408-7413.
15. Kim, D. W., Gwack, Y., Han, J. H., & Choe, J., *Towards defining a minimal functional domain for NTPase and RNA helicase activities of the hepatitis C virus NS3 protein*. Virus research, 1997. **49**(1): p. 17-25.
16. Hügler, T., Fehrman, F., Bieck, E., Kohara, M., Kräusslich, H. G., Rice, C. M., et al., *The hepatitis C virus nonstructural protein 4B is an integral endoplasmic reticulum membrane protein*. Virology, 2001. **284**(1): p. 70-81.
17. Imbert, I., Dimitrova, M., Wolf, M., & Schuster, et al., *Réplication du virus de l'hépatite C: systèmes d'étude, avantages et limites*. Virologie, 2004. **8**(4): p. 281-295.
18. ZARSKI, J. P., & SOUVIGNET, C., *Physiopathologie de l'infection virale C*. 2002.
19. Asselah, T., Martinot, M., Boyer, N., & Marcellin, P., *Variabilité génétique du virus de l'hépatite C: implications cliniques*. Gastroenterol Clin Biol, 2000. **24**: p. 175-84.

20. Kato, T., Date, T., Miyamoto, M., Furusaka, A., Tokushige, K., Mizokami, M., et al., *Efficient replication of the genotype 2a hepatitis C virus subgenomic replicon*. Gastroenterology, 2003. **125**(6): p. 1808-1817.
21. Wakita, T., Pietschmann, T., Kato, T., Date, T., Miyamoto, M., Zhao, Z., et al., *Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome*. Nature medicine, 2005. **11**(7): p. 791.
22. Lavanchy, D., *Evolving epidemiology of hepatitis C virus*. Clinical Microbiology and Infection, 2011. **17**(2): p. 107-115.
23. Benouda, A., Boujdiya, Z., Ahid, S., Abouqal, R., & Adnaoui, M., et al., *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**(5): p. 368-372.
24. Toufik, A., & Johnston, L. G., *HIV integrated behavioural and biological surveillance surveys-Morocco 2011–2012*. Injecting drug users in Tanger and Nador. Rabat: Ministry of Health, 2013.
25. Fadlalla, F. A., Mohamoud, Y. A., Mumtaz, G. R., & Abu-Raddad, L. J., *The epidemiology of hepatitis C virus in the Maghreb region: systematic review and meta-analyses*. PloS one, 2015. **10**(3): p. e0121873.
26. Boulaajaj, K., Elomari, Y., Elmaliki, B., Madkouri, B., Zaid, D., & Benchemsi, N., *Prevalence of hepatitis C, hepatitis B and HIV infection among haemodialysis patients in Ibn-Rochd university hospital, Casablanca*. Nephrologie & thérapeutique, 2005. **1**(5): p. 274-284.
27. El Khorassani, M., Kababri, M., Hessissen, L., Khattab, M., & Kili, A., *Hemophilia in Morocco: Current state and prospects*. in *Haemophilia*. 2010. WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA.

28. Lahlou, I.A., Zouhair, S., Chegri, M., & L'kassmi, H., *Seroprevalence of anti-HCV in patients of the Military Hospital Moulay Ismail (Meknes, Morocco): Data analysis of the medical biology laboratory (2002-2005)*. Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990), 2010. **103**(4): p. 255-258.
29. Belbacha, I., Cherkaoui, I., Akrim, M., Dooley, K. E., & El Aouad, R., *Seroprevalence of hepatitis B and C among barbers and their clients in the Rabat region of Morocco*. Eastern Mediterranean Health Journal, 2011. **17**(12): p. 911.
30. Zahraoui-Mehadji, M., Baakrim, M. Z., Laraoui, S., Laraoui, O., El, Y. K., Verger, C., et al., *Infectious risks associated with blood exposure for traditional barbers and their customers in Morocco*. Sante (Montrouge, France), 2004. **14**(4): p. 211-216.
31. Delaporte, E., Dazza, M. C., & Larouzé, B., *Epidémiologie du virus de l'hépatite C*. Médecine et Maladies Infectieuses, 1995. **25**: p. 1084-1088.
32. Terada, S., Kawanishi, K., & Kazuhiko, K., *Minimal hepatitis C infectivity in semen*. Annals of internal medicine, 1992. **117**(2): p. 171-172.
33. Hsu, H. H., Wright, T. L., Luba, D., Martin, M., Feinstone, S. M., Garcia, G., et al., *Failure to detect hepatitis C virus genome in human secretions with the polymerase chain reaction*. Hepatology, 1991. **14**(5): p. 763-767.
34. Wu, J. C., Lin, H. C., Jeng, F. S., Ma, G. Y., Lee, S. D., & Sheng, W. Y., *Prevalence, infectivity, and risk factor analysis of hepatitis C virus infection in prostitutes*. Journal of medical virology, 1993. **39**(4): p. 312-317.
35. Nakashima, K., Kashiwagi, S., Hayashi, J., Noguchi, A., Hirata, M., Kajiyama, W., et al., *Sexual transmission of hepatitis C virus among female prostitutes and patients with sexually transmitted diseases in Fukuoka, Kyushu, Japan*. American journal of epidemiology, 1992. **136**(9): p. 1132-1137.
36. Kao, J. H., Chen, P. J., Yang, P. M., Lai, M. Y., Sheu, J. C., Wang, T. H., et al., *Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: the important role of infections between spouses*. Journal of Infectious Diseases, 1992. **166**(4): p. 900-903.

37. Klein, R. S., Freeman, K., Taylor, P. E., & Stevens, C. E., *Occupational risk for hepatitis C virus infection among New York City dentists*. The Lancet, 1991. **338**(8782-8783): p. 1539-1542.
38. Thomas, D. L., Gruninger, S. E., Siew, C., Joy, E. D., & Quinn, T. C., *Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America*. The American journal of medicine, 1996. **100**(1): p. 41-45.
39. Mele, A., Sagliocca, L., Manzillo, G., Converti, F., Amoroso, P., Stazi, M. A., et al., *Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis and their relationship to antibodies for hepatitis C virus: a case-control study*. American journal of public health, 1994. **84**(10): p. 1640-1643.
40. Lingala, S., & Ghany, M. G., *Natural history of hepatitis C*. Gastroenterology Clinics, 2015. **44**(4): p. 717-734.
41. Probst, A., Dang, T., Bochud, M., Egger, M., Negro, F., & Bochud, P. Y., *Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression—a systematic review and meta-analysis*. Journal of viral hepatitis, 2011. **18**(11): p. 745-759.
42. Blanc, J. F., *Carcinome hépatocellulaire: nouveautés épidémiologiques et démarche diagnostique*. Hepatocellular carcinoma: Epidemiological news and the diagnostic process. Oncologie, 2017. **19**(5-6): p. 135-143.
43. Bonacci, M., Lens, S., Londoño, M. C., Mariño, Z., Cid, M. C., Ramos-Casals, M., et al., *Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus–Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2017. **15**(4): p. 575-583. e1.
44. Sollima, S., Milazzo, L., Peri, A. M., Torre, A., Antinori, S., & Galli, M., *Persistent mixed cryoglobulinaemia vasculitis despite hepatitis C virus eradication after interferon-free antiviral therapy*. Rheumatology, 2016. **55**(11): p. 2084-2085.
45. Saadoun, D., Pol, S., Ferfar, Y., Alric, L., Hezode, C., Ahmed, S., et al., *Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis*. Gastroenterology, 2017. **153**(1): p. 49-52. e5.

46. Tsutsumi, Y., Nakayama, C., Kamada, K., Kikuchi, R., Kudo, D., Ito, S., et al., *Efficacy and prognosis of antiviral therapy on hepatitis C following treatment of lymphoma in HCV-positive diffuse large-cell lymphoma*. *Annals of hematology*, 2017. **96**(12): p. 2057-2061.
47. Persico, M., Aglitti, A., Caruso, R., De Renzo, A., Selleri, C., Califano, C., et al., *Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus–infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. *Hepatology*, 2018. **67**(1): p. 48-55.
48. Wiznia, L. E., Laird, M. E., & Franks, A. G, *Hepatitis C virus and its cutaneous manifestations: treatment in the direct-acting antiviral era*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2017.
49. Li, J., Zhang, T., Gordon, S. C., Rupp, L. B., Trudeau, S., Holmberg, S. D., et al., *Impact of sustained virological response on risk of type 2 diabetes among hepatitis C patients in the US*. *Journal of viral hepatitis*, 2018.
50. Mahale, P., Engels, E. A., Li, R., Torres, H. A., Hwang, L. Y., Brown, E. L., et al., *The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection*. *Gut*, 2017: p. gutjnl-2017-313983.
51. Chung, R. T., *Acute hepatitis C virus infection*. *Clinical infectious diseases*, 2005. **41**(Supplement_1): p. S14-S17.
52. Broutin, S., Bouton, V., Sinègre, M., & Marcellin, P., *Histoire naturelle et diagnostic de l'hépatite C*. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2006. **25**(1): p. 49-56.
53. Pawlotsky, J. M., *Use and interpretation of virological tests for hepatitis C*. *Hepatology*, 2002. **36**(S1).
54. Pavlov, C. S., Casazza, G., Nikolova, D., Tsochatzis, E., Ivashkin, V. T., & Glud, C., *FibroTest, transient elastography method, and combined FibroTest and transient elastography method for diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis in adults with chronic hepatitis C*. *The Cochrane Library*, 2016.

55. Fallatah, H. I., *Noninvasive biomarkers of liver fibrosis: an overview*. Advances in Hepatology, 2014. **2014**.
56. Bedossa, P., *Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 1994. **20**(1): p. 15-20.
57. Lucero, C., & Brown Jr, R. S., *Noninvasive measures of liver fibrosis and severity of liver disease*. Gastroenterology & hepatology, 2016. **12**(1): p. 33.
58. Bravo, A. A., Sheth, S. G., & Chopra, S., *Liver biopsy*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(7): p. 495-500.
59. Taïbi, L., & Guéchet, J., *Évaluation non invasive de la fibrose hépatique*. Revue Francophone des Laboratoires, 2017. **2017**(491): p. 38-44.
60. Buffet, C., *Hépatite chronique virale C*. Revue Française des Laboratoires, 2003. **2003**(358): p. 25-30.
61. LaBrecque, D., Khan, A. G., Sarin, S. K., Le Mair, A. W., Gonvers, J. J., Dite, P., et al., *Varices oesophagiennes*. 2014.
62. De Franchis, R., *Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension*. Journal of hepatology, 2015. **63**(3): p. 743-752.
63. Negro, F., Forton, D., Craxi, A., Sulkowski, M. S., Feld, J. J., & Manns, M. P., *Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2015. **149**(6): p. 1345-1360.
64. Younossi, Z. M., Stepanova, M., Marcellin, P., Afdhal, N., Kowdley, K. V., Zeuzem, S., et al., *Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1,-2, and-3 clinical trials*. Hepatology, 2015. **61**(6): p. 1798-1808.

65. Younossi, Z. M., Stepanova, M., Afdhal, N., Kowdley, K. V., Zeuzem, S., Henry, L., 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*. Journal of hepatology, 2015. **63**(2): p. 337-345.
66. Pol, S., Bourliere, M., Lucier, S., Hezode, C., Dorival, C., Larrey, D., et al., *Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients*. Journal of hepatology, 2017. **66**(1): p. 39-47.
67. Serfaty, L., *Les nouvelles stratégies antivirales dans l'hépatite C en 2017*. Revue Francophone des Laboratoires, 2017. **2017**(491): p. 25-30.
68. Pawlotsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G et al., *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018*. Journal of hepatology, 2018.
69. European Association for The Study of The Liver. (2017). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *Journal of hepatology*, 66(1), 153
70. Sulkowski, M. S., Gardiner, D. F., Rodriguez-Torres, M., Reddy, K. R., Hassanein, T., Jacobson, I., et al., *Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(3): p. 211-221.
71. Cox-North, P., Hawkins, K. L., Rossiter, S. T., Hawley, M. N., Bhattacharya, R., & Landis, C. S., *Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction*. Hepatology Communications, 2017. **1**(3): p. 248-255.
72. Goel, A., Bhadauria, D. S., Kaul, A., Verma, P., Mehrotra, M., Gupta, A., et al., *Daclatasvir and reduced-dose sofosbuvir: an effective and pangenotypic treatment for hepatitis C in patients with eGFR < 30 ml/min*. Nephrology, 2018.
73. Pawlotsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., et al., *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018*. Journal of hepatology, 2015.

74. Lai, M. E., Origa, R., Danjou, F., Leoni, G. B., Vacquer, S., Anni, F., et al., *Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study*. European journal of haematology, 2013. **90**(6): p. 501-507.
75. Kramer, J. R., Kowalkowski, M. A., Duan, Z., & Chiao, E. Y., *The effect of HIV viral control on the incidence of hepatocellular carcinoma in veterans with hepatitis C and HIV coinfection*. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 2015. **68**(4): p. 456.
76. Hernandez, M. D., & Sherman, K. E., *HIV/HCV coinfection natural history and disease progression, a review of the most recent literature*. Current opinion in HIV and AIDS, 2011. **6**(6): p. 478.
77. Berenguer, J., Gil-Martin, Á., Jarrin, I., Moreno, A., Dominguez, L., Montes, M., et al., *All-oral DAA therapy against HCV in HIV/HCV-coinfected subjects in real-world practice: Madrid-CoRe Findings*. Hepatology, 2018.
78. Martin, N. K., Vickerman, P., Foster, G. R., Hutchinson, S. J., Goldberg, D. J., & Hickman, M., *Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility*. Journal of hepatology, 2011. **54**(6): p. 1137-1144.
79. Harris, R. J., Martin, N. K., Rand, E., Mandal, S., Mutimer, D., Vickerman, P., et al., *New treatments for hepatitis C virus (HCV): scope for preventing liver disease and HCV transmission in England*. Journal of viral hepatitis, 2016. **23**(8): p. 631-643.
80. Smolders, E. J., de Kanter, C. T. M. M., de Kneegt, R. J., van der Valk, M., Drenth, J. P. H., & Burger, D. M., *Drug–drug interactions between direct-acting antivirals and psychoactive medications*. Clinical pharmacokinetics, 2016. **55**(12): p. 1471-1494.
81. Schwarz, K., Murray, K. F., Rosenthal, P., Bansal, S., Lin, C. H., Ni, L., et al., *High rates of SVR12 in adolescents treated with the combination of ledipasvir/sofosbuvir*. Journal of Hepatology, 2016. **64**(2): p. S184-S185.

82. Vermehren, J., Peiffer, K. H., Welsch, C., Grammatikos, G., Welker, M. W., Weiler, N., et al., *The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug–drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2016. **44**(8): p. 856-865.
83. Conti, F., Brillanti, S., Buonfiglioli, F., Vukotic, R., Morelli, M. C., Lalanne, C., et al., *Safety and efficacy of direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in a real-world population aged 65 years and older*. *Journal of viral hepatitis*, 2017. **24**(6): p. 454-463.
84. Chevaliez, S., Bouvier-Alias, M., Brillet, R., & Pawlotsky, J. M., *Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction–based method*. *Hepatology*, 2007. **46**(1): p. 22-31.
85. Vermehren, J., Kau, A., Gärtner, B. C., Göbel, R., Zeuzem, S., & Sarrazin, C., *Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification*. *Journal of clinical microbiology*, 2008. **46**(12): p. 3880-3891.
86. Bartenschlager, R., Baumert, T. F., Bukh, J., Houghton, M., Lemon, S. M., Lindenbach, B. D., et al., *Critical challenges and emerging opportunities in hepatitis C virus research in an era of potent antiviral therapy: Considerations for scientists and funding agencies*. *Virus research*, 2018. **248**: p. 53-62.
87. Pawlotsky, J. M., *The end of the hepatitis C burden: Really?* *Hepatology*, 2016. **64**(5): p. 1404-1407.
88. Uwingabiye, J., Zahid, H., Unyendje, L., & Hadeif, R., *Séroprévalence des marqueurs viraux sur les dons du sang au Centre de Transfusion Sanguine, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat*. *The Pan African Medical Journal*, 2016. **25**.
89. Chhatwal, J., Wang, X., Ayer, T., Kabiri, M., Chung, R. T., Hur, C., et al., *Hepatitis C disease burden in the United States in the era of oral direct-acting antivirals*. *Hepatology*, 2016. **64**(5): p. 1442-1450.

90. Grebely, J., Lamoury, F. M., Hajarizadeh, B., Mowat, Y., Marshall, A. D., Bajis, S., et al., *Evaluation of the Xpert HCV Viral Load point-of-care assay from venepuncture-collected and finger-stick capillary whole-blood samples: a cohort study*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2017. **2**(7): p. 514-520.
91. Thrift, A. P., El-Serag, H. B., & Kanwal, F., *Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease*. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2017. **14**(2): p. 122.
92. Kohli, A., Osinusi, A., Sims, Z., Nelson, A., Meissner, E. G., Barrett, L. L., et al., *Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study*. The Lancet, 2015. **385**(9973): p. 1107-1113.
93. van der Ree, M. H., de Vree, J. M., Stelma, F., Willemse, S., van der Valk, M., Rietdijk, S., et al., *Safety, tolerability, and antiviral effect of RG-101 in patients with chronic hepatitis C: a phase 1B, double-blind, randomised controlled trial*. The Lancet, 2017. **389**(10070): p. 709-717.
94. mondiale de la Santé, O., *Nouvelles recommandations de l'OMS: lignes directrices pour le dépistage, les soins et le traitement des personnes ayant une infection chronique avec le virus de l'hépatite C: note d'orientation*. 2016.
95. Fontollet, C. C., *Role de la biopsie dans le diagnostic et le traitement de l'hépatite chronique*. Médecine et hygiène, 2001: p. 2179-2182.
96. Thornton, K., *Evaluation and prognosis of patients with cirrhosis*. 2015.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .

فعالية توليفة DACLATASVIR SOFOSBUVIR في القضاء على فيروس التهاب الكبد سي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: كوثر المعتمد

المرددة في: 05 دجنبر 1992

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: فيروس التهاب الكبد سي - الأدوية المضادة للفيروسات ذات المفعول المباشر -
DACLATASVIR SOFOSBUVIR - استجابة فيروسية مستدامة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيدة: نوال قباج

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: منى صالحون

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: حكيم قباج

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: حسن الصديق

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي