

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 25

**BIOMARQUEURS NON INVASIFS (FIBROTEST-ACTITEST)
DE LA FIBROSE HEPATIQUE CHEZ 699 PATIENTS
ATTEINTS D'HEPATITE C CHRONIQUE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Youssef BAHLOUAN
Né le 22 Février 1992 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Hépatite virale C – Fibrose – Activité nécrotico-inflammatoire –
Fibrotest-Actitest.

JURY

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. R. HADEF

Professeur d'Immunologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. S. AOUI

Professeur de Parasitologie

Mr. A. ZRARA

Professeur d'Immunologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
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. YAHYAOUY 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. OUZZANI 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. BENSOUHA 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. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed

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



Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

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

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila

Microbiologie

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

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI 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

Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 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

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. 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

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

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

ORL

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



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

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

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

Janvier 2005

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique



(mise en disponibilité)

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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



Octobre 2007

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

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

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
 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 Moncef*
 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

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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



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

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

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

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



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

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

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
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.

***Enseignants Militaires**

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

DECEMBRE 2014

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

***Enseignants Militaires**

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

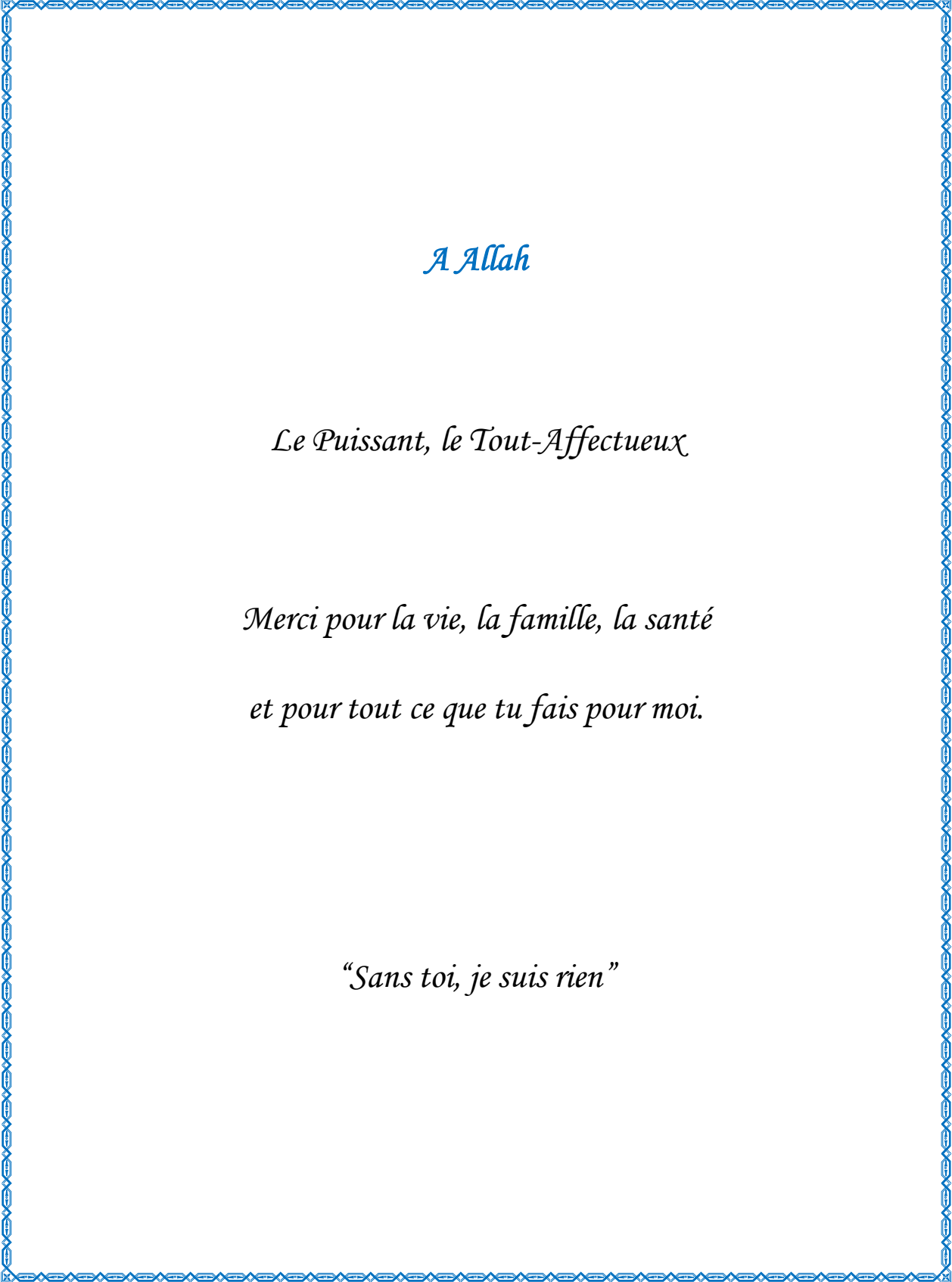
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire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

Mise à jour le 14/12/2016 par le

Service des Ressources Humaines







A Allah

Le Puissant, le Tout-Affectueux

*Merci pour la vie, la famille, la santé
et pour tout ce que tu fais pour moi.*

“Sans toi, je suis rien”

A mes très chers parents

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait
exprimer mes meilleures reconnaissances.*

*Vous avez guidé mes premiers pas,
et vous étiez toujours une source intarissable
d'amour et de sacrifice. J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves,
et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle,
de votre éducation et de votre confiance.
Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.*

A mes très Chers Sœurs et mon unique frère

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent.

*Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection
et l'amour que je vous porte. Puisse dieu vous procurer santé,
bonheur, et prospérité que vous méritiez.*

A toute ma famille

*Je vous remercie pour vos prières pour moi, pour
votre soutien et pour votre encouragement*

Que Dieu vous protège et vous donne

la santé et le bonheur.

Je vous aime et je vous respecte.

A Docteur Abderrahman BELLIK
Chef de pole da la biologie de l'institut pasteur

*Qui m'a toujours soutenue et était présents à chaque fois
que j'avais besoin d'eux,*

*Sachez que votre place dans mon cœur est
inestimable !*

A mes très chers amis

*Vous êtes pour moi plus que des amis, vous êtes mes frères
et sœurs que j'aime, que je respecte et surtout que j'apprécie.*

Merci pour votre soutien et votre amitié.

Merci pour tous ce que vous avez fait pour moi.

*A tous ceux qui me sont très chers
et que j'ai omis de citer*

*A toutes les personnes malades
et qui souffrent*

*Que Dieu vous garde et vous accorde
des jours meilleurs.*



Remerciements

A Notre Maître et Présidente de thèse

Madamme Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

*C'est tout à notre honneur que vous soyez à la fois notre
Présidente du jury, et notre rapporteur de cette thèse.*

*Votre aptitude intellectuelle, votre compétence professionnelle,
ainsi que votre modestie, ont bien marqué notre parcours.*

*Nous gardons de vous un souvenir d'un enseignant remarquable
par sa modestie, sa rigueur, et son sérieux dans l'exercice
de sa profession.*

*A travers cette dédicace, nous espérons vivement
pouvoir exprimer nos respects les plus profonds, ainsi
que notre vive reconnaissance*

*A Notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Rachid HADEF
Professeur d'immunologie*

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez
déployés pour que ce travail soit élaboré. Pour votre soutien
indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail.
Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous
remercions pour vos efforts inlassables. Veuillez accepter
ma profonde reconnaissance.*

A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Abdelhamid ZRARA
Professeur d'immunologie

C'est un grand honneur que vous nous accordiez
en acceptant de juger notre travail.

Vos qualités humaines et vos compétences forment un tout
que nous avons toujours apprécié au cours de nos études.

Nous voudrions vous transmettre, à travers cette dédicace,
l'expression de nos respects les plus dévoués.

A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOKH
Professeur de Bactériologie

*Nous vous remercions pour la spontanéité
avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.*

*Vous nous faites un très bon exemple à suivre
par vos compétences et vos qualités morales.*

*Nous vous prions de recevoir ici l'expression
de nos respects les plus considérables*

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madamme Sarra AOUI

Professeur de Parasitologie

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une
très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veuillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand respect et
notre profonde reconnaissance.*

A mon modèle professionnel

*Monsieur le docteur Abdellatif BOUAYYAD
chef du laboratoire d'immunochimie à l'institut Pasteur.*

*Malgré vos multiples obligations, vous avez
accepté de m'encadrer durant mon séjour à l'institut Pasteur
nous vous en sommes profondément reconnaissants. .*

*Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour vos
remarques judicieuses ont permis de l'affiner.*

Ce travail c'est le votre il serait incongru de vous en remercier.

*Croyez seulement à notre sincère reconnaissance pour votre
gentillesse et votre disponibilité.*

LISTE DES ABREVIATIONS

AAD	: antiviraux d'action directe
AASLD	: Association américaine pour l'étude des maladies du foie
Ac	: anticorps
Ag	: antigène
ALAT	: Alanine amino transférase
ALEH	: Association latino-américaine pour l'étude du foie
APASL	: Asian Pacific Association for the Study of the Liver
ApoA1	: Apolipoprotéine A1;
ARN	: Acide ribonucléique
ASAT	: Aspartate amino transférase
AT	: Actitest
AUROC	: aire sous la courbe
BT	: bilirubine totale;
CASL	: Association Canadienne pour l'étude du foie
CCL; CXCL	: Chimiokine (chemokine ligand)
CEF	: Cellules étoilées du foie
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
EASL	: Association européenne pour l'étude du foie
Elisa	: enzymelinked immuno sorbent assay
FCS	: fibrose cliniquement significative
FT	: Fibrotest
FT-AT	: Fibrotest-Actitest
HA	: acide hyaluronique;
HAS	: Haute Autorité de Santé
HGF	: Hépatocytaire growth factor
Hpt	: haptoglobine;
http	: Hypertension portale
ICAM	: InterCellular Adhesion Molecule
IFNγ	: Interferon gamma
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IMC	: indice de masse corporelle .
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LPS	: lipopolysaccharide

MEC	: Matrice extracellulaire
MIR	: microRNA precursor
MMP	: Métalloprotéinases
NA	: non adapté
NAFLD	: Non alcoholic fatty liver disease
NASH	: stéatose hépatique non alcoolique
NF-κB	: nuclear factor-kappa B
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PBH	: Ponction biopsie hépatique
PCR	: Polymerase chain reaction
PD	: Performance diagnostique
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PLQ	: taux de plaquettes.
PNP III	: Propeptide N-terminal du procollagène de type III
PPARγ	: peroxisome proliferator-activated receptor γ
RVS	: réponse virologique soutenue .
SNFGE	: Société nationale française de gastro-entérologie
SNP	: single nucleotide polymorphisms
STAT3	: Signal transducer and activator of transcription 3
TGF-β1	: Transforming Growth Factor β 1
TIMP	: inhibiteur tissulaire des métallo-protéases ;
TLR4	: Toll-like receptor 4
TP	: Taux de prothrombine
VCAM-1	: vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VPN	: Valeur prédictive négative
VPP	: valeur prédictive positive
α2-MG	: Alpha 2 macroglobuline;
αSMA	: α -actine musculaire lisse ;
γ-GT	: Gamma glutamyl transférase

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :Virus de l'hépatite C: structure et organisation génomique	4
Figure 2 : Arbre phylogénétique représentant les différents génotypes et sous-types du VHC	5
Figure 3 : Prévalence relative de chaque génotype du VHC par région au monde	5
Figure 4 : Incidence et prévalence de l'infection par le VH C dans la population générale, par région de l'OMS, 2015	7
Figure 5 : Sources d'infection par le VHC aux Etats-Unis	10
Figure 6 Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC	11
Figure 7 : Hépatite C aiguë évoluant vers la guérison	13
Figure 8 : Hépatite C aiguë évoluant vers la chronicité.....	13
Figure 9 : Combinaisons thérapeutiques disponibles en 2016	21
Figure 10: Activation et régression des cellules stellaires hépatiques.....	30
Figure 11 : Interprétation du FibroTest - ActiTest.....	51
Figure 12 : Position de la sonde et volume de parenchyme hépatique exploré (image EchoSens).	62
Figure 13 : Institut Pasteur du Maroc.....	67
Figure 14 : Logiciel SPSS.....	71
Figure 15 : distribution de la population selon les tranches d'âge.....	72
Figure 16 : distribution de la population selon le sexe.....	73
Figure 17: Distribution des patients selon le paramètre sexe/âge.....	73
Figure 18 : distribution des patients selon leur provenance.	74
Figure 19 : Distribution des différents stades de fibrose estimés par Fibrotest®	75
Figure 20 : Distribution des stades de la fibrose estimés par FibroTest®.....	75
Figure 21 : Distribution des stades de l'activité inflammatoire estimés par Actitest® chez l'ensemble de la population	76
Figure 22 : Distribution des stades de l'activité nécrotico-inflammatoire estimés par l'Actitest en fonction de la signification clinique	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Incidence de l'infection par le VHC dans la population générale, par région de l'OMS, 2015.....	7
Tableau 2 : Prévalence de l'infection par le VHC (ARN du VHC positif) dans la population générale, par région de l'OMS, avec des intervalles d'incertitude, 2015.....	8
Tableau 3 : Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C[40].	21
Tableau 4 : Facteurs génétiques et non génétiques associés à la progression de la fibrose dans différents types de maladies hépatiques chroniques	28
Tableau 5 : indications de la ponction biopsie hépatique	35
Tableau 6 :Utilité de la ponction biopsie hépatique en pratique clinique pour atteinte parenchymateuse diffuse	36
Tableau 7 : Contre-indications absolues et relatives de la ponction biopsie hépatique	38
Tableau 8: Score METAVIR.....	43
Tableau 9 :Conversion entre les scores du SteatoTest et le degré de stéatose hépatocytaire estimé par la biopsie.	56
Tableau11 : Conversion entre les scores de l'AshTest et les catégories de stéatohépatite alcoolique	56
Tableau 12 : Principaux scores biologiques pour l'évaluation de la fibrose dans les maladies chroniques du foie.....	60
Tableau 13 : Avantages et limites de la biopsie hépatique et des méthodes non invasives pour l'évaluation de la fibrose dans les maladies chroniques du foie.....	64
Tableau 15. Conversion des scores de FibroTest® (Pannel A) et d'Actitest® (Pannel B) en système METAVIR.....	70
Tableau 16. Analyse univariée des facteurs influençant la fibrose significative	78

TABLEAU DE MATIERE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE REVUE BIBLIOGRAPHIQUE:	3
I. HEPATITE VIRALE C CHRONIQUE.....	4
1 Rappel virologique :	4
2. Epidémiologie	6
3. Mode de transmission.....	9
4. Histoire naturelle de l'infection.....	10
5. Manifestations cliniques	12
a. Infection aiguë.....	12
b. Infection chronique.....	14
b.1 Hépatite chronique à transaminases normales :.....	14
b.2 Hépatite chronique minime	14
b.3 Hépatite chronique modérée ou sévère	14
c. Complications : cirrhose et carcinome.....	15
d. Manifestations extra-hépatiques.....	15
6. Diagnostic et dépistage	16
a. Diagnostic sérologique.....	16
b. Diagnostic virologique.....	16
c. Diagnostic morphologique	17
d. Les tests rapides de dépistage	19
7. Prise en charge et stratégie thérapeutique.....	19
II. LA FIBROSE HÉPATIQUE.....	22
A. Physiopathologie De La Fibrose Hepatique.....	22
1. Composition et localisation de la fibrose.....	22
2. Cellules fibrogéniques	23
a. Cellules fibrogéniques d'origine intrahépatique.....	23
b. Cellules fibrogéniques d'origine extra-hépatique :.....	24
3. Mécanismes d'activation des cellules fibrogéniques.....	24
B. Pronostic De La Fibrose.....	27
1. La progression de la fibrose	27
2. La Réversibilité de la fibrose	28

C. Les Complications : Cirrhose Hepatique	31
1. Définition	31
2. Aspects cliniques	31
a. Cirrhose non compliquée (ou compensée)	31
b. Cirrhose compliquée (ou décompensée)	32
III. ÉVALUATION DE LA FIBROSE HÉPATIQUE	34
A. Evaluation Invasive de la fibrose hepatique : la ponction biopsie Hepatique (Pbh).	34
1. Principe	34
2. Indications de la ponction biopsie hépatique	35
3. Contre-indications absolues et relatives de la ponction biopsie hépatique	37
4. Performances et limites de la PBH	39
a. Performances de la biopsie	39
b. Limites de la PBH	39
c. Autres limites de la PBH	41
5. Classification : Système de score « Score METAVIR »	43
B. Évaluation Non Invasive De La Fibrose Hepatique	44
1. Marqueurs biologiques de fibrose hépatique	44
a. Marqueurs indirects de la fibrose	44
b. Marqueurs directs de la fibrose	45
b.1 L'acide hyaluronique	45
b.2 La laminine et le collagène de type IV	46
b.3 Le propeptide N-terminal du procollagène de type III	46
b.4 Les métalloprotéases matricielles	47
2. Scores biologiques d'évaluation de la fibrose hépatique	47
a. Le Score Fibrotest-Actitest®	47
a.1 Les biomarqueurs du Fibrotest-Actitest	47
a.1.1 Les biomarqueurs du Fibrotest	47
☐ L'haptoglobine (Hpt)	47
☐ Apolipoprotéine A1(ApoA1)	48
☐ La bilirubine totale (BT)	48
☐ L'alpha 2 macroglobuline (α 2MG)	48
☐ La γ glutamyltranspeptidase [γ GT]	49
a.1.2 Les biomarqueurs de l'Actitest	49

a.2 Etude princeps	50
a.3. Validation.....	50
a.3.1 Validation interne.....	50
a.3.2 Validation externe	50
a.4 Interprétation	51
a.5 Recommandations de la réalisation du FT -AT	52
a.5.1 Procédures pré-analytique.....	52
a.5.2 Procédures analytiques	53
a.6 Intérêt du FT -AT dans l'évaluation et la prise en charge des hépatopathies	54
a.6.1 Hépatite C chronique	54
a.6.2 Hépatite B chronique	54
a.6.3 .Co-infection VIH-VHC et/ou VIH-VHB.....	55
a.6.4 Stéatose du foie : stéatohépatite alcoolique ou stéatohépatite métabolique	55
a.6.5 Cirrhose.....	57
a.7 Limites du FibroTest-ActiTest.	57
a. 7.1 Limites liées aux conditions de réalisation de l'examen	57
a.7.2 Limites dues à des situations pathologiques	58
a.7.3 Limite à différencier avec certitude le stade METAVIR F1 du stade F2	59
b.Autres scores de la fibrose.	60
3. Mesure de l'élasticité hépatique.	61
a.L'élastométrie impulsionnelle : FibroScan®.....	61
b. Autres méthodes de mesure de l'élasticité hépatique	63
4.Combinaison de tests non invasifs pour l'évaluation de la fibrose	63
5. Récapitulatif.....	64

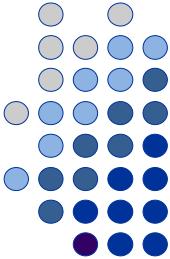
DEUXIEME PARTIE MARQUEURS NON INVASIFS (FIBROTEST-ACTITEST) DE LA FIBROSE HEPATIQUE CHEZ 699 PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE C

CHRONIQUE.....	65
I.INTRODUCTION.....	66
II. MATERIELS ET METHODES.....	67
A.Type d'étude	67
1.Lieu de l'étude	67
2.Durée de l'étude	67
3.Population cible.....	67

B. Méthodologie	68
1. Dosage des biomarqueurs Fibrotest- Actitest.....	68
a.Prélèvements	68
b. Dosages des protéines spécifiques.....	68
c. Dosage des autres biomarqueurs :.....	69
d. Score de Fibrotest- Actitest®	69
C. Saisie des données et analyse statistique.....	71
III RESULTATS.....	72
A.Caractéristiques descriptives des patients:.....	72
1.Age :	72
2. Sexe :	72
3. Provenance des patients	74
4. Les stades de fibrose.....	74
4. L'activité inflammatoire	76
B. Analyse univariée :	78
IV. DISCUSSION.....	79
CONCLUSION	82
RESUMES	84
BIBLIOGRAPHIE.....	88



Avant sa découverte en 1989, l'hépatite virale C faisait partie des hépatites virales non A non B. C'est une maladie infectieuse causée par un virus à tropisme hépatique[1]. Le génome de ce virus (VHC) a été découvert par des méthodes de biologie moléculaire, sans que le virus lui-même ait été isolé[2]. Le VHC peut entraîner une hépatite asymptomatique ou aiguë avec forme bénigne qui dure quelques semaines ou le plus souvent évoluer vers une forme chronique qui non traitée s'installe à vie. les complications de cirrhose et d'hépatocarcinome font toute la gravité de cette infection[1].



Première partie

Revue bibliographique:

I. HEPATITE VIRALE C CHRONIQUE

1 Rappel virologique :

Le virus de l'hépatite C est du genre Hepacivirus, et de la famille des Flaviviridae. C'est un petit virus d'environ 60 nm de diamètre, entouré d'une enveloppe composée de lipides et de glycoprotéines (A), le génome est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive (~ 9 600 bases de nucléotides) contenu dans une capside protéique icosaédrique(A).

La région 5' non traduite (NTR) de longue de 340 nucléotides fonctionne comme un site d'entrée de ribosome interne qui se lie aux ribosomes à proximité immédiate du codon d'initiation de la traduction. Le génome du VHC code pour un précurseur de polyprotéine d'environ 3000 acides aminés qui est clivé en co- et post-traduction par des protéases cellulaires et virales dans les produits protéiques sont: le noyau C; E1 et E2, enveloppe, protéines non structurales (NS1 à NS5). La fonction de chaque produit de clivage est montrée en (B) [3].

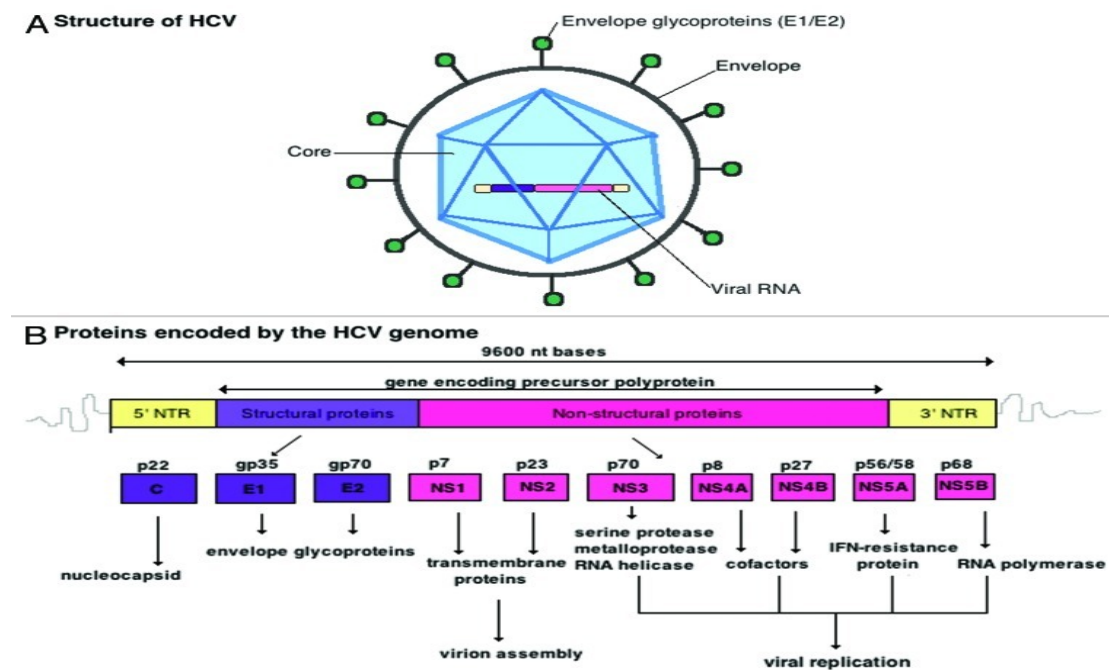


Figure 1 :Virus de l'hépatite C: structure et organisation génomique [3]

Le Virus de l'hépatite C présente une grande variabilité génétique : 6 principaux génotypes numérotés de 1 à 6, eux-mêmes subdivisés en un grand nombre de sous types identifiés par des lettres minuscules (environ 80 sous-types) sont connus à ce jour.

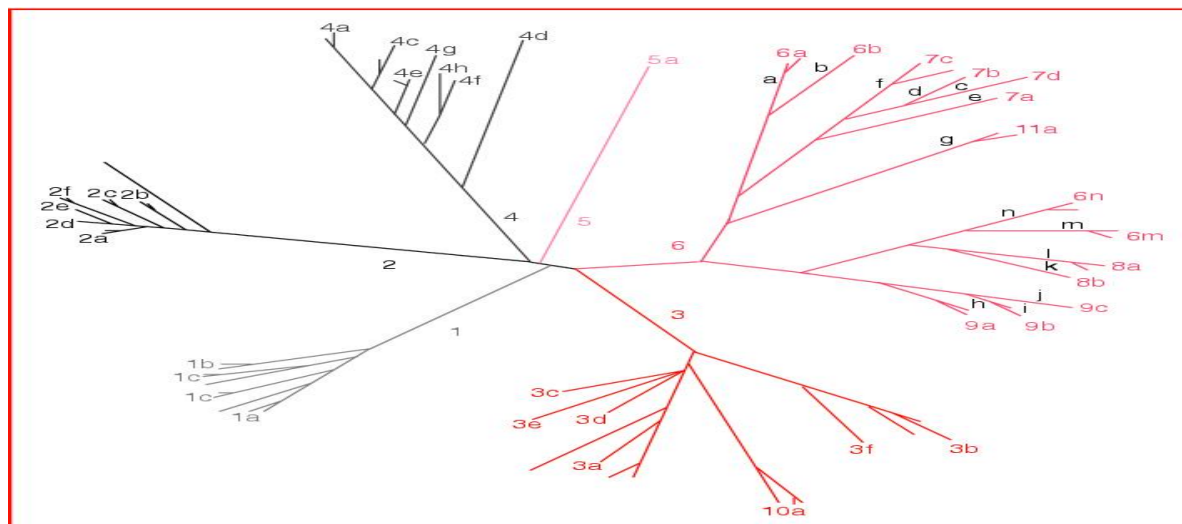


Figure 2 : Arbre phylogénétique représentant les différents génotypes et sous-types du VHC[4]

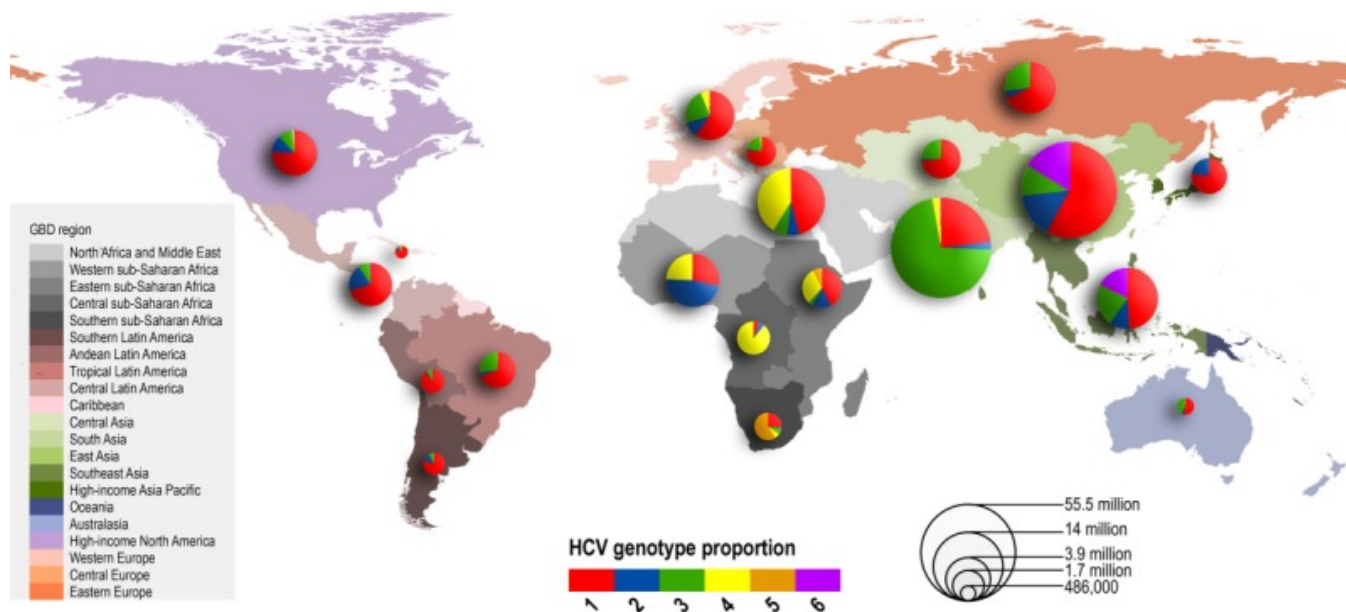


Figure 3 : Prévalence relative de chaque génotype du VHC par région au monde [5]

2. Epidémiologie

À l'échelle mondiale, environ 71 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'hépatite C. Dans l'ensemble, en 2015, la prévalence mondiale de l'infection par le VHC est de 1,0 %. Chaque année, 399 000 personnes meurent par complications de l'hépatite C[1].

▪ Répartition géographique

On rencontre l'hépatite C partout dans le monde[1]. Il existe une prévalence basse d'infection par le VHC au "nord" et dans "l'Ouest" et une prévalence moyenne à haute au "sud" et dans "l'est," ce qui conduit à une charge élevée en matière de ressources et de moyens financiers dans des pays où les ressources manquent déjà[6].

Les estimations obtenues à partir de la modélisation suggèrent que dans le monde entier, en 2015, il y avait encore 1,75 million de nouveaux cas d'infections à VHC (taux d'incidence global: $23,7 / 10^5$). Des zones avec des taux élevés d'infection sont situées dans la région de la méditerranée orientale ($62,5 / 10^5$) et la région européenne ($61,8 / 10^5$).

Même dans les régions du monde où l'incidence était faible en 2015, une augmentation de la transmission peut survenir à tout moment, et à travers différents modes de transmission. Aux États-Unis d'Amérique, après de nombreuses années de diminution, l'incidence de l'infection par le VHC a doublé entre 2010 et 2014[7].

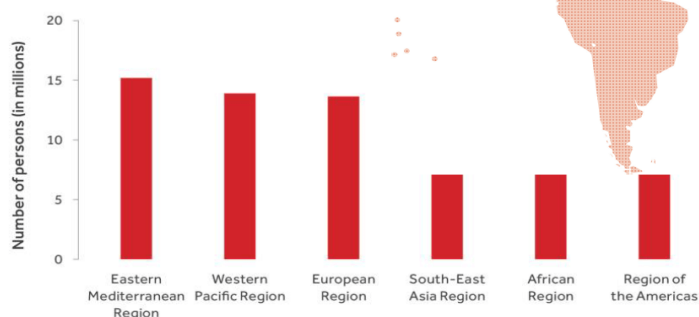
La pandémie de l'hépatite virale C peut continuer à se développer en l'absence d'interventions intensifiées.[1]

STATUS OF HEPATITIS C

HCV

Incidence:

1.75 million new infections / year
(Unsafe health care and injection drug use)



Prevalence:

71 million infected, all regions

Figure 4 : Incidence et prévalence de l'infection par le VH C dans la population générale, par région de l'OMS, 2015[1]

Région OMS	Clé	Taux d'incidence (par 10 ⁵)		Nombre total (10 ³)	
		Meilleur estimation	Intervalle d'Incertitude	Meilleur estimation	Intervalle d'Incertitude
Région Africaine		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Région Américaine		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Région Est-Méditerranéen		62.5	55.6–65.2	409	363–426
Région Européenne		61.8	50.3–66.0	565	460–603
Région Sud-Est de l'Asie		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Région Ouest du Pacifique		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

Tableau 1 : Incidence de l'infection par le VHC dans la population générale, par région de l'OMS, 2015

Région OMS	Estimations de prévalence de l'infection par le VHC (%)			Nombre estimé de personnes vivant avec le VHC (en millions)		
	Intervalle d'Incertitude			Intervalle d'Incertitude		
	Meilleur	Plus bas	Plus haut	Meilleur	Plus bas	Plus haut
Région Africaine	1.0	0.7	1.6	11	7	16
Région Américaine	0.7	0.6	0.8	7	6	8
Région Est-Méditerranéen	2.3	1.9	2.4	15	13	15
Région Européenne	1.5	1.2	1.5	14	11	14
Région Sud-Est de l'Asie	0.5	0.4	0.9	10	8	18
Région Ouest du Pacifique	0.7	0.6	0.8	14	10	15
Global	1.0	0.8	1.1	71	62	79

Tableau 2 : Prévalence de l'infection par le VHC (ARN du VHC positif) dans la population générale, par région de l'OMS, avec des intervalles d'incertitude, 2015

Au Maroc :

la prévalence exacte de l'infection par le VHC n'est pas bien connue ; faute de dépistage , de recensement, d'absence d'études dynamiques estimant le fardeau de l'hépatite C en termes d'incidence, de prévalence, de morbidité ou de mortalité avec toutes les implications économiques de ce problème majeur de santé publique.

Les estimations de l'OMS classent le Maroc dans une région similaire à la région Méditerranée orientale d'où une prévalence la plus élevée au monde (2,3%) ainsi qu'une incidence annuelle de $62.5/10^5$ avec un nombre total de près de 400.000 porteurs du VHC(Figure 4).

Ces chiffres ne sont pas rapportés par la Ministère de la santé qui évalue cette prévalence à environ 1.2% [8].

3. Mode de transmission

Le VHC se transmet essentiellement par voie parentérale [1, 6, 9-11] :

2 sources principales de contamination :

Toxicomanie : mode le plus fréquent de contamination aujourd'hui. la consommation intra nasale de cocaïne, partage de seringues ou de matériels contaminés (coton, cuillère, paille). Sur les 71 millions personnes infectées par le VHC, 5,6 millions (8%) injectent des drogues. La proportion d'injecteurs actuels parmi les personnes infectées doivent être prises en compte ainsi fournir des services adaptés de prévention, de soins et de traitement dans un environnement exempt de stigmatisation et de discrimination.

Transfusion de sang ou de ses dérivés avant 1992. Depuis cette date, un test biologique de dépistage (sérologie, biologie moléculaire) est systématiquement pratiqué sur chaque don de sang et écarte théoriquement ce risque.

Autres sources de contamination :

Actes médicaux : Acte chirurgical, anesthésie, endoscopie, hémodialyse, greffe hépatique.

Le taux de transmission du VHC chez des soignants à partir de patients infectés après exposition percutanée a été estimé à environ 1.8% [12]. Depuis 1990, ce type de contamination peut être efficacement prévenu par l'application des mesures d'hygiène recommandées

Transmission mère-enfant dite transmission verticale ou materno-fœtale surtout lors de l'accouchement. Elle est relativement rare (de 3 à 10% selon les études) et le mode de délivrance (césarienne/naturelle) ne semble pas avoir d'effet sur cette transmission. L'allaitement maternel n'est pas associé à la transmission du VHC de la mère à l'enfant.

Transmission sexuelle du VHC est rare. Selon une étude récente, le taux de transmission au sein de couples hétérosexuels se déclarant monogames est de 0.7% par an, équivalent à 1 transmission/190.10³ rapports sexuels [13]. La présence de l'ARN du VHC dans les sécrétions sexuelles a été décrite comme étant associée à la présence de sang dans ces sécrétions [14].

Origine inconnue : le mode de contamination est inconnu dans 30% des cas. 20% pourrait être d'origine nosocomiale.

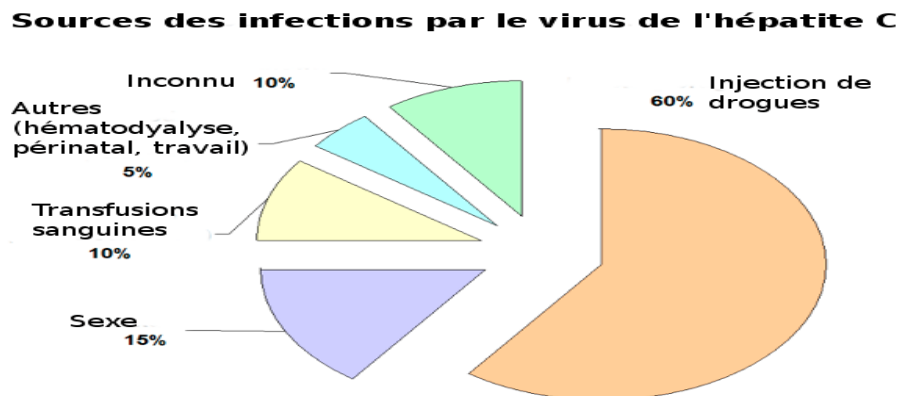


Figure 5 : Sources d'infection par le VHC aux Etats-Unis [6]

4. Histoire naturelle de l'infection

Les étapes successives de l'histoire naturelle de l'hépatite virale C sont bien connues :

La contamination par le VHC entraîne une hépatite aiguë, le plus souvent inapparente, et la plupart des malades infectés restent porteurs chroniques du virus. La persistance de l'infection virale entraîne l'apparition de lésions d'hépatite chronique et le développement d'une fibrose, pouvant aboutir à la cirrhose généralement plusieurs décennies après la contamination. Les complications cliniques, notamment le carcinome hépatocellulaire (CHC), surviennent presque exclusivement au stade de cirrhose et sont responsables de la mortalité de l'affection[15].

La période d'incubation est de 14–180 jours (45 jours en moyenne) et il n'existe actuellement aucun vaccin contre l'hépatite C[6].

L'hépatite C aiguë est ictérique dans 20 % des cas et est rarement fulminante. Chez la majorité des patients (70 %), l'infection évolue vers une hépatite chronique. Cette évolution diffère selon les sujets en raison de l'absence d'effet cytopathogène propre du VHC et du fait que les lésions tissulaires sont médiées par la réponse immune de l'hôte.

La valeur des transaminases (ALAT) permet de distinguer deux profils évolutifs de l'hépatite C chronique :

- les formes avec ALAT normales ; la maladie hépatique a une évolution lente avec un risque fibrosant faible ou nul et un bon pronostic à long terme .
- les formes avec ALAT élevées ; 20 à 30% de ces patients évoluent vers la cirrhose en 10 à 20 ans et 4 à 8% décèdent de ses complications[2].

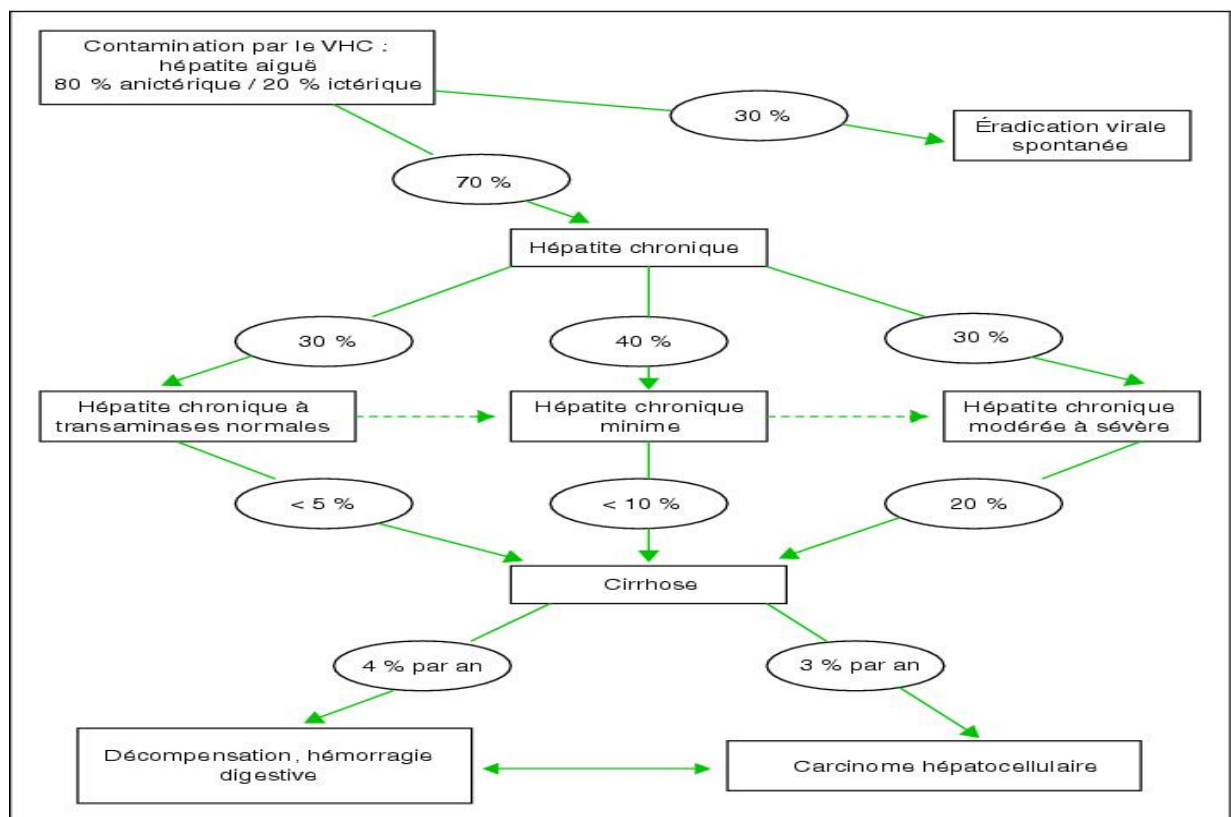


Figure 6 Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC[16]

5. Manifestations cliniques

a. Infection aiguë

La période d'incubation et la sévérité de l'hépatite aiguë pourraient être liées à l'importance de l'inoculum. L'incubation moyenne est de 7 à 8 semaines mais elle peut être très variable (2 à 26 semaines). Chez 80 % des personnes infectées, l'hépatite virale C aiguë est asymptomatique. Les éventuels symptômes sont non spécifiques : fatigue, nausées et douleur de l'hypochondre droit. L'ictère, témoin d'une atteinte hépatique, présent dans près de 20 % des cas, associe des urines foncées par élimination de bilirubine conjuguée, et des selles décolorées.

L'hépatite C aiguë apparaît dans un délai d'un à six mois. Le virus se développe rapidement. Son ARN peut être mis en évidence dans le sérum par PCR dès la deuxième semaine de la contamination. En réponse à l'infection, le système immunitaire produit des anticorps anti-VHC détectables par un test Elisa à partir de la troisième semaine de la contamination et une élévation des transaminases débute dès la quatrième semaine pour atteindre progressivement un pic supérieur à dix fois la normale.

La guérison est biologiquement constatée par une normalisation des transaminases à la dixième semaine et une baisse significative des anticorps anti-VHC. La guérison spontanée par disparition de l'ARN du VHC, après une hépatite aiguë, est observée dans seulement de 11 à 46% [17, 18].

La majorité des sujets infectés (50 à 80 %) évoluent vers la chronicité par incapacité de l'organisme à éliminer totalement le virus[11, 19]. Les facteurs associés à une élimination spontanée du virus sont les suivants : sexe féminin[20], sujet de race blanche, absence de coïnfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)[21], hépatite aiguë ictérique, faible pic de virémie et présence de certains allèles HLA[16].

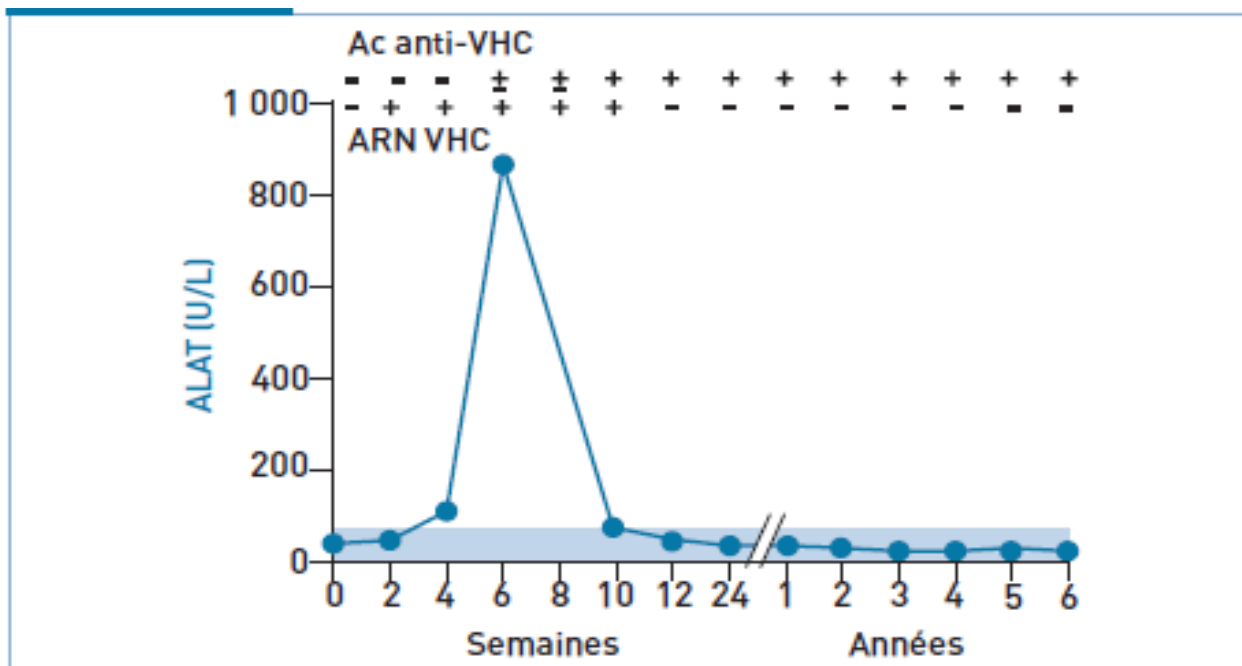


Figure7 : Hépatite C aiguë évoluant vers la guérison[22]

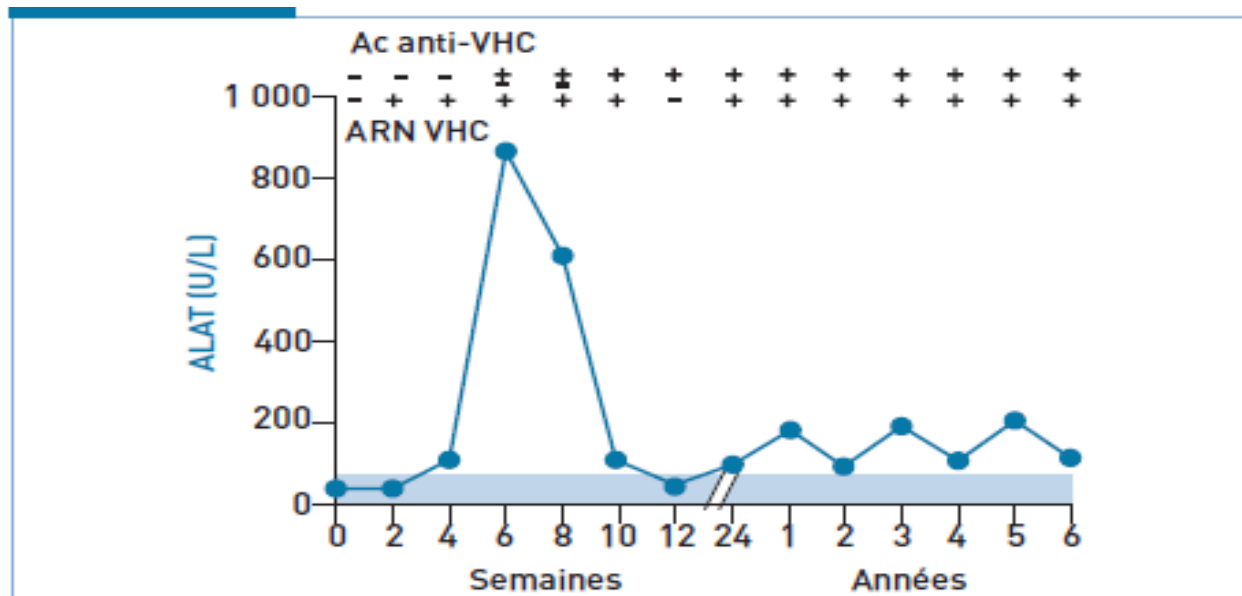


Figure8 : Hépatite C aiguë évoluant vers la chronicité[22]

b. Infection chronique

On peut distinguer trois Tableaux d'hépatite C chronique :

b.1 Hépatite chronique à transaminases normales :

Parmi les malades ayant des anticorps anti-VHC positifs, certains malgré la présence d'une multiplication virale (ARN viral détectable par PCR dans le sérum), ont une activité des ALAT normale, définie par une activité sérique des ALAT normale sur 3 prélèvements distincts effectués sur une période de 6 mois. La prévalence de ces malades varie de 7,5 à 53% [23, 24]. Les mécanismes responsables du VHC à activité sérique des ALAT normale, seraient essentiellement liés à une faible réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection virale. Les lésions histologiques sont le plus souvent modérées, significativement moins importantes que chez les malades avec activité élevée des ALAT [23, 24]. Ces patients n'ont habituellement aucun symptôme, mais environ 90 % d'entre eux ont des lésions minimes d'hépatite chronique à la biopsie hépatique [25].

b.2 Hépatite chronique minime

Existe chez 50 % des patients atteints d'hépatite C chronique. Ils présentent des transaminases (ALAT, ASAT) très modérément élevées, parfois fluctuantes et qui peuvent transitoirement redevenir normales. L'hépatite chronique minime est asymptomatique (au moins sur le plan hépatique) et a une définition histologique caractérisée par un infiltrat inflammatoire exclusivement situé dans l'espace porte sans envahissement de la lame bordante et sans fibrose[16, 26].

b.3 Hépatite chronique modérée ou sévère

Apparaît chez 25 % des patients atteints d'hépatite C chronique. L'hépatite C chronique modérée ou sévère est la plupart du temps asymptomatique, bien qu'il puisse exister une asthénie ou certaines manifestations extra-hépatiques. Le bilan hépatique met en évidence une élévation de l'activité sérique des ALAT. La biopsie hépatique montre des lésions plus marquées d'activité et une fibrose plus ou moins importante Cette forme d'hépatite C chronique est fréquente et progresse rapidement chez les patients âgés, de sexe masculin et chez ceux ayant un cofacteur tel que l'alcool ou un déficit immunitaire[26, 27].

c. Complications : cirrhose et carcinome

La cirrhose correspond au stade ultime des maladies chroniques du foie, dont l'origine peut être virale, alcoolique, médicamenteuse, génétique ou métabolique. La maladie est insidieuse et reste longtemps asymptomatique. La vitesse d'évolution de la maladie et la survenue de complications sont imprévisibles. La cirrhose est souvent diagnostiquée au stade des complications telles que le carcinome hépatocellulaire ou les hémorragies digestives. Le diagnostic de la cirrhose repose sur des signes cliniques évocateurs tels qu'un foie dur à la palpation, des angiomes stellaires, une splénomégalie, la présence d'une ascite ou d'un ictère, auxquels s'ajoutent des anomalies visibles en imagerie (foie à contour bosselé, dysmorphie du foie, signes d'hypertension portale) ainsi que des anomalies biologiques (thrombopénie, diminution du taux de prothrombine) [28].

La cirrhose due à l'hépatite C chronique est la première cause du carcinome hépatocellulaire en Europe et la deuxième en France. Ce carcinome a une mortalité très élevée, avoisinant 95% à 5 ans [29]. En l'absence de certitude diagnostique, la biopsie hépatique reste l'examen essentiel pour poser le diagnostic de cirrhose et évaluer la sévérité de la fibrose et de l'inflammation[30].

d. Manifestations extra-hépatiques

Environ 1 à 2% des individus infectés par le VHC développeront des manifestations extra-hépatiques. Ces manifestations peuvent impliquer plusieurs systèmes et organes, y compris rénal (glomérulonéphrite membranoproliférative), dermatologique (porphyrie cutanée, le lichen plan et le vitiligo), hématologique et rhumatologique. La manifestation extra-hépatique la plus fréquente est la cryoglobulinémie mixte.

Seulement 25 à 30% des patients infectés par le VHC avec cryoglobulinémie mixte développent des symptômes cliniques à type de fatigue, d'éruptions cutanées, de purpura, des arthralgies, de phénomène de Raynaud, de vascularite, de maladie rénale et de neuropathies périphériques

Certaines données suggèrent une association entre l'hépatite C chronique et le lymphome non-Hodgkinien et Hodgkinien, la thyroïdite auto-immune, le syndrome de Sjögren, et l'arthrite. Il est peu clair si ces maladies associées sont causées directement de l'infection VHC ou de la stimulation du système immunitaire sous-jacente causée par l'infection virale chronique [31].

6. Diagnostic et dépistage

a. Diagnostic sérologique

Le diagnostic indirect repose sur la détection des anticorps anti-VHC, témoins d'un contact avec le virus. Il s'effectue à l'aide de tests de dépistage Elisa (*enzyme linked immunosorbent assay*) de troisième génération dont la spécificité est de l'ordre de 99% utilisant des protéines recombinantes pour détecter les anti-VHC de type IgG circulants spécifiques.

La recherche simultanée des anticorps IgG et de l'antigène de core1 par un réactif combiné, améliore la sensibilité des tests Elisa de quatrième génération, hormis lors du diagnostic de primo-infection. La présence des anti-VHC chez un individu témoigne seulement que ce dernier a été infecté par le virus.

Une sérologie positive invite à la réalisation d'un contrôle sur un second prélèvement par une technique différente de la première. En cas de sérologie négative mais avec une suspicion d'hépatite C aiguë, la recherche de l'ARN du VHC devra être réalisée. Un test Elisa sera également effectué à posteriori pour confirmer une séroconversion.[32]

b. Diagnostic virologique

➤ Indication de recherche

- Après la découverte d'une sérologie VHC positive ;
- Suspicion d'une hépatite C aiguë avec une sérologie négative ;
- Suspicion d'une hépatite C chronique sans anticorps détectables chez les hémodialysés ou immunodéprimés.

➤ **Interprétation :**

- La présence de l'ARN du VHC signe l'existence d'une réplication virale.
- L'absence de l'ARN du VHC avec une sérologie VHC positive peut évoquer une interférence au niveau des tests sérologiques ou une infection ancienne guérie.

Quantification de l'ARN viral (demandée dans le bilan pré-thérapeutique et en suivi thérapeutique) Les techniques de quantification de l'ARN viral ou charge virale permettent d'évaluer le degré de réplication du VHC chez le patient et l'efficacité thérapeutique par obtention d'une diminution et d'une négativation rapide de cette charge virale sous traitement[32, 33]

Les techniques moléculaires pour la détection et la quantification du génome du VHC reposent sur des méthodes d'amplification en temps réel (PCR temps réel). Elles sont à la fois sensibles (seuil de détection 12 à 15 UI/ml selon les trousse) et présentent une zone de quantification linéaire très étendue d'au moins 8 log₁₀ (de 12 ou 43 UI/ml à 100 millions UI/ml). Ces techniques se déroulent dans un système clos et protègent donc contre le risque d'une contamination éventuelle (résultat faussement positif). L'automatisation des étapes d'extraction, d'amplification et de révélation conduit à une meilleure reproductibilité des résultats.

Le génotypage du VHC: La détermination du génotype fait appel à une amplification de régions cibles du génome viral (région 5' non codante, région NS5B). Enfin, si le génotype ne semble pas conditionner la sévérité de la maladie hépatique, il conditionne la bonne réponse au traitement.[33]

c. Diagnostic morphologique

-ECHOGRAPHIE ABDOMINALE : L'échographie abdominale est fréquemment utilisée lors de suivi d'hépatopathie chronique, notamment pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire. A un stade avancé de fibrose, les anomalies telles qu'un élargissement du tronc porte, un ralentissement du flux portal, une surface du foie irrégulière et une splénomégalie sont très évocateurs de cirrhose. La performance diagnostique de l'échographie pour un stade intermédiaire de fibrose est par contre insuffisante[34].

-LA TOMODENSITOMETRIE : n'est effectuée qu'en cas de suspicion de carcinome hépatocellulaire.

-PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE (PBH)

Le diagnostic de fibrose repose classiquement sur l'examen anatomopathologique d'un fragment de foie recueilli par une ponction-biopsie hépatique. Ce prélèvement ne représente que 1/50 000 de la masse totale du foie, et considérant la distribution hétérogène de la fibrose dans le foie, il ne donne qu'un reflet partiel de la fibrose hépatique. La morbidité et la mortalité de la ponction-biopsie hépatique sont selon les séries de 0,3 à 0,6 % et 0 à 0,05 %, respectivement[35].

-LE FIBROSCAN: c'est une élastographie impulsionnelle ultrasonore qui permet de quantifier de façon instantanée et non invasive le degré de fibrose du foie. Pour cela, on peut engendrer une petite vibration à la surface de la peau à l'aide d'une sonde échographique modifiée, puis mesurer la vitesse de déplacement de cette vibration. Plus la vibration se déplace vite, plus le foie est dur et plus la fibrose est importante.

-ELASTOMÉTRIE PAR IRM : En raison des limites de l'imagerie morphologique dans la détection de la fibrose hépatique, des méthodes d'IRM fonctionnelles ont été récemment proposées.

-ELASTOGRAPHIE PAR IRM : Par rapport à l'élastométrie (fibroscan), discutée précédemment, l'élastographie par IRM explore un volume plus important du foie et n'est pas limitée par la présence d'ascite ou l'épaisseur de la paroi abdominale. Bien qu'encore peu étudiée, l'élastographie par IRM évalue la fibrose hépatique avec une sensibilité, une spécificité et une reproductibilité supérieures à celles rapportées par le fibroscan[36]. L'accessibilité d'un tel examen est encore limitée par son coût. La place exacte de l'élastographie par IRM devra être déterminée dans des études futures.

d. Les tests rapides de dépistage

Récemment la HAS a émis des recommandations sur la place des tests rapides d'orientation diagnostiques (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Ces tests utilisent des matrices biologiques telles que le sang total capillaire prélevé au bout du doigt ou le liquide cravicaire (prélevé entre le sillon des gencives et les dents). Le résultat est alors obtenu en moins de 30 minutes. les performances des TROD VHC commercialisés, bien que jugées satisfaisantes sur les matrices biologiques d'intérêts (sang total capillaire et liquide cravicaire), nécessitent en cas de positivité une confirmation systématique par une méthode immuno-enzymatique sur prélèvement veineux, qui reste la méthode de référence [37].

Ainsi, les TROD présentent de nombreux avantages : utilisation simple, rapidité du résultat, acceptabilité, absence de prélèvement veineux initial, utilisation dans un cadre délocalisé. Ils permettant alors de proposer le dépistage, dans un cadre médicalisé ou non médicalisé, à certains individus que les structures habituelles de dépistage n'arrivent pas actuellement à toucher.

7. Prise en charge et stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement de l'hépatite C est la guérison. Elle est signée par la présence d'une réponse virologique soutenue [RVS24], classiquement définie par une recherche de l'ARN du VHC par PCR dont le résultat est négatif 24 semaines après l'arrêt du traitement. Les traitements actuels pour l'hépatite C permettent de guérir sur un plan virologique plus de 90 % des patients [38]. Le choix du traitement se fait notamment sur le génotype du VHC et sur l'état de cirrhose.

La mise sur le marché des nouveaux antiviraux d'action directe (AAD) a profondément modifié la stratégie de traitement des malades infectés par le VHC. En raison du coût élevé des traitements, il existe actuellement une priorisation de l'accès au traitement pour des populations bien définies:

patients ayant une atteinte hépatique sévère (fibrose hépatique stade F3 ou F4), manifestations extra-hépatiques et coïnfection par le VIH. Il était également suggéré de traiter les patients au stade de fibrose hépatique F2 dans des délais courts.

Plus récemment, le Collège de la HAS en novembre 2016 recommande notamment de proposer le traitement à l'ensemble des patients infectés par le VHC, y compris les porteurs asymptomatiques ayant un stade de fibrose F0 ou F1.

Les molécules antivirales actuellement disponibles ciblent différents domaines du virus indispensables à la réplication virale :

- ❖ **Les antiprotéases** [simeprevir, paritaprévir] ciblent le domaine NS3. Leur efficacité est limitée aux génotypes 1 et 4.
- ❖ **Les inhibiteurs de NS5A** (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir) inhibent le complexe NS5A qui est indispensable à la fonction de la polymérase. Leur efficacité sur les différents génotypes est variable selon les molécules. Alors que le daclatasvir est pangénotypique, l'efficacité du ledipasvir est limitée aux génotypes 1, 4, 5 et 6.
- ❖ **Les inhibiteurs de NS5B** inhibent la polymérase virale. Ils peuvent être nucléosidiques (sofosbuvir) ou non nucléosidiques (dasabuvir). Le sofosbuvir est pangénotypique et a une barrière très élevée contre la résistance.

Le principe du traitement de l'hépatite C repose sur une combinaison d'au moins deux molécules, pour une durée de 12 à 24 semaines, avec ou sans ribavirine selon les schémas thérapeutiques et les profils des patients (Figure 9). La seule exception (pour l'instant) est le génotype 2, pour lequel la combinaison sofosbuvir + ribavirine peut être utilisée. Pour les autres génotypes, le sofosbuvir, doit être combiné à un inhibiteur de NS5A (daclatasvir ou ledipasvir) ou à un inhibiteur de protéase (simeprevir). Lorsque l'inhibiteur de NS5A est le dasabuvir dont la barrière contre la résistance est moins élevée, il faut alors associer au moins deux molécules (paritaprévir boosté par le ritonavir et ombitasvir) pour pallier le risque de mutations de résistance[39, 40].

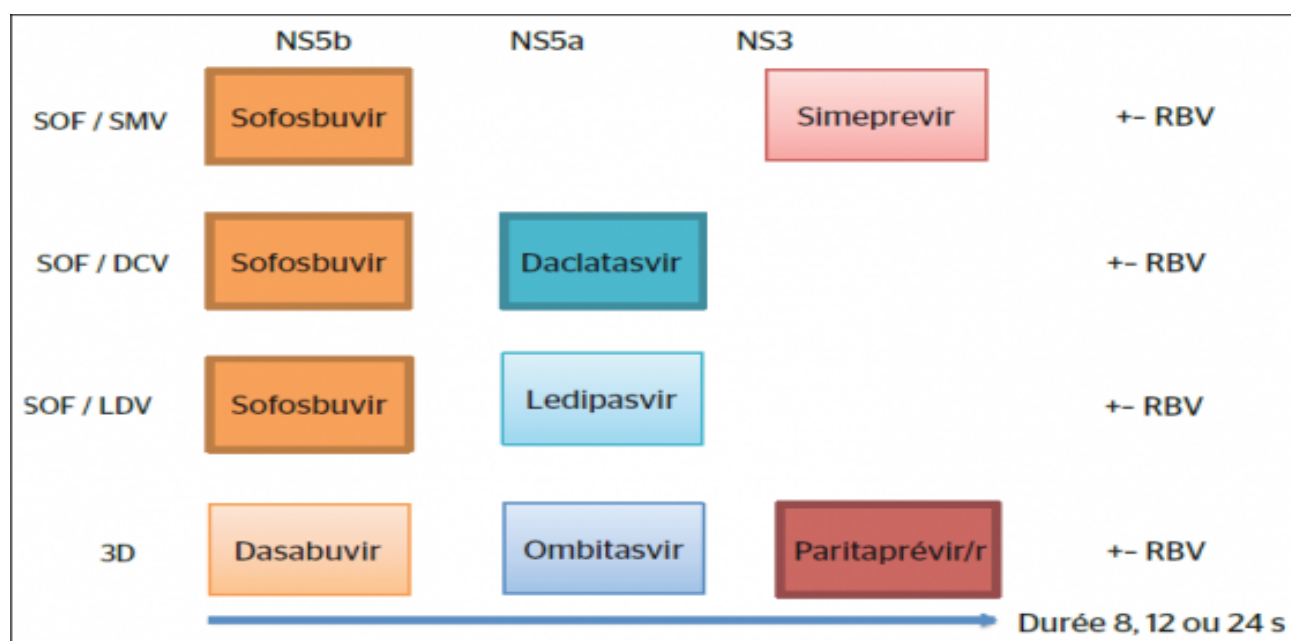


Figure 9 : Combinaisons thérapeutiques disponibles en 2016[39]

	Médicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg		1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg		1 comprimé par jour
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30 et 60 mg		1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg		1 comprimé par jour
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés à 250 mg		1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir(Viekirax®)	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg /ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5mg		2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 50 mg		1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg		1 comprimé par jour
Glecaprevir + Pibrentasvir	Comprimés avec Glecaprevir 100 mg et Pibrentasvir 40 mg		3 comprimés une fois par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg et Voxilaprevir 100mg		1 comprimé par jour

Tableau 3 : Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C[40].

II. LA FIBROSE HÉPATIQUE

La fibrose est une lésion élémentaire commune à toutes les maladies chroniques du foie. Jusqu'à un stade avancé, la fibrose est asymptomatique et ne sera donc diagnostiquée que si elle est expressément recherchée. Son histoire naturelle est la progression lente jusqu'à la cirrhose où vont apparaître les complications qui rendront la maladie symptomatique : insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale ou carcinome hépatocellulaire(CHC).

A. Physiopathologie De La Fibrose Hepatique

1. Composition et localisation de la fibrose

La matrice extracellulaire (MEC) est un réseau moléculaire très organisé, composé de collagènes, de glycosaminoglycanes, de protéoglycanes et de glycoprotéines, qui permet l'intégrité fonctionnelle et structurale du parenchyme hépatique. Dans le foie sain, la MEC représente moins de 3% de la superficie d'une section de foie et elle est principalement localisée dans les espaces portes, autour des veines centrolobulaires et, en très faible quantité, dans les espaces périsinusoïdaux. La fibrose résulte de modifications, surtout quantitatives, mais aussi qualitatives de la MEC. La distribution initiale des dépôts fibreux dépend de l'étiologie de la maladie.

Au cours des hépatites virales chroniques, une hépatite d'interface et des ponts de nécrose apparaissent, la fibrose se localise initialement dans les espaces portes avant de former des septa entre les espaces portes et les veines centrolobulaires.

Dans les maladies biliaires, la réaction ductulaire est associée à un dépôt de fibrose périportal qui s'étend pour former des ponts fibreux entre les espaces portes. Dans la maladie alcoolique ou la NASH, la fibrose est initialement périsinusoïdale et se développe autour des hépatocytes.

Néanmoins, dans toutes les maladies du foie, la progression de la fibrose se fait à partir des espaces portes vers des ponts fibreux qui, in fine, délimitent les nodules de régénération caractéristiques de la cirrhose.

2. Cellules fibrogéniques

Quelle que soit l'étiologie, la fibrose hépatique est produite par une population hétérogène de myofibroblastes, caractérisés par l'expression d'une protéine particulière du cytosquelette, l'actine alpha de type musculaire lisse (α SMA). Les myofibroblastes sont des cellules prolifératives et contractiles qui contribuent activement à la progression des maladies chroniques du foie par la synthèse accrue de MEC et celle de nombreux médiateurs moléculaires. Ces cellules peuvent avoir différentes origines, puisqu'elles peuvent dériver de l'activation de différents précurseurs cellulaires :

a. Cellules fibrogéniques d'origine intrahépatique

➤ Les cellules étoilées du foie (CEF)

Ces cellules mésenchymateuses représentent environ 5 % des cellules hépatiques et sont localisées dans l'espace de Disse entre les cellules endothéliales sinusoïdales et les hépatocytes. Elles jouent un rôle prépondérant et restent aujourd'hui les cellules fibrogéniques les mieux caractérisées[41, 42].

Dans le foie sain, les CEF sont à l'état quiescent et assurent un rôle dans le stockage de la vitamine A, présente sous forme de gouttelettes lipidiques dans leur cytoplasme. Ces cellules présentent une morphologie caractéristique : elles ont de longs prolongements cytoplasmiques, en contact avec les cellules environnantes. Ce contact étroit avec les cellules endothéliales sinusoïdales, ainsi que leur sécrétion d'endothéline et de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), a conduit à considérer ces cellules comme les péricytes du foie, régulant notamment le débit sanguin et l'angiogenèse[43].

➤ Les fibroblastes portaux ont été impliqués dans la fibrose hépatique et différents arguments plaident en faveur d'un rôle important de ces cellules [44, 45]. Tout comme les CEF, en cas de pathologie chronique du foie, les fibroblastes portaux sont capables de s'activer en myofibroblastes. La localisation de ces cellules dans l'espace porte en fait des candidats particulièrement pertinents pour le développement des fibroses biliaires. Dans le cas de la cirrhose biliaire primitive, on observe ainsi une co-localisation de l'expression de

collagène 1 avec les fibroblastes portaux [46]. Par ailleurs, ces cellules sécrètent de nombreux facteurs contribuant à la fibrose (facteurs de croissance, cytokines)[47].

L'acquisition du phénotype myofibroblastique fait intervenir le TGF β et des signaux mécaniques transmis par les intégrines, liés aux modifications de la tension de la matrice extracellulaire[48].

b. Cellules fibrogéniques d'origine extra-hépatique :

Des études expérimentales et chez l'homme ont clairement montré que des cellules souches médullaires mésenchymateuses contribuent significativement à la population de myofibroblastes hépatiques associés aux travées de fibrose. Ces travaux ont également montré que ces myofibroblastes d'origine médullaire jouent un rôle fonctionnel important dans la progression de la fibrose. La proportion de cellules d'origine médullaire pourrait augmenter au cours du temps [49].

3. Mécanismes d'activation des cellules fibrogéniques

Bien que la plupart des facteurs étiologiques de la fibrose agissent par des mécanismes différents, les lésions initiales des hépatocytes ou des cellules épithéliales biliaires restent le dénominateur commun de toutes ces pathologies conduisant à l'activation des cellules fibrogéniques.

Les hépatocytes sont les cellules cibles des virus des hépatites B et C, et ce sont certainement ces lésions hépatocytaires qui sont à l'origine de l'activation des cellules fibrogéniques. Les mécanismes de cette activation restent peu connus, car il n'existe pas de modèles animaux d'infection virale persistante. Néanmoins, des travaux récents ont montré que VHC entraînait un stress oxydatif [50]. De plus, il semble que plusieurs protéines virales du VHC soient capables de stimuler directement les CEF en culture [51].

Le développement d'un stress oxydatif est fortement associé à la fibrose alcoolique. Le métabolisme de l'éthanol dans les hépatocytes conduit à la production d'acétaldéhyde et de radicaux libres oxygénés qui activeront les cellules fibrogéniques indirectement, via la stimulation des cellules de Kupffer et la libération de cytokines pro-inflammatoires et profibrogéniques par ces cellules, mais également de manière directe, en agissant sur

l'expression de gènes critiques (collagène 1, MCP1 [Monocyte Chemotactic Protein 1], etc.). Par ailleurs, la consommation chronique d'alcool s'accompagne d'une altération des jonctions serrées assurant l'intégrité de la barrière intestinale. Il en résulte une translocation bactérienne accrue. [52]

De plus, la cirrhose et l'hypertension portale peuvent s'accompagner d'une pullulation bactérienne, d'une dysmotilité intestinale et d'une réponse intestinale mucosale altérée. Beaucoup d'études s'intéressant au microbiote des malades alcooliques ont démontré qu'il existait des différences quantitatives et qualitatives au niveau de la flore intestinale par rapport aux sujets sains. Les personnes alcooliques peuvent présenter une dysbiose caractérisée par une réduction de *Bacteroidetes* et par une augmentation de *Proteobacteria*[53]. Les *Proteobacteria* sont des bactéries Gram négatif exprimant le lipopolysaccharide (LPS) au niveau de leurs parois. Le LPS arrive au foie par la veine porte et se lie au Toll-like receptor 4 (TLR4) des cellules de Kupffer, induisant une activation en cascade de nombreux médiateurs pro-inflammatoires [54]. Différentes données indiquent que l'excès d'endotoxines induit par la dysbiose semble jouer un rôle important dans le développement des lésions inflammatoires et de la fibrose, ainsi que dans la carcinogénèse.[52]

Différentes données suggèrent que l'utilisation d'antibiotiques et de probiotiques (des microorganismes non pathogènes) pourrait prévenir le développement de la fibrose hépatique en modifiant la composition du microbiote intestinal et en réduisant l'endotoxémie.[52, 55-57].

Bien que les cellules immunitaires, y compris les cellules de Kupffer expriment TLR4, les CEF sont les cellules primaires de la fibrose hépatique à médiation par TLR4[58]. Les CEF stimulés par TLR4 produisent une variété de chimiokines (par exemple CCL2, CCL3, CXCL2, CXCL10) et exprime des molécules d'adhésion (par exemple E-sélectine, VCAM-1, ICAM-1) qui favorisent l'infiltration cellulaire inflammatoire dans le foie.

De plus, la production de fibronectine médiée par TLR4 dans les CEF stimule l'angiogénèse, favorisant la fibrose hépatique et l'hypertension portale [59].

La signalisation TLR4 régule également l'activation des CEF et la fibrose hépatique en inhibant l'expression du MIR-29 [60]. D'une façon importante, les SNP TLR4 sont associés avec les degrés de fibrose hépatique chez les patients VHC, démontrant le rôle cliniquement pertinent de TLR4 dans la fibrose hépatique humaine[61]. Récemment, le polymorphisme du gène TLR4 a été identifié comme un bon prédicteur pronostique du développement de la cirrhose chez les patients infectés par le VHC [62]. En outre, il a été montré que les SNP4 TLR4, sont associés à une protection contre la fibrose hépatique, possiblement par des changements conformationnels de la protéine, affectant ainsi son interaction avec d'autres protéines.

Dans le cas de la NASH, les mécanismes sont moins bien connus, mais un modèle en 2 temps est généralement proposé, avec, dans un premier temps, le développement de la stéatose, lié à un régime riche en graisse. L'accumulation d'acides gras libres aboutit, dans un second temps, à la formation de radicaux libres oxygénés, à l'origine d'un stress oxydatif, et à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. [44]

Les maladies cholestatiques sont caractérisées par une réaction ductulaire, c'est-à-dire une prolifération accrue des cellules épithéliales biliaires. Ces dernières synthétisent de nombreux facteurs de croissance et cytokines qui agissent sur l'activation des fibroblastes portaux, leur prolifération et leur migration [63]. Si le rôle des acides biliaires semble plutôt indirect via l'atteinte des hépatocytes, ils seraient toutefois capables d'induire directement la prolifération des CEF activées [64].

➤ Médiateurs moléculaires

Comme dans la plupart des autres tissus, le TGF- β 1 (Transforming Growth Factor β 1) est la molécule fibrogénique majeure dans le foie. Ce facteur est synthétisé principalement par les cellules de Kupffer et les myofibroblastes eux-mêmes. Il stimule l'activation des CEF et la synthèse des protéines de la MEC. Les stratégies visant à inhiber le TGF- β 1 ou à moduler ses voies de signalisation diminuent la fibrose dans des modèles animaux.

Le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) est un puissant mitogène pour les myofibroblastes. L'isoforme la plus impliquée est le PDGF-BB. Son expression augmente lors de l'activation des CEF et elle est corrélée au degré de fibrose.

Parmi les autres cytokines dont le rôle clé dans la fibrose est clairement démontré par les études *in vitro* et *in vivo*, citons MCP1, la leptine et l'angiotensine II qui sont profibrosantes, tandis que l'IL10, l'IFN γ ou encore l'adiponectine ont un effet antifibrosant. Le rôle critique de certaines de ces molécules en fait des cibles de choix pour le développement de nouveaux traitements antifibrosants.

Des études récentes ont démontré l'importance de l'IL-17, de l'IL-22 et IL-33 dans la fibrose hépatique (Figure 10). L'IL-17 est principalement produite à partir de cellules Th17 et régulée à la hausse dans les hépatites B et C, l'hépatite alcoolique et l'hépatite auto-immune [65].

IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire et profibrogène qui active NF-KB et STAT3 dans des cellules de Kupffer et des CEF. Les CEF stimulées par l'IL-17 augmentent les niveaux de collagène $\alpha 1$ (I), de l' α -actine musculaire lisse (α SMA) et du TGF- β , favorisant la fibrose du foie [66]. L'effet anti-fibrotique du récepteur de l'endocannabinoïde CB2 est médiée par l'inhibition de production de l'IL-17 [67].

B. Pronostic De La Fibrose

1. La progression de la fibrose

La fibrose hépatique progresse rapidement vers la cirrhose dans plusieurs contextes cliniques, y compris des épisodes répétés d'hépatite alcoolique aiguë sévère, d'hépatite subfulminante et de cholestase fibrosante chez des patients ayant une réinfection par le VHC après une transplantation hépatique [68].

L'histoire naturelle de la fibrose hépatique est influencée par des facteurs génétiques et environnementaux (Tableau 4). Des études épidémiologiques ont identifié des polymorphismes dans un certain nombre de gènes candidats pouvant influencer la progression de la fibrose hépatique chez l'homme [69]. Ces facteurs génétiques peuvent expliquer le large spectre de réponses au même agent étiologique trouvé chez les patients atteints de maladies hépatiques chroniques. Cependant, certaines études ont donné des résultats contradictoires en raison de la mauvaise conception de l'étude, et d'autres recherches sont nécessaires pour clarifier le rôle réel des variants génétiques dans la fibrose hépatique [70].

Type of liver disease	Candidate genes	Candidate genes (full name)	Nongenetic factors
Chronic HCV infection	<i>HFE</i> <i>Angiotensinogen</i> <i>TGF-β1</i> <i>TNF-α</i> <i>ApoE</i> <i>MEH</i> <i>MCP-1</i> <i>MCP-2</i> <i>Factor V</i>	Hereditary hemochromatosis gene Angiotensinogen Transforming growth factor β1 Tumor necrosis factor α Apolipoprotein E Microsomal epoxide hydroxylase Monocyte chemotactic protein type 1 Monocyte chemotactic protein type 2 Factor V (Leiden)	Alcohol intake Coinfection HIV and/or hepatitis B virus Age at time of acute infection Liver transplantation Diabetes mellitus No response to therapy
Alcohol-induced	<i>IL-10</i> <i>IL-1β</i> <i>ADH</i> <i>ALDH</i> <i>CYP2E1</i> <i>TNF-α</i> <i>CTLA-4</i> <i>TAP2</i> <i>MnSOD</i> <i>HFE</i> <i>Angiotensinogen</i> <i>TGF-β1</i>	Interleukin 10 Interleukin 1β Alcohol dehydrogenase Aldehyde dehydrogenase cytochrome P450, family 2, subfamily e, polypeptide 1 Tumor necrosis factor α Cytotoxic T lymphocyte antigen type 4 Transporter-associated antigen-processing type 2 Manganese superoxide dismutase Hereditary hemochromatosis gene Angiotensinogen Transforming growth factor β1	Alcohol intake Episodes of alcoholic hepatitis
NASH	<i>IL-1β</i> <i>TNF-α</i> <i>ApoE</i> <i>HLA-II</i>	Interleukin 1β Tumor necrosis factor α Apolipoprotein E Human leukocyte antigen type II haplotypes	Age Severity of obesity Diabetes mellitus Hypertriglyceridemia
PBC			
Autoimmune hepatitis			Type II autoimmune hepatitis No response to therapy

Tableau 4 : Facteurs génétiques et non génétiques associés à la progression de la fibrose dans différents types de maladies hépatiques chroniques[70]

2. La Réversibilité de la fibrose

Depuis longtemps on pense que la fibrose est irréversible. Cependant, de nombreux chercheurs ont également prédit la réversibilité de la fibrose, car la fibrose peut régresser lorsque les conditions causales, y compris l'alcool, les virus de l'hépatite, les produits chimiques, obstruction biliaires, et l'obésité sont enlevés à la fois chez les patients et dans les modèles de rongeurs. Il a été rapporté que les CEF activés subissent l'apoptose pendant la résolution de la fibrose (Figure 10) [71]. D'autre part, dans l'expérience de culture, CEF activés peuvent revenir à une condition de repos si le peroxisome proliferator-activated receptor (PPARγ) est surexprimé ou si les cellules sont traitées avec un PPARγ ligand [72].

Récemment, deux études indépendantes utilisant le suivi du destin cellulaire a démontré qu'environ 40-50% des CEF sont revenues à un état quiescent in vivo [73, 74]. Ces CEF «précédemment activés» ou inactivés étaient plus sensibles à des seconds stimuli fibrogènes que les CEF «jamais activés» ou quiescents [73, 74]. Cependant, il n'est toujours pas clair si tous les CEF activés peut s'inactiver ou si il y a des CEF entièrement activés ont atteint un "point de non-retour" et ne peuvent pas revenir en arrière.

Alors que les macrophages du foie sont nécessaires pour le développement la fibrose hépatique, la lignée monocyte-macrophage contribue également à la résolution de la fibrose hépatique en produisant une matrice ; les métalloprotéases (MMP) qui dégradent la MEC.

Quand l'inflammation du foie cesse, les monocytes exprimant le Ly6C inflammatoire dérivé de la moelle osseuse se différencient en macrophages restaurateurs avec une faible expression de Ly6C qui produit MMP9 et MMP12, induisant une régression de la fibrose hépatique [75].

L'angiogenèse joue également un rôle clé dans la résolution de la fibrose hépatique. L'inhibition du VEGF inhibe la fibrose [76].

Les macrophages du foie contribuent à la résolution de la fibrose via la production de CXCL9 et MMP-13 [44]. En conséquence, la surexpression de CXCL9 et VEGF accélèrent la fibrose résolution [76].

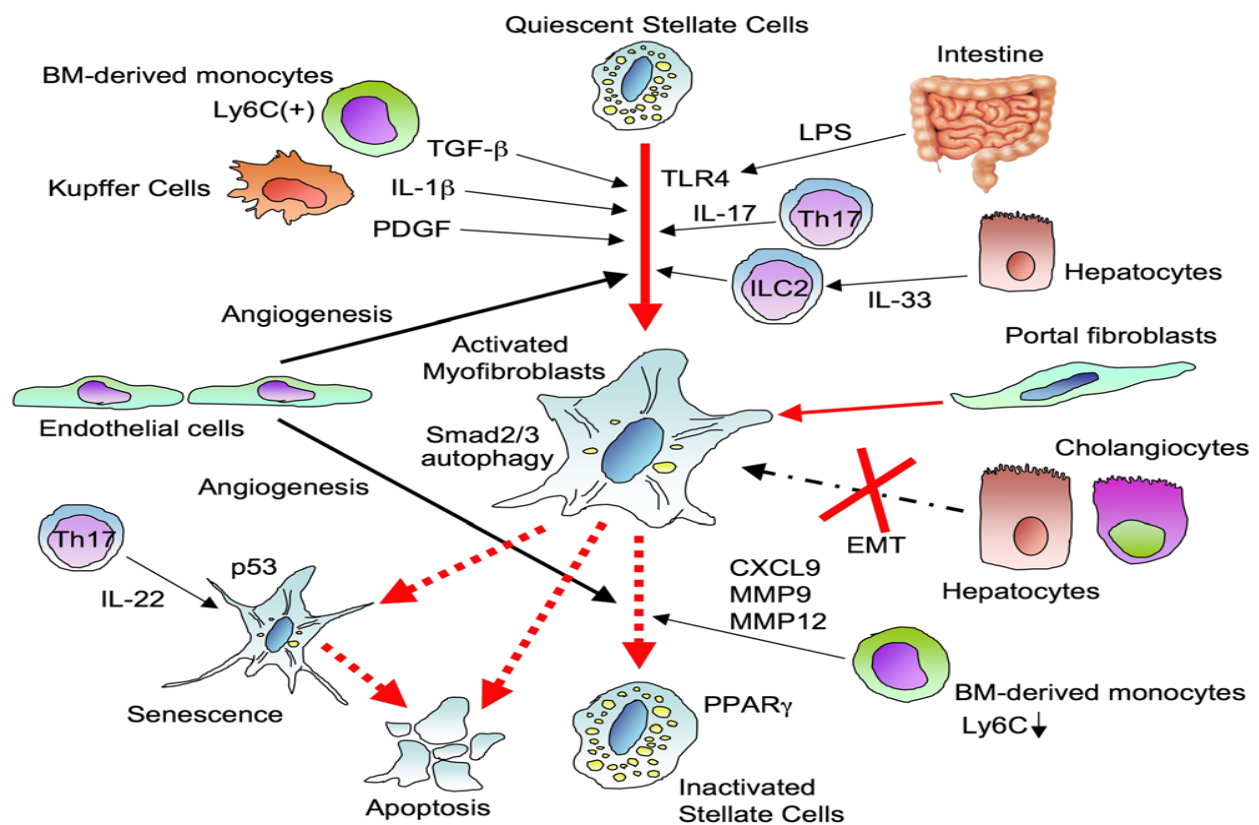


Figure 10: Activation et régression des cellules stellaires hépatiques. [77]

Les CEF quiescentes stockent des gouttelettes lipidique contenant de la vitamine. lorsque ces cellules sont activées ils perdent ces gouttelettes.

Des Lésion hépatique épithéliale tels que la mort des hépatocytes et des cellules épithéliales biliaires, induit l'activation des CEF directement ou par l'intermédiaire des cytokines libérées par les cellules immunitaires incluant les cellules de Kupffer, les monocytes dérivés de la moelle osseuse, les cellules Th17, et des cellules lymphoïdes innées (ILC). Les TGF-β, PDGF, IL-1β, IL-17 et LPS favorise l'activation de CEF.

L'IL-33 favorise l'activation des CEF par ILC2. L'autophagie dans les CEF est associée à l'activation du CEF. Le pool de myofibroblast activée est principalement constitués de CEF activées, mais les lésions biliaires induisent une différenciation des fibroblastes portal aux myofibroblastes activés. Après l'élimination de l'agent causale de la lésion, il commence la régression, et les CEF activées induisent l'apoptose ou retournent dans un état de quiescent L'expression du récepteur activé par le PPARγ dans les CEF est associée à l'inversion des CEF. Certains CEF activés devenir sénescence, entraînant la perte de la propriété profibrogénique dans laquelle p53 joue un rôle. De plus, l'angiogénèse contribue au développement et à la régression de la fibrose.

C. Les Complications : Cirrhose Hépatique

1. Définition

La cirrhose hépatique est une affection chronique qui est définie par la présence d'une fibrose hépatique réduisant le nombre d'hépatocytes et altérant l'architecture normale du foie, et par une nécrose progressive altérant les fonctions métaboliques et excrétoires du foie. Elle est aussi caractérisée par des changements nodulaires, une hypertension portale, des varices hémorragiques et une encéphalopathie hépatique.

2. Aspects cliniques

Cliniquement, L'évolution de la cirrhose peut être divisée en deux périodes : cirrhose non compliquée (ou compensée) et cirrhose compliquée (ou décompensée)

a. Cirrhose non compliquée (ou compensée)

La cirrhose peut se développer de manière latente sans manifestations fonctionnelles ni complications. Pendant cette période qui dure de plusieurs mois à plusieurs années, les patients sont généralement peu symptomatiques ou asymptomatiques. Cependant, certaines anomalies faisant fortement suspecter une cirrhose peuvent être retrouvées[78]:

- ❖ une hépatomégalie palpable dans la région épigastrique (foie ferme à bord inférieur tranchant).
- ❖ des signes d'insuffisance hépatocellulaire : angiomes stellaires, télangiectasies faciales, érythrose palmaire, ongles blancs ;
- ❖ des signes d'hypertension portale : circulation veineuse collatérale, splénomégalie ;
- ❖ des signes endocriniens : insuffisance gonadique, intolérance au glucose ou hypoglycémie.

b. Cirrhose compliquée (ou décompensée)

Lorsque les manifestations cliniques apparaissent, on parle de cirrhose compliquée (ou décompensée). Conséquences de la progression de la maladie, l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale sont responsables des principales complications : ascite réfractaire souvent associée à une insuffisance hépatique, hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, encéphalopathie, ictère[78].

- ❖ L'ascite : Complication la plus fréquente de la cirrhose alcoolique, témoin d'une maladie hépatique évolué, elle résulte d'une cascade d'évènements hémodynamiques secondaires à l'HTP et à l'insuffisance hépatique. Elle est le plus souvent associée à des œdèmes des membres inférieurs. Les deux complications sévères sont l'infection spontanée du liquide d'ascite, fréquente, et l'ascite réfractaire qui se définit par une ascite résistant au régime désodé et aux diurétiques. Elle est souvent associée à une insuffisance rénale fonctionnelle, le syndrome hépatorénal, manifestation ultime du syndrome de défaillance circulatoire du cirrhotique décompensée.
- ❖ L'hémorragie digestive: par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, principale cause de décès au cours de la cirrhose, elle est définie par la présence d'une hématomèse et/ou d'un méléna.
- ❖ L'encéphalopathie hépatique C'est une complication des malades atteints d'insuffisance hépatique grave. Elle est secondaire à des perturbations de différents systèmes de neurotransmission induites par des substances neurotoxiques d'origine digestive. On distingue trois stades selon la sévérité :
 - ✓ stade I : troubles du sommeil avec inversion du nyctémère, lenteur d'idéation, asterixis ou flapping tremor ;
 - ✓ stade II : confusion ;

- stade III : coma calme sans signe de Localisation.
- ❖ L'ictère cutanéomuqueux II est dû essentiellement à un défaut d'excrétion de la bilirubine par l'hépatocyte. Dans la majorité des cas, il est en rapport avec l'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire et se manifeste soit spontanément (de mauvais pronostic) soit au décours d'une autre complication.
- ❖ Le carcinome hépatocellulaire (CHC) en est une complication fréquente. La cirrhose constitue un état favorisant une néoplasie primitive du foie. Après 15 à 20 ans d'évolution, 20 à 30 % de cirrhoses développent un CHC.

III. ÉVALUATION DE LA FIBROSE HÉPATIQUE

A. Evaluation Invasive de la fibrose hépatique : la ponction biopsie Hépatique (Pbh).

1. Principe

La ponction biopsie hépatique (PBH) est un examen essentiel pour le diagnostic des maladies hépatiques. Elle consiste à prélever un fragment de foie afin de l'analyser au microscope. C'est un examen invasif avec un risque de complications notamment hémorragiques.

Le patient étant couché sur le dos, on réalise un repérage échographique du foie pour déterminer la zone de ponction. Après une désinfection cutanée, on pratique une anesthésie locale (Xylocaïne) de la paroi au niveau d'un espace intercostal inférieur droit. La ponction hépatique est pratiquée avec une aiguille permettant de prélever par aspiration un échantillon de foie. Plusieurs types de prélèvements sont actuellement regroupés sous le terme générique de ponction-biopsie hépatique[79, 80]:

- ❖ la ponction transpariétale (habituellement transthoracique) après repérage par palpation et/ou percussion: c'est la méthode classique, encore aujourd'hui l'une des plus utilisées en pratique clinique ;
- ❖ la ponction guidée par échographie (également transthoracique), après repérage du site le plus adapté par un examen échographique pratiqué avant la biopsie;
- ❖ la ponction guidée par imagerie en temps réel (échographie ou tomodensitométrie), avec une voie d'abord habituellement transthoracique mais parfois sous-costale : cette méthode peut être réservée aux biopsies ciblées sur des lésions focales ou être utilisée de manière systématique pour réduire le risque de complications immédiates ;

- ❖ la ponction-biopsie transjugulaire ou transveineuse: cette technique, utilisant une voie d'abord jugulaire ou fémorale et un repérage fluoroscopique, est réservée à des situations particulières (pour faire face à des contre-indications des autres techniques de ponction, comme en cas de risques hémorragiques importants ou en complément d'investigations hémodynamiques, comme en cas d'hypertension portale) et n'est pratiquée qu'en centre spécialisé.

Le plus souvent, le prélèvement peut être fixé en entier et immédiatement. Le formol tamponné est le fixateur le plus utilisé. La cryopréservation à visée diagnostique ne se justifie que dans de rares indications, pour des techniques de biologie moléculaire (évaluation d'un syndrome lymphoprolifératif, par exemple) ou de biochimie et d'enzymologie (investigation d'une hépatopathie métabolique, notamment en pédiatrie).[80]

2. Indications de la ponction biopsie hépatique

Les indications de la PBH sont évolutives (Tableaux 5 et 6). Les principaux intérêts de la PBH en fonction de l'étiologie de la maladie du foie figurent dans le Tableau 5. La PBH reste indiquée lorsque le bénéfice des renseignements escomptés dépasse les risques de l'examen, lorsqu'un diagnostic est nécessaire, lorsque l'établissement d'un pronostic ne peut être obtenu autrement que par l'examen anatomopathologique du foie, enfin lorsqu'une décision thérapeutique dépend des résultats anatomopathologiques. En revanche, la PBH n'est pas appropriée lorsque la décision thérapeutique ou l'établissement d'un diagnostic ne dépend pas des conclusions de l'examen histologique [79, 81].

À visée diagnostique	➤ association de plusieurs maladies parenchymateuses du foie ;
	➤ anomalies des tests hépatiques d'origine indéterminée* ;
	➤ fièvre de cause indéterminée ;
	➤ anomalies focales ou diffuses sur les examens d'imagerie.
À visée pronostique	➤ bilan d'une maladie parenchymateuse du foie connue.
À visée de recherche	➤ développement de traitements liés à un résultat de l'analyse histologique.

Tableau 5 : indications de la ponction biopsie hépatique[81]

*Après bilan complet, d'après[79].

Causes de la maladie du foie	Diagnostic	Évaluation de la fibrose	Pronostic	Prise en charge
Hépatite B	-	+++	+ (+)	+++
Hépatite C	-	+++ (marqueurs non invasifs de fibrose)	+ (+)	++++
Hémochromatose	+/-	+++	+ (+)	+
Maladie de Wilson	++	+++	+	-
Déficit en a-1 antitrypsine	+	++	Dépend de l'atteinte pulmonaire	+
Hépatite auto-immune	+++	+++	+	++++
En particulier séronégative				
Cirrhose biliaire primitive/syndrome de chevauchement	++	+++	+++	++
Cholangite sclérosante primitive	++	+/0	0	+
Maladie alcoolique du foie	+/-	++	++	+
Hépatite alcoolique aiguë severe	+++	NA	NA	+
Stéatose/stéatohépatite	+++	+++	+	+
Lésions infiltratives du foie	++++	NA	NA	+
Atteinte médicamenteuse	++	NA	NA	+
Suivi post-transplantation hépatique	++++	+++	+	+
NA: non applicable				

Tableau 6 :Utilité de la ponction biopsie hépatique en pratique clinique pour atteinte parenchymateuse diffuse[81]

3. Contre-indications absolues et relatives de la ponction biopsie hépatique

Les contre-indications absolues et relatives de la PBH dépendent de la voie d'abord préconisée. Les contre-indications absolues à une PBH par voie transpariétale ou transjugulaire sont résumées dans le Tableau 7 :

➤ Absence de coopération du patient :

L'absence de coopération du patient est une contre-indication absolue à la réalisation d'une PBH transpariétale. En effet, en cas de mouvements respiratoires incontrôlés du patient ou en cas d'agitation, l'aiguille à biopsie peut entraîner une déchirure de la capsule hépatique, un saignement ou un pneumothorax. Lorsque le patient n'est pas capable de maintenir l'apnée ou en l'absence de coopération prévisible, il faut à nouveau poser la question de la pertinence de l'indication de la PBH. Si l'indication est maintenue, il faut discuter la réalisation d'une PBH sous anesthésie générale et éventuellement par voie transveineuse.

➤ Troubles de l'hémostase, antécédent de saignement inexpliqué, maladie de l'hémostase :

Il est recommandé de ne pas réaliser de PBH par voie transpariétale lorsque le taux de prothrombine est inférieur à 50% , le taux de plaquettes inférieur à 50 ou 60 Giga/L, lorsqu'il existe un allongement du TCA supérieur à 1,5 fois le témoin, lorsque le temps de saignement est allongé. La nécessité de maintenir un traitement anticoagulant ou antiagrégant est également une contre-indication à la réalisation d'une PBH par voie transpariétale. De même, l'existence sur le trajet de ponction d'un hémangiome ou d'une tumeur vasculaire contre-indique une PBH sans guidage en temps réel. Dans ce cas-là, une PBH écho-guidée peut éventuellement être pratiquée[82]. Concernant les patients hémophiles, une PBH par voie transveineuse peut être réalisée sans risque après correction des anomalies. Dans cette indication, les marqueurs non invasifs sanguins de fibrose et le FibroScan sont particulièrement utiles.

Impossibilité de repérage du foie

L'impossibilité de repérer le foie par percussion ou par échographie est une contre-indication absolue à la réalisation d'une PBH par voie transpariétale, de même que la suspicion de kyste hydatique.

Dilatation des voies biliaires extra-hépatiques ou angiocholite

Une dilatation des voies biliaires extra-hépatiques, une angio- cholite sont des contre-indications à la PBH par voie transpariétale.[82]

Contre-indications relatives :

Une obésité morbide, une ascite importante persistant après évacuation, une infection de la cavité pleurale droite sont des contre-indications relatives à une PBH transpariétale.

Lorsqu'une PBH est nécessaire, la voie transjugulaire peut être utilisée dans toutes ces situations et notamment en cas de foie vasculaire, de traitement anticoagulant ou antiagrégant ne pouvant être arrêté, d'hémodialyse, d'insuffisance rénale chronique, de suspicion d'amylose.

Les contre-indications de la voie transjugulaire sont l'angiocholite, le kyste hydatique et les déficits de l'hémostase non corrigés [81].

PBH par voie transpariétale	PBH par voie transjugulaire .
contre-indications absolues	
➤ absence de coopération du patient, ➤ anomalies de l'hémostase (cf. texte), ➤ nécessité de maintenir anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, ➤ lésion vasculaire sur le trajet de ponction. ➤ foie non percutable ou non repérable, ➤ kyste hydatique. ➤ suspicion d'amylose .	➤ kyste hydatique ➤ angiocholite ➤ dilatation des voies biliaires ➤ déficits de l'hémostase non corrigés
contre-indications relatives	
➤ obésité morbide. ➤ ascite. ➤ infection de la cavité pleurale droite.	

Tableau 7 : Contre-indications absolues et relatives de la ponction biopsie hépatique [79, 83]

4. Performances et limites de la PBH

a. Performances de la biopsie

Par rapport aux examens non invasifs, la biopsie permet de :

- ✓ faire le diagnostic étiologique dans la majorité des cas, lorsque le bilan biologique, virologique et immunologique est insuffisant.
- ✓ diagnostiquer les lésions associées et leurs sévérités.
- ✓ assurer le suivi histologique de la sévérité des lésions.

Selon l'American Gastroenterology Association(AGA) [84] et Friedman et al [85], le diagnostic supposé avant le geste est modifié par la biopsie dans 8 à 14 % des cas et la conduite à tenir dans 12 % des cas.

b.Limites de la PBH

❖ Variabilité intra observateur et variabilité inter observateur :

Elle est relativement plus faible pour les lésions de cirrhose (coefficient Kappa de concordance $>0,8$) que pour les autres stades de fibrose ou les lésions d'activité (coefficient Kappa de 0,4 à 0,5) avec la possibilité de faux négatifs lorsque la biopsie est fragmentée ou de petite taille (en particulier si elle passe à travers un nodule de régénération) et de rares faux positifs quand la fibrose est surestimée par une biopsie sous capsulaire[84].

Dans l'étude de Rousselet et al [85] la concordance inter observateur de la lecture du score histologique de fibrose était globalement de 0,59 et elle était meilleure si la lecture était réalisée par un observateur expérimenté que par un observateur moins expérimenté (0,6 versus 0,52). La concordance intra observateur était meilleure : 0,77 et les facteurs de risque (FDR) de discordance étaient la petite taille de la PBH et le niveau d'expérience de l'observateur.

❖ Erreur d'échantillonnage et distribution hétérogène de la fibrose dans le foie

Même parfaitement réussie, la PBH ne contient qu'un échantillon très restreint du parenchyme hépatique : un volume de quelques millimètres cube pour un organe pesant 1500 g en moyenne ! Le risque est donc que cet échantillon ne soit pas représentatif, notamment lorsque les lésions recherchées sont distribuées de manière hétérogène dans le foie. La question est donc de savoir à partir de quelle taille l'échantillon ramené par PBH peut être considéré comme raisonnablement ou «statistiquement» représentatif de l'état global du parenchyme hépatique.

Les dimensions (longueur et largeur) de la biopsie sont les critères les plus importants pour juger de sa représentativité. Ils sont plus significatifs que le nombre d'espaces portes, souvent utilisé en pratique, mais qui s'avère parfois difficile à évaluer de manière correcte, notamment en cas de fibrose évoluée ou de cirrhose [79, 86].

En pratique courante, il est habituellement admis que 25 mm est une longueur assurant une bonne fiabilité des résultats de l'examen histopathologique, notamment dans l'évaluation du stade de fibrose[79, 86, 87].

❖ Variabilité des résultats en fonction de l'aiguille utilisée

Le diagnostic serait moins fiable lorsqu'une aiguille de Menghini est utilisée plutôt qu'une aiguille Truecut : 65 % versus 89 % respectivement [88]. Dans la plupart des études, le matériel de prélèvement n'est pas précisé.

❖ Interprétation réalisée habituellement par des scores semi quantitatifs

Ces scores semi quantitatifs sont donc non continus, limités en nombre de stades et dont la borne supérieure est limitative.

c . Autres limites de la PBH[89]

Actuellement la biopsie hépatique est réalisée dans la majorité des cas par voie transpariétale et parfois par voie transjugulaire ou au cours d'une laparotomie ou d'une laparoscopie.

Les limites de ce geste sont : la nécessité d'un bilan pré biopsie, les contre indications, les complications, son coût et les contraintes pratiques qu'il engendre.

➤ Bilan pré biopsie (voie transpariétale)

Il est constitué par :

- un bilan de coagulation (taux de prothrombine, temps de céphaline activée) dans les 4 jours précédant le geste ;
- une échographie réalisée dans les 6 mois précédant le geste ;
- une 1ère détermination de groupe sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières ;
- une numération formule sanguine ;
- un repérage échographique précédant immédiatement le geste réalisé en transpariétale est recommandé. Quand c'est réalisable, il est préférable que la biopsie soit écho-guidée;
- une information orale et écrite doit être donnée au patient qui doit remettre avant la réalisation du geste une feuille de consentement signée.

➤ Complications Elles peuvent être :

▪ Mineures:

- douleur chez 20 % à 30 % des patients, modérée à sévère chez 3 à 5 %, nécessitant dans ce cas un contrôle échographique, un dosage des transaminases, de la phosphatase alcaline, de la γ -GT, de la bilirubinémie totale (BT) et des enzymes pancréatiques ;
- malaise vagal dans 0,4 à 3 % des cas dont 0,2 % s'accompagnent d'un collapsus

▪ **Majeures:**

- hématome symptomatique intra hépatique et/ou sous capsulaire dans 0,35 à 0,5 % des cas (à noter qu'à l'échographie réalisée systématiquement après la biopsie, un hématome est retrouvé dans 23 % des cas mais le plus souvent asymptomatique);
- hémorragie intra péritonéale dans 0,11% des cas, essentiellement en cas de lésion néoplasique;
- hémobilie dans 0,06 % des cas plus ou moins associée à une pancréatite aiguë ;
- infections : angiocholite, bactériémie ;
- péritonite biliaire 0,22 % ;
- pneumothorax dans 0,35 % des cas, hémothorax dans 0,18 % des cas, pleurésie dans 0,21 % des cas ;
- ponction d'autres organes voisins entre 0,09 et 0,19 % des cas ;
- emphysème sous cutané 0,014 % ;
- fistule artério-veineuse dans 5,4 % des cas ;
- autres : hémothorax, choc allergique, fistule bilio-pleurale, fistule veino-biliaire, rupture d'aiguille, sepsis;
- décès après 1 à 3/10 000 biopsies environ;

▪ **Contraintes :**

- une relativement faible acceptabilité de la part du patient et même de certains médecins, en particulier s'il est nécessaire de la répéter
- la nécessité d'une hospitalisation d'au moins 6 heures après l'examen, qui doit avoir
- lieu dans un service proche d'une unité de réanimation ;
- la réalisation du geste par un médecin expérimenté ;

- L'échographie peut être utilisée afin de repérer préalablement le site d'insertion de l'aiguille ou en temps réel (écho guidage).
- Selon les recommandations françaises, le repérage échographique diminue le risque de douleur après ponction, le taux global de complications et de perforation d'organe creux. Il tend à diminuer les complications hémorragiques. Il n'est pas démontré qu'il diminue la mortalité.

5. Classification : Système de score « Score METAVIR »

Au début des années 1990, peu après la découverte du VHC, des anatomopathologistes français ont créé le groupe Métavir destiné à l'élaboration d'un outil permettant de fournir aux cliniciens des informations claires, fiables et reproductibles sur les lésions histologiques des patients atteints d'hépatite C chronique. Cette démarche a abouti à la création du score Métavir qui synthétise les résultats de la biopsie hépatique suivant deux paramètres : l'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose.

L'activité nécrotico-inflammatoire, symbolisée par la lettre A, est divisée en quatre grades qui vont de 0 (pas d'activité) à 3 (activité sévère). La fibrose, symbolisée par la lettre F, comprend cinq stades qui vont de 0 (pas de fibrose) à 4 (cirrhose). Les critères qui permettent d'établir le score Métavir sont détaillés dans le (Tableau 8). Le score Métavir Figure maintenant systématiquement dans la conclusion des comptes-rendus anatomopathologiques des biopsies hépatiques des patients ayant une hépatite C[90].

Activité (grade)	Fibrose (stade)
A0 : sans activité	F0 : sans fibrose
A1 : activité minime	F1 : fibrose portale sans septa
A2 : activité modérée	F2 : fibrose portale et quelques septa
A3 : activité sévère	F3 : fibrose septale sans cirrhose
	F4 : cirrhose

Tableau8: Score METAVIR

La mise au point du score METAVIR a été un progrès indéniable dans la prise en charge de l'hépatite C chronique. Son principal avantage est de fournir un outil simple et performant de communication entre anatomopathologistes, cliniciens et même patients. Il est important de bien le connaître et d'être conscient de ses limites en se souvenant que la question la plus pertinente pour le clinicien n'est pas : « Quelles sont les lésions histologiques du foie de mon patient ? », mais « Mon patient va-t-il développer une complication de sa maladie hépatique ? ». Disposer d'un score de Métavir de qualité (c'est-à-dire établi sur une biopsie de taille suffisante et par un anatomopathologiste expérimenté) permet de répondre correctement à la première question mais ne répond le plus souvent que de façon très imprécise à la seconde[90].

B. Évaluation Non Invasive De La Fibrose Hépatique

1. Marqueurs biologiques de fibrose hépatique

On distingue les marqueurs sériques impliqués dans le dépôt ou le remodelage de la matrice extracellulaire, nommés marqueurs directs, et les marqueurs indirects qui ne sont pas directement associés à la fibrogenèse.

Le marqueur sérique idéal pour détecter une fibrose hépatique devrait être hépatospécifique, capable de détecter une fibrose débutante, applicable dans toutes maladies du foie, facile à doser et reproductible, et non influencé par des maladies extrahépatiques. Malheureusement, aucun des tests actuels ne remplit toutes ces conditions.[91]

a. Marqueurs indirects de la fibrose

Les marqueurs indirects de fibrose hépatique sont des paramètres biologiques qui sont le reflet de l'altération des fonctions hépatiques et non des représentants de la MEC.

Ces paramètres sont liés à l'hypertension portale (taux de plaquettes), aux défauts de synthèse hépatique (albumine plasmatique) ou à la diminution de la clearance hépatique.

Plusieurs études montrent une bonne précision diagnostique PD pour le diagnostic de cirrhose du rapport ASAT/ALAT >1 sauf en cas d'hépatopathie alcoolique. La PD de ce rapport est augmentée si on y ajoute les plaquettes < 130 ou 150 G/l [92].

La diminution des plaquettes est un bon marqueur d'hypertension portale. Le taux de plaquettes < 200 G/l associé à une ferritinémie >1000 µg/l et des ASAT > normale a une PD pour le diagnostic de cirrhose de 82 % chez les patients porteurs d'une hémochromatose génétique [93].

Le taux de prothrombine (TP) est un bon marqueur de fibrose hépatique plus que d'insuffisance hépatique au cours des hépatopathies chroniques. Le taux de prothrombine a une bonne performance diagnostique de cirrhose (86 %) pour une valeur seuil de 80 % à la fois chez les patients alcooliques et chez les patients atteints d'hépatites C chroniques. Le taux de prothrombine est donc un marqueur de fibrose sévère ou de cirrhose, reproductible, peu onéreux et facilement accessible en pratique clinique[94].

b. Marqueurs directs de la fibrose

Les marqueurs directs de la fibrose hépatique sont des molécules liées au métabolisme de la matrice extracellulaire (MEC), qui diffusent dans la circulation sanguine et sont quantifiables dans le sérum. Ces molécules sont le reflet de la synthèse ou de la dégradation collagénique. Différents marqueurs ont été étudiés: le collagène de type IV, l'acide hyaluronique (HA), la laminine, le propeptide amino-terminal du procollagène III (PIIINP), les métalloprotéinases (MMP-1, MMP-2) ou encore les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMPs). Parmi les voies de signalisation en cause, citons celle du TGFβ1, qui induit la différenciation des cellules étoilées quiescentes en myofibroblastes sécrétant de la MEC et qui est également impliquée dans divers autres processus inflammatoires. Les marqueurs sériques directs sont donc peu ou non spécifiques de la fibrose hépatique mais augmenteraient également en cas de fibrose d'autres organes ou d'inflammation[95]

b.1 L'acide hyaluronique

Le plus ancien des biomarqueurs sériques c'est un polymère de glycosaminoglycanes produit par les cellules étoilées du foie et important constituant de la MEC.

Les taux sériques d'HA sont corrélés à la sévérité de la fibrose dans l'hépatite C chronique et l'hépatopathie chronique liée à l'alcool, avec une capacité importante à discriminer les stades F0/F1 des stades F2/F3/F4 [96, 97].

Dans les autres étiologies de maladies chroniques du foie, l'HA est un bon indicateur de présence d'une fibrose mais n'est pas corrélé à sa sévérité [98]. Son dosage, réalisé par méthode immuno-enzymatique ou immuno-néphélométrique, est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale. Le choix de la méthode de dosage de l'HA a un impact considérable sur les performances des scores incluant ce paramètre [99, 100]

b.2 La laminine et le collagène de type IV

La laminine, le collagène de type IV ou son fragment 7S sont des composants des membranes basales et s'accumulent précocement dans l'espace périsinusoïdal dans les hépatopathies chroniques notamment virales et alcooliques. Il existe une corrélation entre ces marqueurs et le score histologique de fibrose. Cependant, leur performance diagnostique pour la cirrhose est variable en fonction des études et pas supérieure à celle de l'acide hyaluronique [101]

b.3 Le propeptide N-terminal du procollagène de type III

Le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PNPIII) est aussi un bon marqueur de fibrose. Libéré en quantité équimolaire au collagène III, sa concentration circulante traduit la synthèse du procollagène par les tissus et reflète la fibrogenèse. Sa concentration semble corrélée à la fibrogenèse hépatique quelle que soit l'étiologie virale, alcoolique ou auto-immune. Le PIIINP est surtout élevé en cas de lésions hépatiques actives notamment lors des lésions nécrotico-inflammatoires des hépatites virales ou alcooliques. Il peut être considéré comme un bon marqueur de fibrinogenèse en raison de la relation physiopathologique étroite entre activité et fibrinogenèse. Cependant, pour le diagnostic de cirrhose, sa performance diagnostique est le plus souvent un peu inférieure à celle de l'acide hyaluronique [101].

b.4 Les métalloprotéases matricielles

Les métalloprotéases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs tissulaires spécifiques (TIMPs) sont des protéines qui interviennent dans le remodelage de la matrice. Les études sur les performances diagnostiques de ces marqueurs sont variables. Une étude montre une bonne performance diagnostique de cirrhose pour le TIMP-1 et le proMMP-2 comparable à celle de l'HA. Cependant, seul le TIMP-1 a une valeur diagnostique pour dépister la fibrose débutante. Le MMP-1 semble lui, inversement corrélé à l'activité inflammatoire et peut avoir un intérêt soit isolément soit en association avec le TIMP-1 ou le PIIINP[102]101].

2. Scores biologiques d'évaluation de la fibrose hépatique

a. Le Score Fibrotest-Actitest®

Le FibroTest® (FT) est un test d'évaluation non invasif de la fibrose hépatique qui a été développé à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) par le Professeur Thierry Poynard initialement dans l'hépatite C chronique et ensuite dans l'hépatite B chronique. Le brevet international appartient à l'AP-HP. La licence est exploitée par BioPredictive SAS. Site Web : <http://www.biopredictive.com>.

a.1 Les biomarqueurs du Fibrotest-Actitest

a.1.1 Les biomarqueurs du Fibrotest

Le Fibrotest est un index estimatif de fibrose hépatique. Il repose sur un algorithme combinant l'haptoglobine, Apolipoprotéine A1, l' α 2-macroglobuline, la γ GT et la bilirubine, l'âge et le sexe.

➤ L'haptoglobine (Hpt)

C'est une protéine synthétisée par le foie dont le taux sanguin diminue en cas de fibrose. Le taux d'Hpt diminue également en cas d'hémolyse (destruction des globules rouges) ou d'insuffisance hépatique. A l'inverse, son taux augmente en cas de syndrome inflammatoire. Chez un adulte en bonne santé, le taux sanguin d'Hpt est compris entre 0,5 et 2,5 g/l.

➤ **Apolipoprotéine A1(ApoA1)**

C'est une protéine synthétisée par le foie et qui sert à transporter le cholestérol. En cas de fibrose hépatique, la libération de l'ApoA1 dans le sang est ralentie par les cicatrices en collagène qui la retiennent et par la réduction de sa transcription (c'est à dire de sa fabrication par les cellules hépatiques). En conséquence, le taux d'ApoA1 dans le sang diminue.

Chez un homme adulte en bonne santé, le taux sanguin d'ApoA1 est compris entre 1,20 et 1,60 g/l. Pour une femme, le taux d'ApoA1 normal est compris entre 1,30 et 2,10 g/l*.

➤ **La bilirubine totale (BT)**

La bilirubine est un pigment jaune provenant de la dégradation de l'hémoglobine, et dont l'accumulation anormale dans le sang et les tissus détermine un ictère (ou " jaunisse "). La bilirubine est dite "libre" jusqu'à son passage dans le foie, et "conjuguée" ensuite (on parle de "conjugaison hépatique"). Le taux de "bilirubine totale" est la somme des taux de bilirubine libre et conjuguée. Chez l'individu sain, la bilirubine conjuguée est déversée dans la bile, et rejoint le bol alimentaire au niveau de l'intestin grêle. Elle est éliminée dans les selles. La bilirubine est hydro-soluble: elle peut donc être transportée par le sang. Lorsqu'un obstacle empêche l'évacuation de la bilirubine dans la bile, celle-ci passe dans le sang: le taux de bilirubine sanguine augmente. Les causes d'élévation du taux de bilirubine sont variées : un rétrécissement sur les voies biliaires (calcul, tumeur des voies biliaires ou du pancréas), les maladies du foie (hépatite, cirrhose ...), une hyper-hémolyse.

Dans l'organisme humain normal, le taux sanguin de bilirubine non conjuguée (BNC) est inférieur à 17 μ moles/l (10 mg/l).

➤ **L'alpha 2 macroglobuline (α 2MG)**

L' α 2MG est produite en excès par l'activation de cellules étoilées du foie, pendant la constitution de la fibrose. Elle entraîne une augmentation de la production de collagène et réduit sa dégradation par les collagénases.

Chez un adulte bien portant, le taux d' α 2-MG est compris entre 1,5 et 3,5 g/l.

➤ **La γ glutamyltranspeptidase [γ GT]**

Les γ GT sont des enzymes provenant de plusieurs organes (foie, pancréas, rein) et participant au transfert des acides aminés entre les cellules. La présence des γ GT dans le sang est le reflet d'un processus enzymatique de l'organisme.

Le dosage sanguin des γ GT permet d'évaluer l'activité hépatique. Le taux des γ GT dans le sang s'élève à l'occasion de nombreuses maladies du foie, plus particulièrement :

- les hépatites virales ;
- l'alcoolisme chronique ;
- la cirrhose ;
- la cholestase (obstruction des voies biliaires) ;
- l'obésité ;
- une pancréatite aiguë (inflammation du pancréas).

Il peut être élevé aussi en raison de :

- la prise de certains médicaments (barbituriques, antidiabétiques, contraceptifs oraux, anti-hypertenseurs, hypo-uricémiants, somnifères)

Cependant, il n'y a parfois aucune raison pathologique à l'élévation du taux de γ GT dans le sang.

Chez l'homme La valeur sanguine normale des γ GT est inférieure à 45 UI/L. Chez la femme, elle est inférieure à 35UI/L.

a.1.2 Les biomarqueurs de l'Actitest

L'Actitest utilise les 5 biomarqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des transaminases ALAT (SGPT).

L'Actitest donne une estimation de l'intensité de l'inflammation et de l'activité de destruction des cellules hépatique. L'estimation est établie d'après les valeurs de dosages de ces 6 paramètres et en fonction de l'âge et du sexe. Les résultats sont chiffrés entre 0 et 4 pour la fibrose et entre 0 et 3 pour l'activité.

a.2 Etude princeps

La première publication [103] de ce test concernait 339 patients atteints d'une hépatite C chronique . La performance du test appréciée par l'aire sous la courbe de ROC (AUROC) allait de 0,836 (première cohorte) à 0,870 (seconde cohorte) pour le diagnostic de fibrose significative (score METAVIR = F2) (et 0,923 pour la cirrhose). La performance de ce test a ensuite été validée par de nombreuses études réalisées par la même équipe ou par des équipes indépendantes [104, 105]. Utilisé seul et pour les valeurs seuils de 0,31 (VPN d'une fibrose significative = 91 %) et 0,60 (VPP d'une fibrose significative = 80 %), il permettait d'éviter une biopsie hépatique dans près de 40 % des cas [106].

a.3. Validation

a.3.1 Validation interne

Après avoir été mis au point dans une population princeps, parfois de manière rétrospective, la plupart des tests de fibrose font l'objet d'une validation interne (non indépendante) de performance, c'est-à-dire une validation du test dans une population différente de la population princeps, dans le même centre[107].

Le Fibrotest® a fait l'objet d'une validation interne chez 534 patients [108] puis chez 1570 malades avec hépatite C chronique comparés à 300 témoins[109]. Ce test était également validé après traitement antiviral. Les données cliniques liées au degré de la fibrose (consommation d'alcool, durée de l'infection, âge à la PBH ou à l'infection) n'augmentent pas la PD du Fibrotest.

a.3.2 Validation externe

Afin de valider l'exportabilité (son applicabilité clinique), il est indispensable d'effectuer une validation externe, prospective, dans une population indépendante provenant d'un autre centre. Cette validation peut être indépendante (c'est mieux) ou non de l'équipe du centre de l'étude princeps. À ce jour, plusieurs tests ont été validés de façon indépendante dans une population externe de la population initiale (Fibrotest®, APRI, Forns, Fibromètre®...)[107].

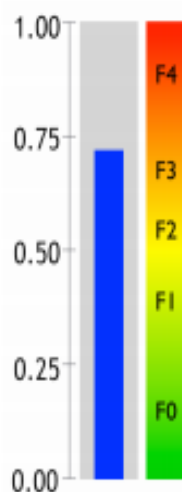
plusieurs études indépendantes [106, 110] ont confirmé la valeur diagnostique du Fibrotest dans l'hépatite C chronique et dans une méta-analyse récente, Poynard et al [111] ont montré que la performance diagnostique globale du Fibrotest pour différencier le groupe des fibroses minimales à modérées ($F \leq 2$) du groupe des fibroses sévères ($F \geq 3$) évaluée par l'aire sous la courbe ROC était en moyenne de 0,80 (0,73-0,87) sans hétérogénéité significative entre les études [112].

a.4 Interprétation

FibroTest

Évaluation de la fibrose hépatique avec le **FibroTest** :

- ▶ F0: pas de fibrose
- ▶ F1: fibrose minimale
- ▶ F2: fibrose modérée
- ▶ F3: fibrose avancée
- ▶ F4: fibrose sévère (cirrhose)



Les résultats sont chiffrés entre 0 et 4 pour la fibrose et entre 0 et 3 pour l'activité.

Le Fibrotest évalue la fibrose aux stades précoces (F0 à F3) ainsi que la cirrhose (F4) [113].

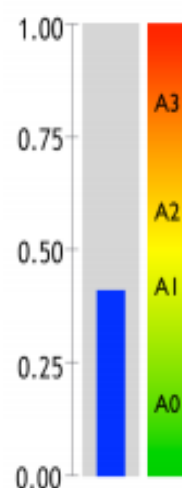
La cirrhose peut être évaluée grâce à 3 niveaux [114] :

- F4.1 (seuil 0.74): cirrhose sans complications
- F4.2 (seuil 0.85): cirrhose avec varices œsophagiennes
- F4.3 (seuil 0.95): cirrhose avec complications graves (cancer primitif du foie, saignement ou décompensation).

ActiTest

Évaluation de l'activité nécrotico-inflammatoire avec l'**ActiTest** :

- ▶ A0: aucune activité
- ▶ A1: activité minimale
- ▶ A2: activité modérée
- ▶ A3: activité sévère



L'ActiTest® associé au FibroTest® estime l'activité nécrotico-inflammatoire dans les VHC et VHB.

Les tests peuvent fluctuer entre 0.00 et 1.00 avec une prédiction des stades et des grades en METAVIR (score utilisé lors d'une PBH). Plus le score est haut plus il s'oriente vers une activité et une fibrose hépatique importante.

Figure 11 : Interprétation du FibroTest - ActiTest

a.5 Recommandations de la réalisation du FT -AT

Les biologistes des laboratoires d'analyses médicales souhaitant calculer des FibroTests à partir des résultats biologiques dont ils disposent, sont tenus de prendre connaissance des conditions à respecter pour la réalisation des différentes analyses : précautions liées aux prélèvements lui-même, méthodes d'analyses, calibration et contrôles, critères de qualité et dosages. (Les coefficient de variation CV de reproductibilité doivent être inférieurs à 5% pour tous les paramètres). Il est fortement recommandé que les contrôles de qualité interne soient associés à ceux de qualité externe (contrôle d'exactitude) conformément aux contrôles des laboratoires accrédités. [115]

a.5.1 Procédures pré-analytique

Prélèvements sanguins

- Les analyses sont réalisées sur sérum ou plasma.
- Pour le FibroTest-ActiTest, le sang est recueilli chez un patient de préférence à jeun sur un tube sec ou avec héparinate de lithium [116].
- L'échantillon sanguin est centrifugé dans les 2 heures suivant le prélèvement.
- Les conditions de centrifugation (vitesse et durée) doivent être conformes aux recommandations du fournisseur des tubes de prélèvements.
- Les dosages des différents paramètres biochimiques se font de préférence sur sérum/plasma frais ou décanté et conservé 72 heures au maximum à +2°C / +8°C, à l'abri de la lumière (protection de la bilirubine) [117].
- Le dosage des protéines spécifiques (α 2MG, Hpt et ApoA1) peut être réalisé sur le sérum conservé à +2°C /+8°C pendant 5 jours [117, 118].

- Dans le cas où les paramètres ne peuvent être dosés dans le délai requis, le sérum doit être congelé d'emblée à -80°C [117]. Les prélèvements congelés ne doivent pas être décongelés plus d'une fois. Après décongélation à la température du laboratoire, les sérums doivent être centrifugés 10 minutes à 1500g.

Interférences

La lipémie et l'hémolyse interfèrent sur les dosages. Il est toujours possible de diluer les sérums déjà centrifugés et légèrement lipémiques selon les conditions des méthodes standardisées. Tout sérum lactescent et/ou hémolysé doit être rejeté.

a.5.2 Procédures analytiques

La transférabilité des résultats du FibroTest entre les différents systèmes analytiques (automates – méthodes et réactifs) a été vérifiée sur les automates et dans les conditions ci-dessous listées. Elles garantissent la qualité des résultats du FibroTest.

Méthodes :

- ❖ Les mesures des activités enzymatiques doivent être effectuées selon la méthode de référence, à 37°C, en utilisant du phosphate de pyridoxal pour ALAT et ASAT (méthode IFCC :International Federation of Clinical Chemistry) [119, 120].
- ❖ Pour l'activité enzymatique γ GT , si la méthode IFCC n'est pas utilisée sur l'automate alors les mesures devront être calibrées à l'aide du CFAS (Calibrator for Automated Systems). La calibration à l'aide du CFAS des activités enzymatiques est fortement recommandée afin de sécuriser la transférabilité des résultats entre le système analytique de référence utilisé pour la validation des FibroTest et les autres systèmes analytiques [121]. Les mesures enzymatiques de la γ GT , des ALAT et des ASAT sont exprimées en Unités Internationales par litre (UI/l).
- ❖ Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$): méthode de dosage par diazoreaction selon la méthode de Doumas ou calibrée par la méthode de référence Standard Reference Material (SRM).
- ❖ α 2MG, Hpt (g/l) : méthode néphélométrique ou turbidimétrique, standardisés par rapport à la méthode de référence ERMDA470k/référence IFCC.
- ❖ ApoA1(g/l) : méthode néphélométrique ou turbidimétrique, standardisée par rapport à la méthode de référence WHO-IFCC SP1-01 (World Health Organization – International Federation of Clinical Chemistry SP1-01).

a.6 Intérêt du FT -AT dans l'évaluation et la prise en charge des hépatopathies

a.6.1 Hépatite C chronique

accès aux soins : le FibroTest est recommandé par AASLD[122], EASL-ALEH[123], CASL[124], APASL[125] et l'OMS [126] pour l'accès aux traitements contre le VHC sans IFN α (interféron alpha).

Diagnostic avant traitement : FibroTest permet d'obtenir les mêmes valeurs diagnostics indépendamment de l'origine ethnique, du sexe, du niveau des transaminases, du génotype du VHC et de la charge virale [127].

ActiTest est plus précis que les ALAT pour le diagnostic d'activité nécrotico-inflammatoire [128].

Suivi après traitement : Les patients guéris doivent encore surveiller leur fibrose hépatique et leur activité afin d'éviter des complications [129], comme la cirrhose (11% après 10 ans) ou le cancer primitif du foie (5% après 10 ans).

Plus de 38 études avec le Fibrotest® qui ont inclus 4 600 patients VHC + ont été publiées. L'AUC moyenne était de 0,84 (IC 0,82-0,87) pour le diagnostic de fibrose significative [127]. La valeur pronostique du Fibrotest® a également été étudiée chez 537 patients [130] et les auteurs ont montré que l'AUC pour la prédiction à 5 ans de la survenue de complications liées au virus C était de 0,96 (0,93-0,97).

C'est dans cette indication que les tests non invasifs ont été le plus étudiés, si bien que l'HAS a validé l'utilisation du Fibrotest pour l'évaluation de la fibrose chez les patients atteints d'une hépatite C chronique isolée non traitée et sans co-morbidité[89].

a.6.2 Hépatite B chronique

Evaluation de la fibrose et de l'activité – Détection de porteurs inactifs: le FibroTest-ActiTest pour le VHB est Recommandé par EASL-ALEH[123], APASL[125] et L'OMS [131].

Diagnostic : le FibroTest permet une évaluation très précise de la fibrose avancée et de la cirrhose indépendamment de l'origine ethnique, du statut HBeAg, de la charge virale, du sexe ou des transaminases ALAT [132].

Le Fibrotest® a été étudié chez plus de 1500 patients atteints d'une hépatite B chronique [127, 133]. L'AUROC moyenne était de 0,81 pour le diagnostic de fibrose significative. En utilisant des seuils à 0,20 et à 0,80, une biopsie hépatique pouvait être évitée dans près de 50 % des cas (VPP et VPN de fibrose significative > 90 % [133]. La valeur pronostique du Fibrotest® a également été étudiée chez plus de 1000 patients [134] porteurs du virus B et les auteurs ont montré que l'AUROC pour la prédiction à 4 ans de la survenue de complications liées au VHB était de 0,89[135].

a.6.3 .Co-infection VIH-VHC et/ou VIH-VHB

La précision du diagnostic n'est pas affectée par le nombre de CD4, par les transaminases ALAT, le sexe, l'âge et les traitements antirétroviraux comme les médicaments actifs contre le VHB [136].

Suivi : Le statut VHC-RV est associé à une réversibilité de la fibrose chez les patients co-infectés par le VIH-VHC. Le taux de progression de la cirrhose et d'apparition de carcinome hépatocellulaire dans la RVS est plus élevé chez les co-infectés par le VIH-VHC que chez les sujets mono-infectés par le VHC.[129]

Sécurité : Haute applicabilité chez les patients infectés par le VIH : 97%

Le FibroTest permet d'identifier la cirrhose chez les patients atteints par le VIH, qui présentent un risque accru de souffrir d'effets secondaires dus à un surdosage antirétroviral (c'est à dire de l'efavirenz, le saquinavir). L'Atazanavir et la névirapine n'altèrent pas les performances du FibroTest [137].

a.6.4 Stéatose du foie : stéatohépatite alcoolique ou stéatohépatite métabolique

Stéatohépatite alcoolique :Le Fibrotest® a été étudié chez plus de 500 patients atteints d'une maladie alcoolique du foie [127]. L'AUROC moyenne était de 0,87 (IC 0,82-0,82) pour le diagnostic de fibrose significative. L'AUROC du Fibromètre® dans l'étude pivot était de 0,962 pour le diagnostic d'une fibrose significative [138].

Stéatohépatite métabolique :Le Fibrotest® a été étudié chez 267 patients (170 + 97) atteints d'une stéatopathie métabolique [139]. L'AUC moyenne était de 0,84 (IC 0,76-0,92) pour le diagnostic de fibrose significative. Un seuil à 0,30 avait une VPN de 90 % et un seuil à 0,7 avait une VPP de 73 % pour le diagnostic de fibrose significative.

Le SteatoTest[140], le NashTest [141] et l'AshTest [142] estiment de façon respective la stéatose du foie, la stéatohépatite métabolique ou stéatohépatite alcoolique. Ces biomarqueurs comprennent les mêmes paramètres que ceux du FibroTest-ActiTest combinés à l'aspartate aminotransférase (ASAT), la glycémie à jeun, le cholestérol total et les triglycérides ajustés pour l'âge, le sexe et l'IMC. Les Tableaux 9-10-11 résument les seuils et les conversions par rapport à l'histologie de ces biomarqueurs.

SteatoTest	Degré de stéatose estimé par le SteatoTest	% de stéatose hépatocytaire	NashTest	Grade de stéatohépatite métabolique
0.6901-1.0000	S3	>32%	0.75	Stéatohépatite métabolique
0.6701-0.6900	S2-S3	6-32%	0.50	Possible stéatohépatite métabolique
0.5701-0.6700	S2	6-32%	0.25	Pas de stéatohépatite métabolique
0.4801-0.5700	S1-S2	1-5%	<u>Tableau 10</u> : Conversion entre les scores du NashTest et les catégories de stéatohépatite métabolique .	
0.3801-0.4800	S1	1-5%	AshTest	Grade de stéatohépatite alcoolique
0.3001-0.3800	S0-S1	< 1%	0.7801-1.0000	H3 (sévère)
0.0000-0.3000	S0	< 1%	0.5536-0.7800	H2 (importante)
Tableau 9 :Conversion entre les scores du SteatoTest et le degré de stéatose hépatocytaire estimé par la biopsie.			0.1701-0.5535	H1 (modérée)
			0.0000-0.1700	H0 (absente)
			Tableau 11 : Conversion entre les scores de l'AshTest et les catégories de stéatohépatite alcoolique .	

La performance diagnostique du SteatoTest a été validée chez 744 patients ayant une maladie chronique du foie et 140 volontaires sains ou donneurs de sang. Le test a été performant pour diagnostiquer la présence d'une stéatose (>5%), AUROC de 0.80 (standard error = 0.02) dans toute la population. Les AUROC ont varié de 0.72 à 0.86 dans les groupes évalués [140].

Le SteatoTest a été également validé pour le diagnostic d'une stéatohépatite chez 1909 patients à risque d'une NAFLD[143]. Plus récemment, la performance diagnostique du SteatoTest a été validé pour le diagnostic d'une stéatose avancée chez les obèses orbides avec une AUROC de 0.80 (95% IC 0.79-0.83[144].

La performance diagnostique du NashTest a été validée chez 257 patients ayant une NAFLD et un groupe contrôle composé de 383 volontaires sains ou donneurs de sang [AUROC=0.79 (95% IC 0.67-0.87) pour le diagnostic d'une NASH] [141].

L'AshTest a été validé pour le diagnostic d'une hépatite alcoolique chez 225 patients ayant une maladie alcoolique du foie et 229 donneurs de sang. L'AUROC variait entre 0.88 et 0.90 pour le diagnostic d'une hépatite alcoolique modéré ou sévère [142].

a.6.5 Cirrhose

Le Fibrotest® a été évalué dans plusieurs études indépendantes avec des performances diagnostiques comparables. La reproductibilité des résultats est satisfaisante à condition d'utiliser les méthodes standardisées recommandées par le fournisseur. Sur le site du fournisseur, une valeur du score probabiliste supérieure à 0,75 suggère fortement le diagnostic de cirrhose. Ce seuil nécessite d'être confirmé.

Actuellement l'utilisation de ce test pour confirmer le diagnostic de cirrhose est validée au cours de l'hépatite C chronique jamais traitée chez l'adulte (grade B).

a.7 Limites du FibroTest-ActiTest.

a. 7.1 Limites liées aux conditions de réalisation de l'examen

Tout non respect des étapes pré-analytiques, analytiques et post analytiques va entraîner un biais quant à l'interprétation du FT-AT.

La transférabilité des résultats entre des automates et des méthodes de dosages différentes de l'étude princeps dans un contexte de standardisation reste actuellement un problème non résolu car les laboratoires disposent d'un parc hétérogène d'analyseurs. L'homogénéité des techniques adaptées sur les différents automates (techniques standardisées par rapport à des techniques de référence) et les mêmes conditions de calibration des mesures

des activités enzymatiques ont été étudiées et l'ensemble de ces résultats contribue à améliorer l'homogénéité des résultats. La démarche de transférabilité des résultats entre différents laboratoires est actuellement en cours et repose sur les recommandations internationales de l'International Federation of Clinical Chemistry, qui définit les procédures analytiques standardisées à utiliser [145, 146].

a.7.2 Limites dues à des situations pathologiques

Différentes situations aiguës transitoires peuvent entraîner une modification des composants du FT-AT :

❖ Soit en amenant des faux positifs :

- les hémolyses avec diminution de l'haptoglobine et augmentation de la bilirubine non conjuguée (crise de paludisme, prise de médicament tels l'AZT ou la ribavirine) .
- les hépatites aiguës (médicamenteuses, ou virales par surinfection par un autre virus : VHA, VHB, EBV, HSV, etc.) avec nécrose hépatique importante, à l'origine d'une augmentation des transaminases et de la bilirubine totale .
- les cholestases extra-hépatiques avec augmentation importante de la bilirubine ;
- les hémolyses chroniques (prothèses valvulaires cardiaques avec diminution de l'haptoglobine et augmentation de la bilirubine non conjuguée) .
- la maladie de Gilbert avec augmentation de la bilirubine non conjuguée ; • les patients co-infectés par le VIH bénéficiant d'un traitement par inhibiteurs de protéase (indinavir, atazanavir) avec augmentation de la bilirubine non conjuguée, ou ritonavir avec augmentation des γ GT et des ALAT.

❖ Soit en amenant des faux négatifs :

- les inflammations aiguës : infections bactériennes et virales, avec augmentation importante de l'haptoglobine.

- Insuffisance rénale aiguë, mais la valeur diagnostique du FT-AT est conservée chez les patients avec insuffisance rénale chronique ou transplantés rénaux[147].

Une valeur extrême“isolée”d’un des 6 composants du FT-AT doit interpeller le biologiste quant à la validation du FT. Les valeurs suivantes isolées extrêmes recommandées par le site de Biopredictive® sont :

- un taux d’haptoglobine $< 0,12\text{g/L}$, en l’absence d’hémolyse aiguë
- un taux d’haptoglobine $> 3,2\text{ g/L}$, en l’absence d’inflammation aiguë ou de sepsis sévère
- un taux de transaminases $> 622\text{ UI/L}$ en l’absence d’hépatite aiguë
- un taux de bilirubine $> 30\text{mmol/L}$ et de $\gamma\text{GT} < 50\text{ IU/L}$, conduisant à suspecter une maladie de Gilbert
- un taux d’ $\alpha 2\text{MG} > 5,0\text{ g/L}$

a.7.3 Limite à différencier avec certitude le stade METAVIR F1 du stade F2

Cette limitation est valable pour tous les scores de fibrose qui réfèrent plutôt une distinction entre absence de fibrose ou fibrose minime $\ll \text{F0-1}$ et fibrose cliniquement significative $> \text{F2-3-4}$, plutôt qu'une discrimination stade par stade. Il existe une controverse sur la valeur diagnostique des biomarqueurs comme le FT pour différencier les stades intermédiaires de fibrose entre F1 et F2. L'analyse méthodologique de ce problème est complexe du fait de l'absence de vrai « Gold Standard ». Toutes les études sur la mise au point de moyens diagnostiques non-invasifs de la fibrose hépatique se heurtent aux limites de la référence qu'est la PBH, et ceci en dehors de tout problème de reproductibilité inter-observateurs.

b. Autres scores de la fibrose.

La majorité de ces scores est composée de paramètres biochimiques ou hématologiques courants, et possède une bonne reproductibilité inter-laboratoire (Tableau 12). Certains de ces scores sont des formules calculées, basées sur des paramètres biologiques communément mesurés (APRI et Index de Forns pour l'hépatite chronique C, score de Zeng pour l'hépatite chronique B, FIB-4 pour la coinfection VIH-VHC, NAFLD Fibrosis Score ou NFS pour les stéatopathies métaboliques). D'autres scores sont des formules brevetées, incluant un algorithme protégé ; c'est le cas du Fibromètre®, de l'Hepascore® ainsi que du score Enhanced Liver Fibrosis® (ELF).

Score	Variable
Fibrotest®	$\alpha 2$ -MG, γ -GT, ApoA1, Hpt, BT, âge et sexe (formule brevetée, Biopredictive, Paris, France)
Indice de Forns	$7,811 - 3,131 \times \ln(\text{PLQ}) + 0,781 \times \ln(\gamma\text{-GT}) + 3,467 \times \ln(\text{âge}) - 0,014$ (cholestérol)
ELF®	HA, MMP-3 et TIMP-1 (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne)
Hepascore®	BT, γ -GT, HA, $\alpha 2$ -MG, âge et sexe (formule brevetée, Pathwest, University of Western Australia, Australie)
Fibromètre®	$\alpha 2$ -MG, PLQ, TP, ASAT, ALAT, HA, urée, BT, γ -GT, âge et sexe (formule brevetée, Echosens, Paris, France)
Score APRI	ASAT, PLQ
Score de Zeng	$\alpha 2$ -MG, γ -GT, HA, âge
FIB-4	ASAT, ALAT, PLQ, âge
NAFLDFibrosis score (NFS)	IMC, ratio ASAT/ALAT, hyperglycémie (oui ou non), PLQ, albumine et âge

Tableau 12 : Principaux scores biologiques pour l'évaluation de la fibrose dans les maladies chroniques du foie [123, 148].

3. Mesure de l'élasticité hépatique.

a.L'élastométrie impulsionnelle : FibroScan®

L'élastométrie impulsionnelle (EI) est la méthode d'imagerie la plus répandue actuellement pour la mesure de la fibrose hépatique. Elle utilise une sonde émettrice d'une vibration de basse fréquence (50 Hz). La vitesse de propagation de l'onde est directement proportionnelle à l'élasticité du parenchyme hépatique et est exprimée en kilopascals (kPa).

Cette méthode est très probablement plus représentative du parenchyme hépatique que la biopsie, car elle en évalue une part beaucoup plus importante (plusieurs mesures). La validité du test repose principalement sur la précision des mesures (interquartile < 30 % de la valeur de la médiane), mais aussi sur le pourcentage de mesures valides (au minimum 60 %) [149, 150].

L'EI est une procédure sans danger, rapide et réalisable en ambulatoire. Toutefois, l'obésité, l'ascite, l'inflammation aiguë ou l'hypertension portale réduisent sensiblement ses performances diagnostiques en diminuant le nombre de mesures valides et en augmentant la variabilité des mesures. Les pourcentages de mesures invalides ou imprécises atteignant respectivement 3,1 % et 15,8 % dans certaines séries, la praticabilité de l'EI par rapport aux autres tests non invasifs est discutable. De plus, des résultats faussement augmentés ont été rapportés en période postprandiale, après une consommation excessive d'alcool ou en situation de stéatose hépatique [151, 152].

La valeur d'élasticité augmente aussi parallèlement à l'indice de masse corporelle et en présence d'un syndrome métabolique. L'hépatite aiguë cytolytique modifie également les valeurs d'élasticité dès lors que les taux de transaminases sériques dépassent 5 fois la limite supérieure des valeurs usuelles (LSVU). L'interprétation correcte de l'EI doit impérativement prendre en compte tous les paramètres suscités[123].

L'EI est à ce jour la méthode de référence pour la mesure de l'élasticité hépatique. Plusieurs études et méta-analyses ont confirmé que l'EI possède de meilleures performances pour le diagnostic de cirrhose que pour le diagnostic de fibrose significative. La sensibilité et

la spécificité cliniques atteignent 90 % pour le diagnostic de cirrhose, toutes étiologies confondues, avec AUROC comprises entre 0.90 Et 0.95. Elle est en revanche moins performante pour le diagnostic des stades F2 et F3 (spécificité et sensibilité diagnostiques de l'ordre de 70 à 80 % et AUROC comprises entre 0.65 et 0.97) [149, 153].

Ses performances pour l'évaluation de la fibrose sont équivalentes pour l'hépatite chronique B, C et la coïnfection VIH-VHC [7, 12]. L'EI est particulièrement intéressante pour écarter le diagnostic de cirrhose, avec une valeur prédictive négative de l'ordre de 96 %, contre 74 % de valeur prédictive positive [13]. Dans les autres étiologies de maladies chroniques du foie (stéatopathie métabolique principalement), l'intérêt de l'EI est moins évident que dans les hépatopathies virales [148, 149].

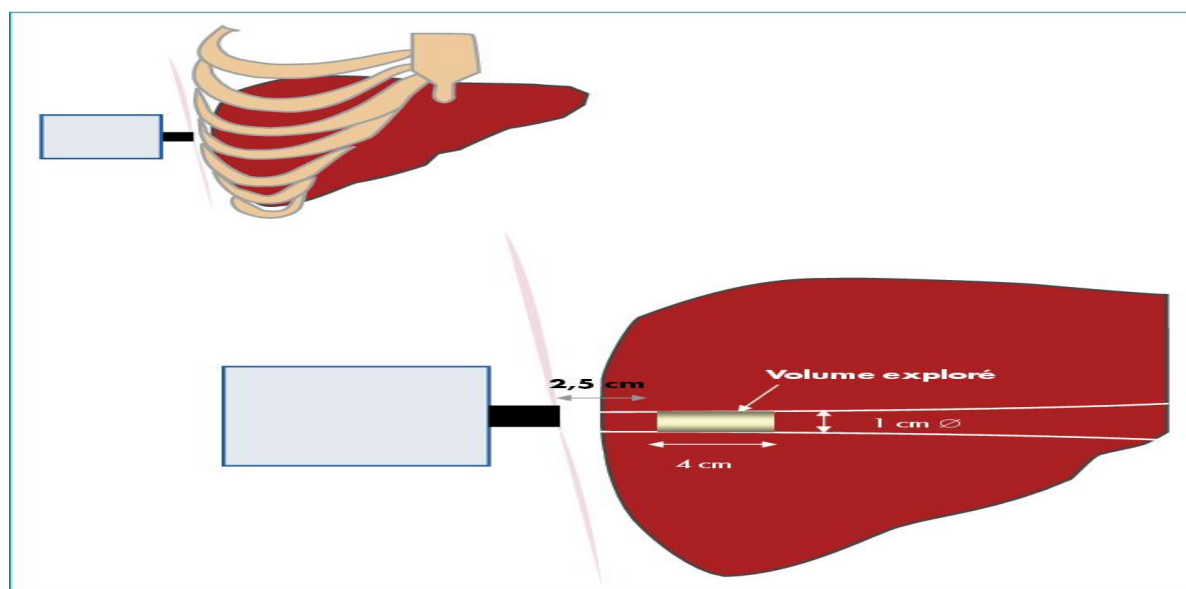


Figure 12 : Position de la sonde et volume de parenchyme hépatique exploré (image EchoSens).

b. Autres méthodes de mesure de l'élasticité hépatique

Il s'agit entre autres de l'élastographie par résonnance magnétique (MRE), technique capable de « balayer » le foie entier et réalisable en cas d'obésité et d'ascite. Le système d'impulsion de force de rayonnement acoustique (ARFI), lui, présente l'avantage de permettre la sélection de la portion à examiner en évitant les zones vascularisées et celles atteintes par la stéatose. D'autres techniques visant toutes à pallier au manque de faisabilité de l'EI ont été développées et sont en attente de critères objectifs de validité et d'interprétation.

4. Combinaison de tests non invasifs pour l'évaluation de la fibrose

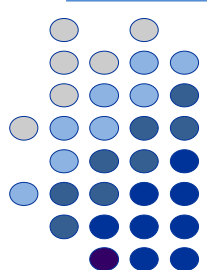
La combinaison de deux méthodes non invasives permettrait d'en améliorer la précision, de diminuer le nombre d'individus mal classés et de réduire le recours à une biopsie hépatique pour les patients situés dans la « zone grise » de certains tests. Une approche combinant deux tests biologiques de façon séquentielle a été proposée, c'est le cas de l'algorithme SAFE combinant l'index APRI et le Fibrotest®, et qui permet de recourir à une biopsie hépatique dans 50 % des cas contre 71 % en utilisant l'index APRI seul [154]. Une autre approche combinant plusieurs tests biologiques de façon synchrone (Fibrotest®, index de Forns et APRI) permettrait selon une autre étude d'éviter le recours à la biopsie chez 80 % des patients [155].

D'autres approches ont depuis été développées combinant un test biologique à la mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®. Le Fibroscan® étant plus précis pour le diagnostic de cirrhose et les biomarqueurs pour le diagnostic des stades précoces, leur association permet de réduire le pourcentage de patients mal-classés. Une étude plus récente visait à définir l'algorithme le plus précis pour le diagnostic de fibrose significative en incluant le Fibromètre®, le Fibrotest®, l'Hepascore, l'index APRI, le score ELF®, l'index de Forns, l'HA, le collagène IV ainsi que le Fibroscan®; la meilleure stratégie de dépistage de la fibrose significative consistait en la combinaison du Fibrotest® ou du Fibromètre® ou de l'Hepascore®(en première intention) avec le score ELF®(en seconde intention pour les cas indéterminés). Cette stratégie semble aussi performante que l'association Fibroscan®+ ELF® pour prédire une fibrose significative, mais présenterait également l'avantage d'être moins onéreuse [156].

5. Récapitulatif

	Avantages	Limites
Biopsie hépatique	- Information détaillée sur l'état histopathologique du foie - Sub-classification de la cirrhose (valeur pronostique)	- Évaluation semi-quantitative de la fibrose et non sur une échelle continue - Procédure invasive avec complications possibles - Variabilité intra et inter-observateur - Coût important
Biomarqueurs	- Bonne reproductibilité inter-laboratoire - Bonne praticabilité (environ 95 % des patients) - Performances validées pour le diagnostic de la fibrose significative et de la cirrhose - Réalisation possible en ambulatoire - Coût réduit (sauf tests brevetés)	- Manque de spécificité (influence de l'hémolyse, de l'inflammation...) - Utilisation validée en France pour une seule étiologie à ce jour (hépatite C chronique) - Zone grise avec obligation de combiner plusieurs tests ou de recourir à la biopsie - Surcoût associé aux tests brevetés
Mesure de l'élasticité hépatique	- Bonne reproductibilité - Performances élevées notamment pour le diagnostic de la cirrhose - Utilisation validée dans l'hépatite chronique C et B (Fibroscan®) - Valeur pronostique dans la cirrhose	- Praticabilité réduite (obésité, ascite pour le Fibroscan®) - Dispositif dédié requis et onéreux - Critères de validité mal définis *Faible capacité à distinguer les stades intermédiaires de fibrose

Tableau 13 : Avantages et limites de la biopsie hépatique et des méthodes non invasives pour l'évaluation de la fibrose dans les maladies chroniques du foie[123].



Deuxieme Partie

*Marqueurs non invasifs (Fibrotest-Actitest)
de la fibrose hépatique chez 699 patients*

I.INTRODUCTION

L'hépatite C chronique est un problème majeur de santé publique, touchant environ 1.2% de la population générale marocaine [8] et prédisposant ces personnes aux complications de la cirrhose et de la mort.

La détection de la fibrose hépatique progressive facilite l'intervention thérapeutique précoce qui prévient les lésions hépatiques irréversibles chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

La biopsie hépatique est considérée comme l'étalon-or pour évaluer le stade de la fibrose hépatique. Seulement, cette intervention invasive peut entraîner des complications chez les patients. Ainsi, la biopsie du foie n'est pas toujours une solution adéquate pour surveiller les hépatopathies en première intention.

Les nouveaux biomarqueurs non invasifs utilisant des marqueurs immunologiques et biochimiques ont montré des valeurs prédictives élevées pour le VHC.

L'algorithme FibroTest / ActiTest développé par Biopredictive (Paris, France) est le test non invasif le plus utilisé pour évaluer la sévérité de la fibrose hépatique et de la cirrhose selon le système de score METAVIR.

FibroTest et l'ActiTest permet d'estimer respectivement la fibrose hépatique et l'activité nécrotico-inflammatoire.

Nous présentons ici les résultats d'une étude observationnelle prospective visant à estimer la prévalence de la fibrose et de la cirrhose chez des patients marocains atteints d'hépatite C chronique selon FibroTest et ActiTest et à identifier des facteurs indépendants influençant la progression de la fibrose sévère à l'aide d'analyses univariées .

II. MATERIELS ET METHODES

A.Type d'étude

1. Lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective menée dans les Laboratoires d'Immunochimie et de Biochimie de l'Institut Pasteur du Maroc.

Adresse : 1, place Louis Pasteur. Quartier des Hôpitaux Casablanca 20360



Figure 13 : Institut Pasteur du Maroc

2. Durée de l'étude

Cette étude a duré 2 ans et demi, précisément depuis janvier 2014 jusqu'au juin 2016, c'est un fruit d'un partenariat entre le ministère de la santé et l'Institut Pasteur du Maroc d'une part et l'institut Pasteur et la société Bioprédicative d'autre part.

3. Population cible

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un projet de diagnostic de la fibrose hépatique au profit des patients qui bénéficient de la carte du Régime d'Assistance Médicale (RAMED).

Nous avons inclus des patients porteurs d'anticorps anti-VHC et d'ARN-VHC positifs.

La quantification de l'ARN du VHC a été réalisée par des techniques de PCR en temps réel.

Les patients présentant des facteurs confondants tels que la consommation d'alcool, les médicaments hépatotoxiques (par exemple les antibiotiques, le paracétamol...), la co-infection par le VHB ou le VIH et les maladies hépatiques auto-immunes ont été exclus.

Au total cette étude a ciblé 699 patients marocains atteints du VHC chronique et provenant de plusieurs régions du royaume.

B. Méthodologie

1. Dosage des biomarqueurs Fibrotest- Actitest

a. Prélèvements

Tous les prélèvements ont été faits à l'institut pasteur.

- ❖ Les analyses sont réalisées sur sérum ou plasma.
- ❖ Le sang est recueilli chez des patients à jeun, sur un tube sec de 5 ou 7 ml.
- ❖ L'échantillon sanguin est centrifugé dans les 2 heures suivant le prélèvement.
- ❖ Les conditions de centrifugation, vitesse et durée, sont conformes aux recommandations.

b. Dosages des protéines spécifiques

L' α 2MG, l'Hpt et l'ApoA1 ont été analysés dans le laboratoire d'immunochimie par méthodes immunonéphélométriques (mesure de l'intensité de la lumière dispersée sous un angle fixe de 13 - 24 degrés) à l'aide de l'automate BNProSpec® *(Siemens Healthcare Diagnostics).

Le BNProSpec est un analyseur néphélométrique totalement automatisé pour le dosage des protéines. 49 paramètres différents sont disponibles et le système est fourni avec 66 protocoles de dosages différents pour les dosages dans le sérum, le plasma, l'urine ou le LCR. Le système travaille sur tubes primaires et/ou secondaires et est équipé de portoirs dédiés aux faibles volumes de prélèvement qu'on peut garder en cupules. Tous les réactifs, réactifs

auxiliaires, calibrateurs et contrôles Siemens, sont utilisés dans leurs flacons d'origine identifiés par codes à barres. Les réactifs, réactifs auxiliaires et contrôles de qualité sont stockés à bord d'un compartiment réfrigéré.

* automate validé par Bioprédicative® [115]

c. Dosage des autres biomarqueurs :

La bilirubine totale, la γ GT) et les ALAT ont été mesurés dans le laboratoire de biochimie par un analyseur de biochimie automatisé (VITROS®Chemistry System Ortho Clinical Diagnostics).*

* automate validé par Bioprédicative® [115]

d. Score de Fibrotest- Actitest®

Les scores FibroTest et ActiTest ont été calculés sur le site internet de Biopredictive (www.biopredictive.com) et les résultats ont été fournis avec des algorithmes de sécurité.

Le résultat des différents marqueurs est exprimé par un score allant de 0 à 1 proportionnel à la gravité de la fibrose et de l'activité inflammatoire avec une conversion au stade METAVIR selon le schéma suivant (Tableau 15):

- ❖ pour FibroTest®, F0 sans fibrose, F1 pour la fibrose minime, F2 pour la fibrose modérée, F3 pour la fibrose avancée et F4 pour la cirrhose.
- ❖ Pour ActiTest®, A0 aucune activité, A1 pour l'activité minime , A2 pour l'activité importante et A3 pour l'activité sévère .

Selon les critères de BioPredictive, une fibrose hépatique significative est définie par $F \geq 2$ (score $\geq 0,49$), une cirrhose est définie par F4 (score $> 0,75$) et une activité hépatique significative définie par $A \geq 2$ (score $> 0,52$).

Pannel A		
FibroTest®	Estimation stades fibrose*	Interprétation
0,00-0,21	F0	Pas de fibrose
0,22-0,27	F0-F1	
0,28-0,31	F1	Fibrose minime
0,32-0,48	F1-F2	
0,49-0,58	F2	Fibrose modérée
0,59-0,72	F3	Fibrose avancée
0,73-0,74	F3-F4	
0,75-1,00	F4	Fibrose sévère (Cirrhose)
Pannel B		
Actitest®	Estimation stades activité inflammatoire*	Interprétation
0,00-0,17	A0	Pas d'activité
0,18-0,29	A0-A1	
0,30-0,36	A1	Activité minime
0,37-0,52	A1-A2	
0,53-0,60	A2	Activité modérée
0,61-0,63	A2-A3	
0,64-1,00	A3	Activité sévère
*selon système de classification METAVIR		

**Tableau 15. Conversion des scores de FibroTest® (Pannel A)
et d'Actitest® (Pannel B) en système METAVIR**

C. Saisie des données et analyse statistique

Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SD ou en nombre (pourcentage).

les odds ratios (OR) ou rapport des chances, l'intervalle de confiance à 95% (IC) correspondant et les valeurs P ont été calculés.

Nous avons comparé les caractéristiques démographiques et de maladies relatives aux critères donnés par BioPredictive en utilisant le test de Student et le test de Chi-deux, selon le cas.

Tous les prédicteurs potentiels de fibrose et de cirrhose avec $P < 0,3$ ont été évalués en utilisant la procédure de diagnostic de régression logistique.

Les valeurs de P inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Toutes ces analyses ont été réalisées par SPSS pour Windows version 16.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).



Figure 14 : Logiciel SPSS

III RESULTATS

A.Caractéristiques descriptives des patients:

1.Age :

L'âge moyen de l'ensemble de la population étudiée est de $59,2 \pm 24,8$ ans .

On a une nette prédominance des sujets dont la tranche d'âge est comprise entre 48 à 64ans avec un taux qui dépasse 46% suivie de la tranche d'âge 65-81ans (31%) puis 31-47 ans (16%) les autres catégories ont des taux très faible .(Figure 15)

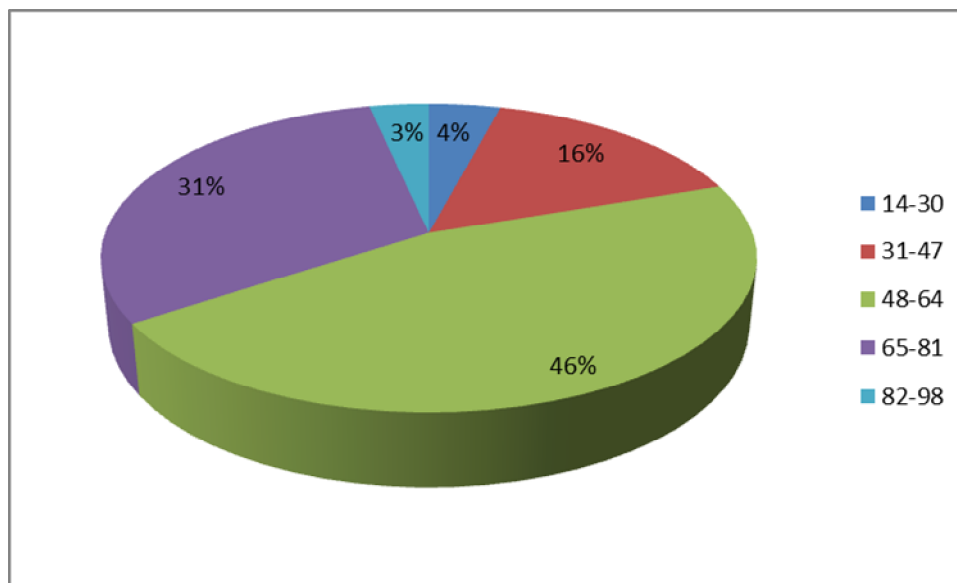


Figure 15 : distribution de la population selon les tranches d'âge

2. Sexe :

La population de notre étude comporte 699 patients dont 37.5% sont des hommes et 62.5% des femmes, les patients répertoriés sont en majorité des femmes, avec un sex-ratio H/F de 0.6 (Figure : 16).

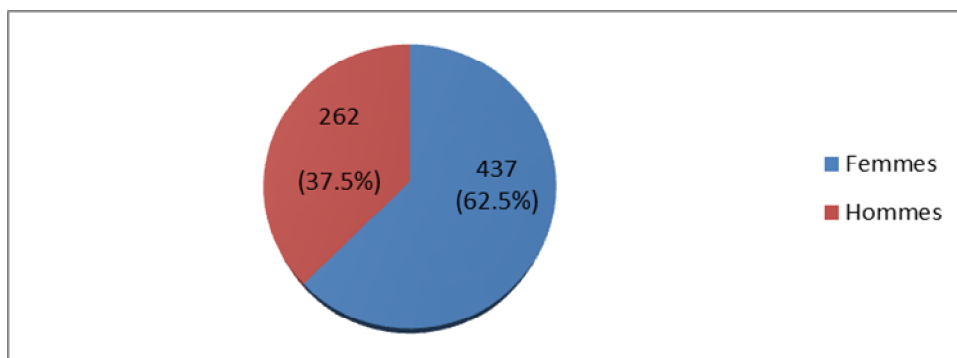


Figure 16 : distribution de la population selon le sexe

La figure suivante (Figure: 17) montre la distribution selon le paramètre âge/sexe, on remarque que le tranche d'âge 46-61ans est la plus représentée dans les deux groupes de sexe suivies de la tranche d'âge 62-77ans.

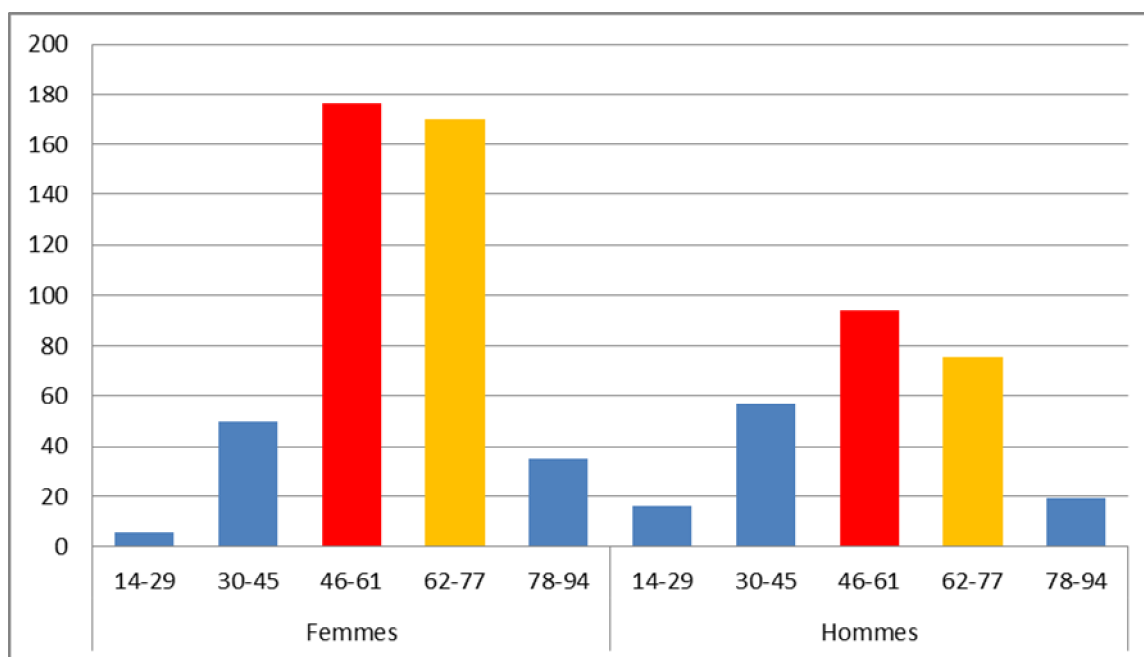


Figure 17: Distribution des patients selon le paramètre sexe/âge

3. Provenance des patients

Les patients de notre étude proviennent des différentes régions du royaume avec une prédominance des patients provenant de Casablanca (70%) puis d'El Jadida ,Béni Méllal (5% chacune) Khouribga, Safi, Settât (3% chacune) et l'ensemble des autres régions représente environ 11%.

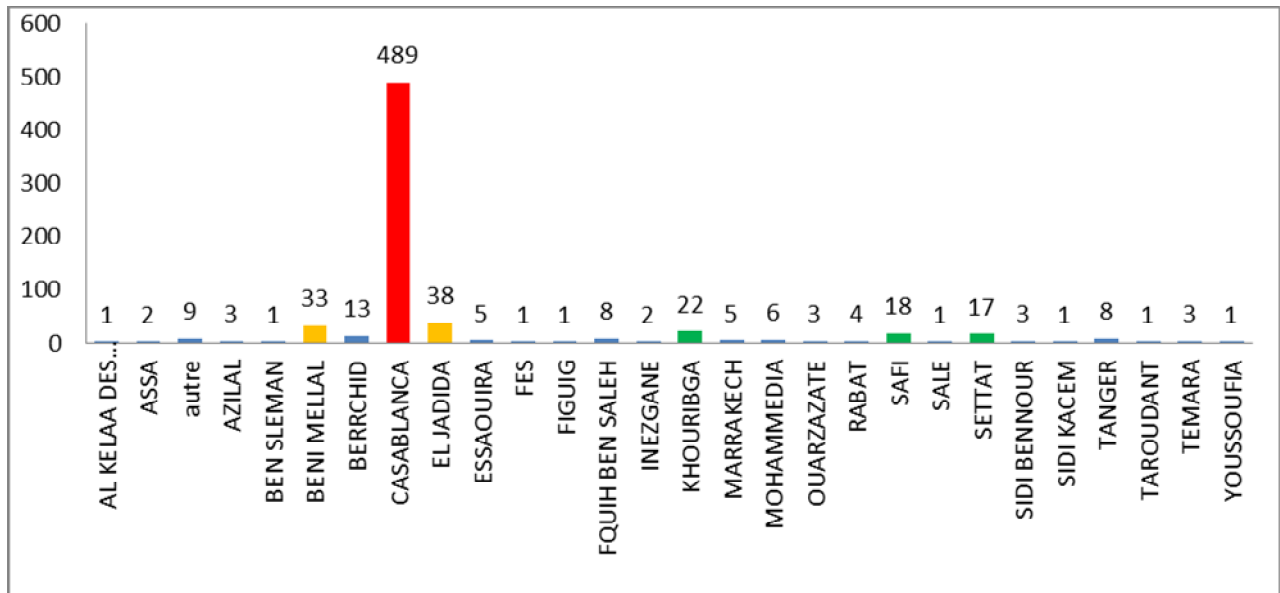


Figure 18 : distribution des patients selon leur provenance.

4. Les stades de fibrose

Les stades de fibrose estimés par FibroTest® chez l'ensemble de la population étudié est réparti comme suit (Figure 19):

- Absence ou fibrose minime (F0, F1) chez 159 patients (22,8%),
- F1-F2 chez 118 patients (16,9%),
- Fibrose modérée (F2) chez 73 patients (10,4%),
- Fibrose avancée (F3) chez 99 patients (14,2%)
- F3-F4 chez 22 patients (3,1%) .

- Cirrhose (F4) chez 228 patients (32,6%).

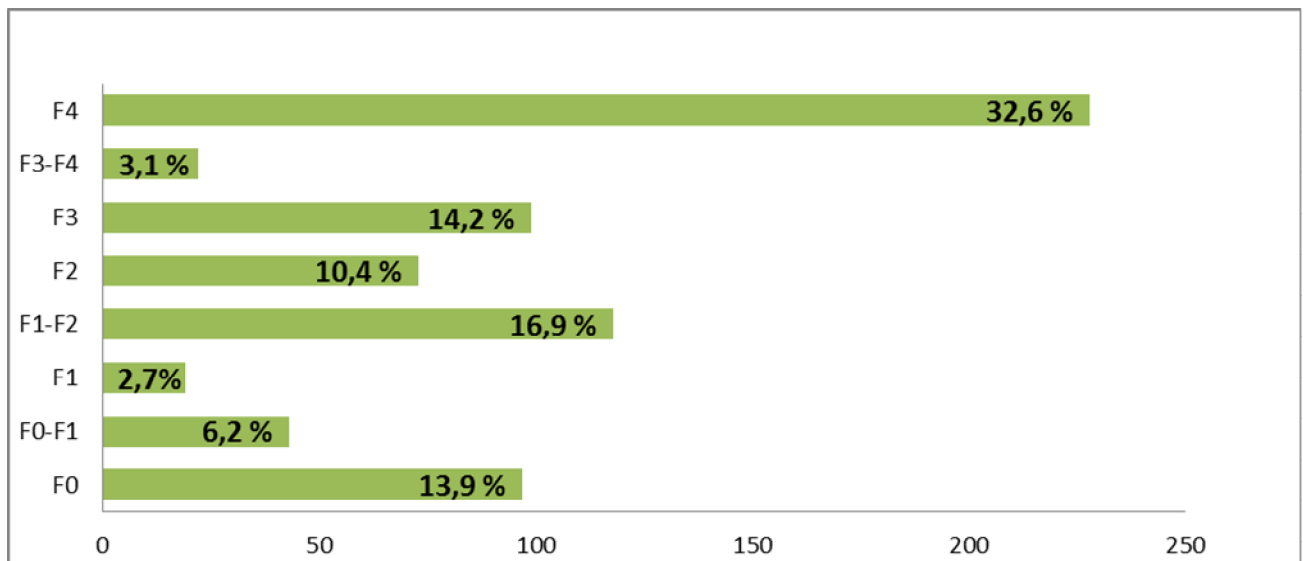


Figure 19 : Distribution des différents stades de fibrose estimés par Fibrotest®

D'après ces résultats et selon les critères de BioPredictive (tableau :15), on constate qu'environ 39.7% de la population étudiée n'a pas de fibrose significative, 27.7% ont une fibrose modérée ou avancée et 32.6% ont une fibrosé sévère (cirrhose).

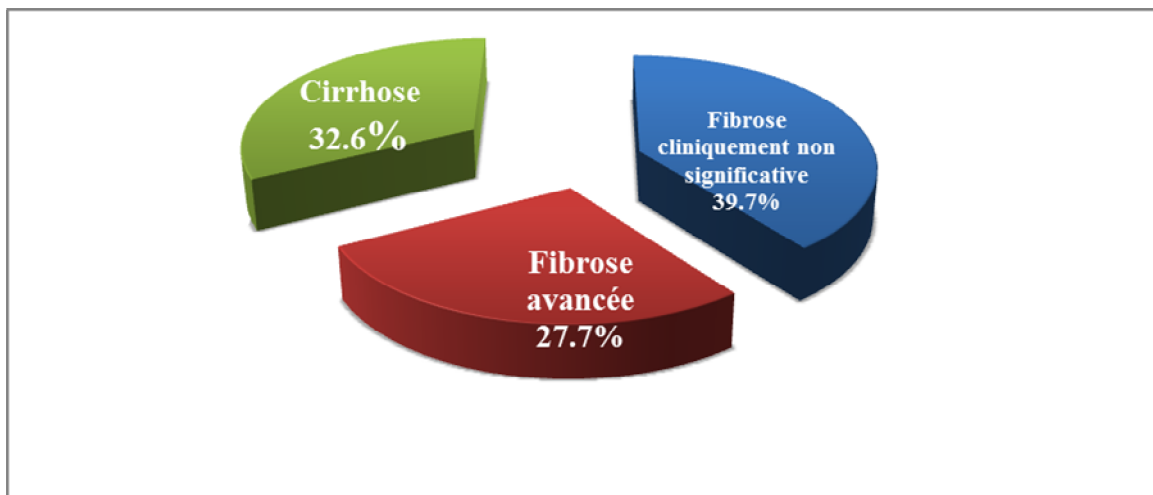


Figure 20 : Distribution des stades de la fibrose estimés par FibroTest®

4. L'activité inflammatoire

Les grades de l'activité nécrotico-inflammatoire estimée par l'Actitest ont montré les résultats suivantes (Figure : 21) :

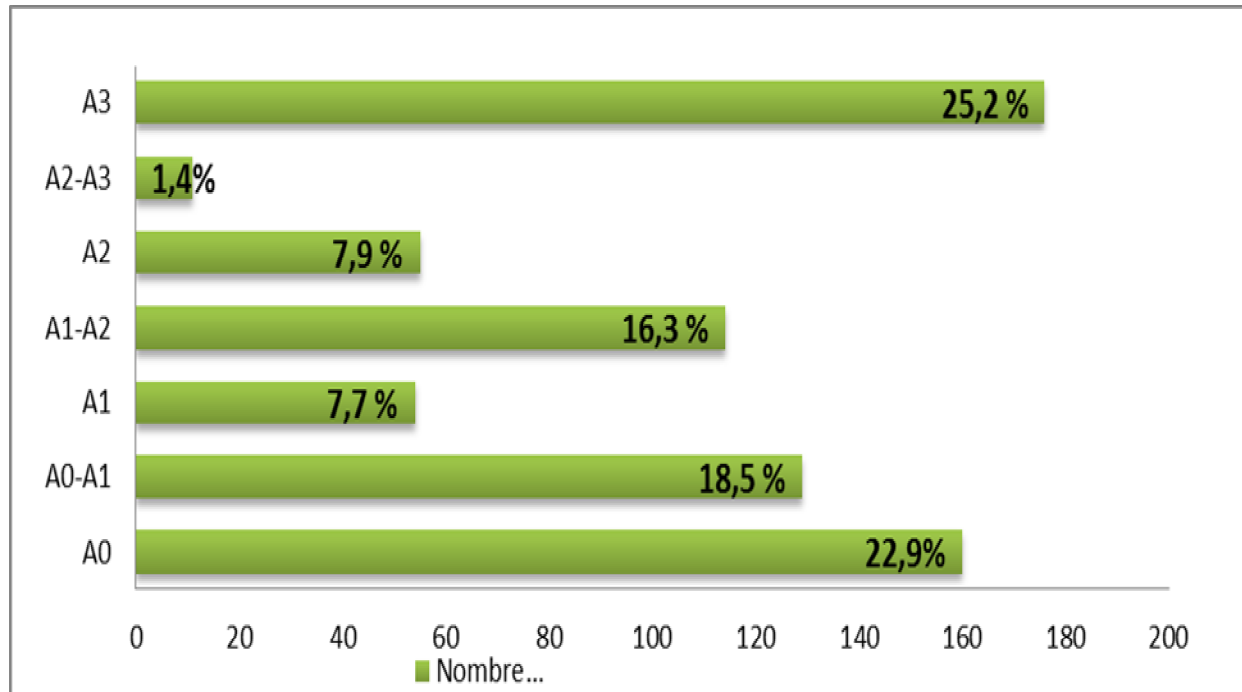


Figure 21: Distribution des stades de l'activité inflammatoire estimés par Actitest® chez l'ensemble de la population

Selon les critères de BioPredictive (tableau :15) 41.4 % de la population n'avait pas d'activité inflammatoire (A0 ; A0-A1), 24% ont montré une activité minimale à modérée (A1 ; A1-A2), 9.4 % avec une activité modérée à sévère (A2 ; A2-A3) et 25.2% ont une activité sévère.

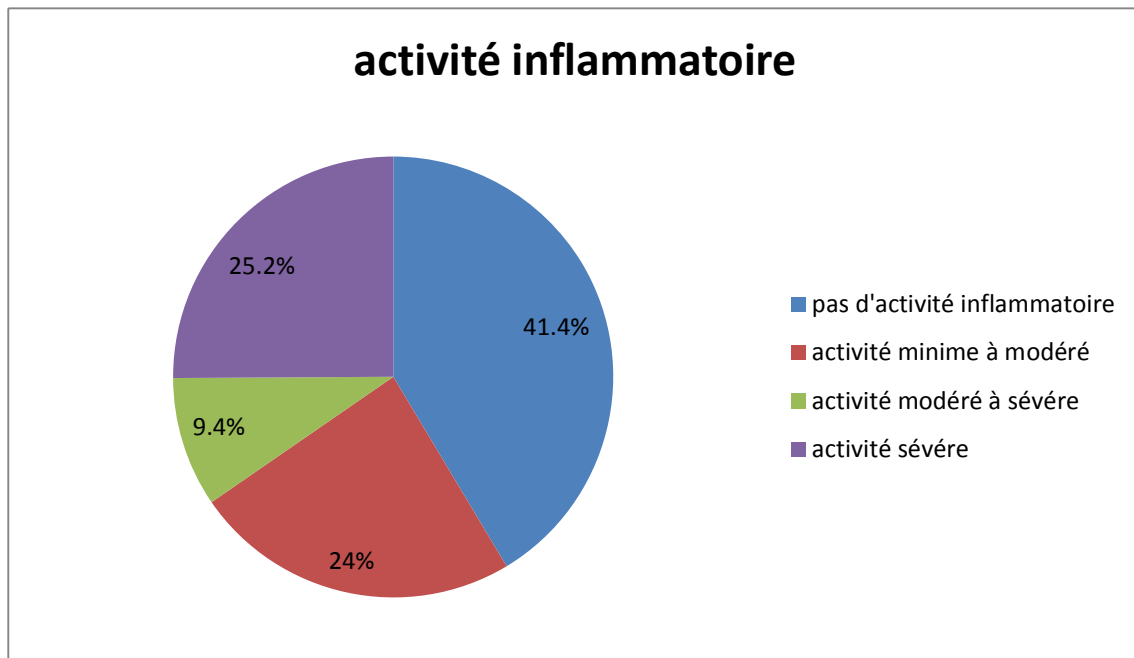


Figure 22 : Distribution des stades de l'activité nécrotico-inflammatoire estimés par l'Actitest en fonction de la signification clinique

B. Analyse univariée :

Les résultats de l'analyse de régression logistique univariée des facteurs influençant la progression de la fibrose sévère ($F \geq 2$) sont présentés dans le tableau 16.

Caractéristiques démographiques	Fibrose insignifiante (n = 277)	Fibrose significative (n = 194)	P-valeurs	OR (odds ratio)	IC (intervalle de confiance)
Âge médian (années)	51 (41-59)	62 (54.7-71)	< 0.0001	1.1	1.05-1.08
Groupe d'âge, n (%)					
<55	170 (61.4)	48 (24.7)	< 0.0001	4.8	3.2-7.2
≥55	107 (38.6)	146 (75.3)			
Groupe d'âge, n (%)					
Homme, n (%)	104 (37,5)	65 (33,5)	0.3	0.8	0.6-1.2
Femme, n (%)	173 (62,4)	129 (66,5)			
Activité nécro-inflammatoire, n (%)					
Activité insignifiante	214 (77,3)	60 (30,9)	< 0.0001	7.6	5-11.5
Activité significative	63 (22,7)	134 (69,1)			

Tableau 16. Analyse univariée des facteurs influençant la fibrose significative

D'après ces résultats, on constate qu'il n'y a pas une association significative entre la fibrose hépatique significative et le sexe.

En revanche, l'âge au diagnostic (OR 1.1, IC à 95% 1–1.2, $P < 0.0001$) était significativement associé à une fibrose hépatique significative.

De plus, les patients âgés de plus de 55 ans avaient tendance à présenter une fibrose significative plus fréquemment que les patients plus jeunes (OR 4,8, IC à 95% 3,2-7,2, $p < 0,0001$).

Enfin, les patients ayant une activité nécro-inflammatoire significative étaient beaucoup plus susceptibles de développer une fibrose significative (OR 7,6, IC 95% 5-11,5, $P < 0,0001$).

IV. DISCUSSION

C'est la première étude à évaluer la prévalence de la fibrose et de la cirrhose selon FibroTest et ActiTest chez des patients marocains atteints d'hépatite C chronique.

Cette étude a intéressé 699 patients provenant des différentes régions du royaume avec une prédominance des patients de la région du grand Casablanca –Settat. Cela est probablement expliqué par :

- proximité du laboratoire de l'analyse (Institut Pasteur – Casablanca) ;
- la forte prévalence du VHC dans cette région (vu que ces régions sont les plus peuplées) ;
- Le manque d'information ou de formation continue des médecins prescripteurs du FT-AT notamment dans les régions périphériques.

On recommande alors le renforcement de l'information et la formation continue des médecins prescripteurs afin de généraliser le test dans les différentes régions pour faciliter l'accès au diagnostic de la fibrose et ainsi diminuer le recours à la biopsie hépatique qui est invasive et coûteuse.

Concernant l'âge, les patients VHC+ âgés de 55 ans et plus ont 4.8 fois plus de risque de développer une fibrose significative voire une cirrhose avec toutes les conséquences matérielles et humaines engendrées.

La classification de la sévérité de la fibrose hépatique et les grades de l'activité nécrotico-inflammatoire selon le système de score METAVIR est essentielle pour définir le pronostic et la prise en charge de la maladie.

Selon les critères de BioPredictive, une fibrose hépatique significative est définie par $F \geq 2$ (score $\geq 0,49$) et la cirrhose définie par F4 (score $> 0,75$).

Dans notre étude nous avons trouvé que 27.7% des patients ont une fibrose hépatique significative (stades F2 et F3) et 32.6% ont une cirrhose du foie (stade F4). Cette cirrhose est-elle même liée à l'âge mais pas directement liée au sexe et l'activité nécrotico-inflammatoire.

Cette prévalence très élevée de cirrhose est potentiellement corrélée à l'âge vu que 92.2% des patients cirrhotiques ont un âge plus 55 ans avec un âge médian de 66 ans. Au fil des années et en l'absence de diagnostic et de traitement, les patients développent plus rapidement la cirrhose voire le carcinome hépatocellulaire.

Quant à l'activité nécrotico-inflammatoire, 59% de la population de F0 à F3 avait une activité significative dont plus de 25% une activité sévère (A3).

Chiffres très alarmants, devront ainsi déclencher le lancement d'un plan d'urgence et d'intervention pour arrêter voire diminuer l'ampleur de ce fléau.

Dans ce sens, nous apprécions les efforts émis par l'Etat notamment dans :

- l'élaboration d'une nouvelle stratégie nationale et d'un plan d'action 2017-2021 pour la lutte contre les hépatites virales [8]
- le lancement d'un nouveau programme national pour lutter contre l'hépatite C, développé récemment par la Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies au ministère de la Santé vise l'éradication de l'épidémie du VHC d'ici 2030.

Cette nouvelle stratégie prévoit une prise en charge et un traitement à faible coût des personnes atteintes grâce à la généralisation du Régime d'assistance médicale (Ramed) et à la mise sur le marché des médicaments génériques (notamment le Sofosbuvir) grâce à l'engagement de l'État et à la forte mobilisation de la société civile.

Dans une méta-analyse [157] comprenant neuf études FibroTest, un total de 1 679 patients (médiane 46 ans, 60% d'hommes) ont été inclus. L'ensemble prévalence de fibrose significative (F2-F4) et de cirrhose (F4) étaient respectivement de 45% (entre 3 et 60%) et de 9% (0-15%).

Six de ces études (N = 1 301) comprenaient des patients infectées par le VHC sans états de co-morbidité [103, 106, 110, 158, 159].

Les trois autres études comprenaient des populations particulières d patients infectés par le VHC, y compris une étude avec des patients infectés par le VIH / VHC (N = 130) [160], une étude avec hémodialyse et receveurs de greffe rénale (N = 110) [147], et une étude avec des patients atteints de vascularite liée au VHC (N = 138)[161]. Alors que quatre études ont été rapportées par les développeurs du FibroTest [102,165,146,166], cinq études ont été publiées par des chercheurs indépendants[105,109 ,163,164].

En Roumanie une étude réalisé au moyen du Fibrotest dans les mêmes conditions que les notre a intéressé 206 personnes atteint de VHC chronique a montré que 63.1% avait un fibrose significative avec 34.0% une fibrose modérée (F2) ; 21.3% une fibrose avancée F3 et 7.8% une Cirrhose F4 [162].

En outre, les limites actuelles de FibroTest / ActiTest sont leur incapacité à distinguer les stades intermédiaires de la fibrose. Cependant, les performances de FibroTest et ActiTest sont excellentes par rapport à la biopsie du foie pour le diagnostic de la fibrose avancée ou de la cirrhose et permettent de fournir des informations essentielles aux cliniciens sans exposer les patients aux risques de la biopsie du foie.



Cette étude montre que le FibroTest®/Actitest® semblent être un bon marqueur non invasif pour l'évaluation de la fibrose et de l'activité nécrotico-inflammatoire du foie au cours de l'hépatite C chronique.

La prévalence accrue de la fibrose cliniquement significative et de la cirrhose en particulier chez les patients âgés de plus de 55 ans et le manque de sensibilité et de précision du FibroTest/Actitest dans les stades précoces et intermédiaires de la fibrose nécessitent les mesures suivantes :

- ❖ la généralisation de Fibrotest/Actitest dans l'ensemble des laboratoires des hôpitaux régionaux du Royaume du Maroc ;
- ❖ l'introduction du Fibroscan à côté du Fibrotest dans le programme national de la lutte contre l'hépatite virale C afin d'augmenter d'une part la sensibilité de ces tests non invasifs et de trancher dans les stades intermédiaires de la fibrose hépatique et d'autre part, diminuer le recours aux méthodes invasives (PBH) coûteuse pour le patient et le système de santé national.
- ❖ et enfin le renforcement de la formation continue des médecins prescripteurs et les biologistes afin de généraliser la réalisation de ces examens.



RESUME

Titre : Bio-marqueurs non invasifs (Fibrotest-Actitest) de la fibrose hépatique chez 699 patients atteints d'hépatite C chronique

Auteur : BAHLOUAN Youssef

Mots clés : hépatite C, Fibrose, activité nécrotico-inflammatoire, Fibrotest, Actitest.

OBJECTIF

FibroTest -ActiTest est un tests non invasifs utilisé pour déterminer les stades de la fibrose et de l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique. L'objectif de notre étude est d'évaluer la prévalence de la fibrose et de la cirrhose chez des patients atteints d'hépatite virale chronique C au moyen de FibroTest-ActiTest et identifier les facteurs influençant la progression de la fibrose.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

C'est une étude prospective réalisée à l'Institut Pasteur du Maroc du janvier 2014 au Juin 2016. Nous avons inclus les patients porteurs d'anticorps anti-VHC et ARN-VHC positifs. Les patients présentant des facteurs de confusion comme la consommation d'alcool, les médicaments hépatotoxiques, la coïnfection par le VHB ou VIH et les hépatites auto-immunes ont été exclus.

Les marqueurs immunologiques(α 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1) et biochimiques(γ -glutamyltransférase, alanine aminotransférase et bilirubine totale) sériques ont été analysés par néphélométrie(BN ProSpec®) et un système de chimie (VITROS® Ortho Clinical)respectivement.

RESULTATS

Sur 699 patients d'âge moyen de 59 ans , 62,5% ont était des femmes. 39.7% de la population n'avais pas de fibrose significative, 27.7% ont une fibrose modérée ou avancée (score $\geq 0,49$) et 32.6% ont une cirrhose (score $> 0,75$).

L'analyse de la régression logistique des facteurs influençant la fibrose sévère ($F \geq 2$) a montré qu'un âge de plus de 55 ans(OR=4,8 ; IC à 95% 3,2-7,2 ; $p < 0,0001$); ainsi qu'une activité nécrotico-inflammatoire significative(OR =7,6 ; IC à 95% 5-11,5 ; $P < 0,0001$) sont des facteurs de risques favorisant la progression de la fibrose hépatique.

CONCLUSION

Notre étude montre une prévalence accrue de la fibrose avancée et de la cirrhose chez les patients âgés de plus de 55 ans.

ABSTRACT

Title: Non-invasive bio-markers (Fibrotest-Actitest) of hepatitis fibrosis at 699 chronic hepatitis C patients

Author: BAHLOUAN Youssef

Key words: Hepatitis C, Fibrosis, Necrotico-inflammatory activity, Fibrotest, Actitest.

BACKGROUND:

FibroTest and ActiTest are non-invasive tests used to determine the stages of fibrosis and grades of hepatic necrotic-inflammatory activity. The main objective of our study is to evaluate the prevalence of fibrosis and cirrhosis in Moroccan patients with chronic viral hepatitis C using FibroTest and ActiTest and to identify the independent factors influencing the progression of fibrosis.

MATERIALS AND METHODS

This is a prospective study conducted at the Pasteur Institute of Morocco from January 2014 to December 2016. We included patients with antibodies to HCV and HCV-RNA positive. Patients with confounding factors such as alcohol consumption, hepatotoxic drugs, co-infection with hepatitis B virus or HIV, and autoimmune liver disease were excluded. The immunological (α 2-macroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1) and biochemical (γ -glutamyltransferase, alanine aminotransferase and total bilirubin) markers were analyzed by nephelometry on the BN ProSpec® system and the VITROS ® Ortho Clinical Diagnostic chemistry system respectively.

RESULTS

In 699 patients, 62.5% were female and the average age was 59 years. 39.7 % of the studied population had no significant fibrosis, 27.7% had a moderate or advanced fibrosis (score $\geq$ 0.49) and 32.6% had cirrhosis (score $>$ 0.75). Univariate logistic regression analysis of the factors influencing the progression of severe fibrosis ($F \geq 2$) shows that patients over the age of 55 tend to develop clinically significant fibrosis more frequently than younger patients (OR = 4.8, 95% CI 3.2-7.2, $p < 0.0001$). Patients with significant necrotico-inflammatory activity were significantly more likely to develop significant fibrosis (OR = 7.6, 95% CI 5-11.5, $P < 0.0001$).

CONCLUSION

Our study shows an increased prevalence of advanced fibrosis and cirrhosis in patients over 55 years of age.

ملخص

العنوان : علامات بيولوجية غير جراحية (فيبروتيسست – أكتيتست) لتليف الكبد عند 699 مريضا بالتهاب الكبد

المزمن C

الكاتب : بهلوان يوسف

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد C، التليف، التهابات الكبد النخرية ، فيبروتست، أكتيتست.

خلفية:

فيبروتيسست و أكتيتست هي اختبارات غير جراحية مستخدمة لتحديد مراحل التليف ودرجات نشاط التهابات الكبد النخرية. الهدف الرئيسي من دراستنا هو تقييم مدى انتشار تليف وتشمع الكبد لدى المرضى المغاربة الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن C باستخدام فيبروتيسست و أكتيتست والتعرف على العوامل المستقلة التي تؤثر على تطور التليف.

الأدوات والأساليب

هذه دراسة استطلاعية أجريت في معهد باستور للمغرب من يناير 2014 إلى يونيو 2016. وشملت المرضى حاملي الأجسام المضادة لفيروس التهاب الكبد C و الحامض النووي الريبي لفيروس التهاب الكبد C. تم استبعاد المرضى الذين يعانون من عوامل خارجية مثل استهلاك الكحول، والأدوية الكبدية، وعدوى فيروس التهاب الكبد B أو فيروس نقص المناعة البشرية، وأمراض الكبد المناعية الذاتية.

تم قياس علامات المناعة ($\alpha 2$ -مأكروغلوبولين، هابتوغلوبين، أبوليوبروتين A1) والكيمياء الحيوية (γ -غلوتاميل ترانزفيراس، ألانين أمينوترانزفيراس و بيليروبين الكلي) بواسطة نظام BN ProSpec® ونظام VITROS® Ortho Clinical Diagnostic تواليا.

النتائج

من بين 699 مريضا، كان 62.5% منهم إناث و متوسط الأعمار 59 عاما. 39.7% من مجموع المرضى ليس لديهم تليف كبدي كبير، و 27.7% لديهم تليف معتدل أو متقدم (النتيجة ≤ 0.49). 32.6% لديهم تشمع كبدي (النتيجة < 0.75). ويظهر تحليل الانحدار اللوجستي أحادي المتغيرات للعوامل المؤثرة في تطور التليف الحاد ($F \geq 2$) أن المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 55 أكثر عرضة للتليف الكبدي من المرضى الأصغر سنا ($OR = 4.8, 95\% CI 3.2-7.2, p < 0.0001$). كما أن المرضى الذين يعانون من نشاط كبير للإلتهابات النخرية هم أكثر عرضة لتطور تليف كبير ($OR < 0.0001$). ($P < 0.0001$; IC à 95% 5-11,5 ; $= 7,6$).

استنتاج

تظهر دراستنا زيادة انتشار التليف المتقدم و تشمع الكبد في المرضى الذين تزيد أعمارهم على 55 عاما.



1. Organization, W.H., *Global hepatitis report 2017*. 2017.
 2. P. Miallhes, C.T., *L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C* 2000.
 3. Losikoff, P.T., A.A. Self, and S.H. Gregory, *Dendritic cells, regulatory T cells and the pathogenesis of chronic hepatitis C*. *Virulence*, 2012. **3**(7): p. 610-620.
 4. Gaudy, C. and A. Goudeau, *La diversité du virus de l'hépatite C: méthodes d'étude, implication dans la pathogénèse et la résistance au traitement*. *Virologie*, 2005. **9**(5): p. 343-355.
 5. Messina, J.P., et al., *Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes*. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 2015. **61**(1): p. 77-87.
 6. Umar, M., et al., *Hépatite C: diagnostic, prise en charge et prévention*. *Prévention*, 2013. **11**: p. 4.
 7. Committee on a National Strategy for the Elimination of Hepatitis, B., et al., in *Eliminating the Public Health Problem of Hepatitis B and C in the United States: Phase One Report*, G.J. Buckley and B.L. Strom, Editors. 2016, National Academies Press (US)
- Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.: Washington (DC).
8. <http://www.maroc.ma/fr/actualites/ministere-de-la-sante-elaboration-dune-strategie-nationale-et-dun-plan-daction-2017-2021>.
 9. (EASL), E.A.f.t.S.o.t.L., 2017.
 10. © World Gastroenterology Organisation, *Hépatite C: diagnostic, prise en charge et prévention*. 2014.
 11. Chen, S.L. and T.R. Morgan, *The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection*. *Int J Med Sci*, 2006. **3**(2): p. 47-52.
 12. Floret, N., et al., *Sharp Decrease of Reported Occupational Blood and Body Fluid Exposures in French Hospitals, 2003-2012: Results of the French National Network Survey, AES-RAISIN*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015. **36**(8): p. 963-8.
 13. Terrault, N.A., et al., *Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study*. *Hepatology*, 2013. **57**(3): p. 881-9.
 14. Wang, C.C., et al., *Cervicovaginal shedding of hepatitis C viral RNA is associated with the presence of menstrual or other blood in cervicovaginal fluids*. *J Clin Virol*, 2011. **50**(1): p. 4-7.

15. TRINCHET, J.-C., *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2002: p. 144-153.
16. BROUTIN, S., et al., *Histoire naturelle et diagnostic de l'hépatite C*. 2006. **25**: p. 49-56.
17. Rodger, A.J., et al., *Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975*. *Hepatology*, 2000. **32**(3): p. 582-7.
18. Villano, S.A., et al., *Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection*. *Hepatology*, 1999. **29**(3): p. 908-14.
19. DALIBON, P., *Diagnostic et clinique de l'hépatite C*. 2015.
20. Raffaele, A., et al., *High prevalence of HCV infection among the general population in a rural area of central Italy*. *Eur J Epidemiol*, 2001. **17**(1): p. 41-6.
21. Thomas, D.L., *Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection*. *Hepatology*, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S201-9.
22. Hépatite, C., *Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients*. Document à l'usage des, 2001.
23. Mathurin, P., et al., *Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity*. *Hepatology*, 1998. **27**(3): p. 868-72.
24. Montalto, G., et al., *Serum HCV-RNA and liver histologic findings in patients with long-term normal transaminases*. *Dig Dis Sci*, 1997. **42**(8): p. 1703-7.
25. Marcellin, P., S. Levy, and S. Erlinger, *Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels*. *Hepatology*, 1997. **26**(3 Suppl 1): p. 133s-136s.
26. <http://hepatoweb.com/hepatite-C-infection.php>.
27. Boyer, N. and P. Marcellin, *Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C*. *J Hepatol*, 2000. **32**(1 Suppl): p. 98-112.
28. Pham, P., et al., *Cirrhose et carcinome hépatocellulaire : diagnostic et suivi biologique*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2017. **2017**(490): p. 64-71.
29. Dhumeaux, D., *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C: rapport de recommandations 2014*. 2014: EDP Sciences.
30. Bedossa, P., D. Dargere, and V. Paradis, *Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 2003. **38**(6): p. 1449-57.

31. Morgan, R.L., et al., *Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies*. Ann Intern Med, 2013. **158**(5 Pt 1): p. 329-37.
32. Dalibon, P., *Diagnostic et clinique de l'hépatite C*. Actualités Pharmaceutiques, 2016. **55**(552): p. 21-24.
33. www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/, and HEPATITE_C.pdf, *Hépatite C. Précis de*

biopathologie analyses

médicales spécialisées. 2016.

34. Aube, C., et al., *Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis*. J Hepatol, 1999. **30**(3): p. 472-8.
35. Halfon, P., et al., *Intérêt et limites des méthodes non invasives de prédiction de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C: une alternative à la biopsie hépatique*. La Presse Médicale, 2007. **36**(3, Part 2): p. 457-466.
36. Huwart, L., et al., *Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis*. Gastroenterology, 2008. **135**(1): p. 32-40.
37. Chevaliez, S. and J.-M. Pawlotsky, *Méthodes alternatives au prélèvement sanguin pour le diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C*. BEH WEB. INVS. SANTE. FR, 2013. **25**: p. 1-5.
38. santé, H.A.d., *Actualisation des actes de biologie*

médicale relatifs au diagnostic

et à la prise en charge

des hépatites B, C et D. 2017.

39. Leroy, V., *Le traitement de l'hépatite C en 2016*. 2016.
40. Mallat, P.A., et al., *Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C*. AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie), 2017.
41. Lotersztajn, S., et al., *Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2005. **45**: p. 605-28.

42. Friedman, S.L., *Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver*. *Physiol Rev*, 2008. **88**(1): p. 125-72.
43. Housset, C., D.C. Rockey, and D.M. Bissell, *Endothelin receptors in rat liver: lipocytes as a contractile target for endothelin 1*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. **90**(20): p. 9266-70.
44. Lemoine, S., et al., *Origins and functions of liver myofibroblasts*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2013. **1832**(7): p. 948-954.
45. Beaussier, M., et al., *Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries*. *Lab Invest*, 2007. **87**(3): p. 292-303.
46. Goddard, C., et al., *Localisation and semiquantitative assessment of hepatic procollagen mRNA in primary biliary cirrhosis*. *Gut*, 1998. **43**(3): p. 433-440.
47. Kinnman, N. and C. Housset, *Peribiliary myofibroblasts in biliary type liver fibrosis*. *Front Biosci*, 2002. **7**: p. d496-503.
48. Wells, R.G., *The role of matrix stiffness in regulating cell behavior*. *Hepatology*, 2008. **47**(4): p. 1394-400.
49. Russo, F.P., et al., *The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(6): p. 1807-21.
50. Okuda, M., et al., *Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(2): p. 366-75.
51. Bataller, R., et al., *Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(2): p. 529-40.
52. Minemura, M. and Y. Shimizu, *Gut microbiota and liver diseases*. *World J Gastroenterol*, 2015. **21**(6): p. 1691-702.
53. Mutlu, E.A., et al., *Colonic microbiome is altered in alcoholism*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012. **302**(9): p. G966-78.
54. Buch, S., et al., *A two-stage genome-wide association study identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis*. *Journal of Hepatology*. **62**: p. S260-S261.
55. Vassallo, G., et al., *Review article: Alcohol and gut microbiota - the possible role of gut microbiota modulation in the treatment of alcoholic liver disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. **41**(10): p. 917-27.
56. Malaguarnera, G., et al., *Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(44): p. 16639-48.

57. Stadlbauer, V., et al., *Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis*. J Hepatol, 2008. **48**(6): p. 945-51.
58. Seki, E., et al., *TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis*. Nat Med, 2007. **13**(11): p. 1324-32.
59. Zhu, Q., et al., *Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice*. J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 893-9.
60. Roderburg, C., et al., *Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis*. Hepatology, 2011. **53**(1): p. 209-18.
61. Huang, H., et al., *A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2007. **46**(2): p. 297-306.
62. Li, Y., et al., *Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection*. J Hepatol, 2009. **51**(4): p. 750-7.
63. Kruglov, E.A., et al., *Secretion of MCP-1/CCL2 by bile duct epithelia induces myofibroblastic transdifferentiation of portal fibroblasts*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006. **290**(4): p. G765-71.
64. Clouzeau-Girard, H., et al., *Effects of bile acids on biliary epithelial cell proliferation and portal fibroblast activation using rat liver slices*. Vol. 86. 2006. 275-85.
65. Hammerich, L., F. Heymann, and F. Tacke, *Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases*. Clin Dev Immunol, 2011. **2011**: p. 345803.
66. Meng, F., et al., *Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice*. Gastroenterology, 2012. **143**(3): p. 765-776.e3.
67. Guillot, A., et al., *Cannabinoid receptor 2 counteracts interleukin-17-induced immune and fibrogenic responses in mouse liver*. Hepatology, 2014. **59**(1): p. 296-306.
68. Berenguer, M., et al., *Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis*. Liver Transplantation, 2003. **9**(3): p. 228-235.
69. Bataller, R., K.E. North, and D.A. Brenner, *Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal*. Hepatology, 2003. **37**(3): p. 493-503.
70. Bataller, R. and D.A. Brenner, *Liver fibrosis*. Journal of Clinical Investigation, 2005. **115**(2): p. 209-218.

71. Iredale, J.P., et al., *Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors*. Journal of Clinical Investigation, 1998. **102**(3): p. 538-549.
72. She, H., et al., *Adipogenic transcriptional regulation of hepatic stellate cells*. J Biol Chem, 2005. **280**(6): p. 4959-67.
73. Troeger, J.S., et al., *Deactivation of hepatic stellate cells during liver fibrosis resolution in mice*. Gastroenterology, 2012. **143**(4): p. 1073-83.e22.
74. Kisseleva, T., et al., *Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(24): p. 9448-53.
75. Ramachandran, P., et al., *Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(46): p. E3186-95.
76. Yang, L., et al., *Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice*. Gastroenterology, 2014. **146**(5): p. 1339-50.e1.
77. Seki, E. and D.A. Brenner, *Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015. **22**(7): p. 512-8.
78. Voitot, H., *Biologie et cirrhose*. Revue Francophone des Laboratoires, 2006. **2006**(387): p. 65-71.
79. Rockey, D.C., et al., *Liver biopsy*. Hepatology, 2009. **49**(3): p. 1017-44.
80. Scoazec, J.-Y., *La ponction-biopsie hépatique : quelle place aujourd'hui dans la prise en charge du patient ?* Annales de Pathologie, 2010. **30**(6): p. 464-469.
81. Cadranel, J.-F. and J.-B. Noursbaum, *Indications de la ponction biopsie hépatique au cours des maladies parenchymateuses diffuses du foie*. La Presse Médicale, 2012. **41**(11): p. 1064-1070.
82. Cadranel, J.-F. and J.-B. Noursbaum, *La ponction biopsie hépatique: évolution des indications*. Hépatogastro & Oncologie Digestive, 2013. **20**(6): p. 441-451.
83. NOUSBAUM, J.-B., et al., *Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique*. Gastroentérologie clinique et biologique, 2002. **26**(10): p. 848-878.
84. Blanc, J.F., et al., *Investigation of liver fibrosis in clinical practice*. Hepatol Res, 2005. **32**(1): p. 1-8.

85. Rousselet, M.C., et al., *Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis*. Hepatology, 2005. **41**(2): p. 257-64.
86. Bedossa, P., *Liver biopsy*. Gastroenterol Clin Biol, 2008. **32**(6 Suppl 1): p. 4-7.
87. Mavier, P., *La fibrose hépatique :
physiopathologie-perspectives
thérapeutiques*. 2004.
88. Afdhal, N.H. and D. Nunes, *Evaluation of liver fibrosis: a concise review*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(6): p. 1160-74.
89. santé, H.A.d. and (HAS), *MÉTHODES NON INVASIVES DE MESURE DE LA FIBROSE HÉPATIQUE :
DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE NON COMPLIQUÉE*. 2008.
90. Trabut, J.-B., *Le score METAVIR*. Hépto-Gastro & Oncologie Digestive, 2009. **16**(3): p. 219-220.
91. Restellini, S. and L. Spahr, *Les tests non invasifs de fibrose vont-ils remplacer la biopsie hépatique?* Rev Med Suisse, 2012. **8**: p. 1411-1415.
92. Giannini, E., et al., *Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease*. Arch Intern Med, 2003. **163**(2): p. 218-24.
93. Beaton, M., et al., *Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis*. Hepatology, 2002. **36**(3): p. 673-8.
94. Croquet, V., et al., *Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(10): p. 1133-41.
95. Liu, T., et al., *Molecular Serum Markers of Liver Fibrosis*. Biomarker Insights, 2012. **7**: p. 105-117.
96. Guechot, J., et al., *Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis*. Clin Chem, 1996. **42**(4): p. 558-63.
97. Li, F., et al., *Role of hyaluronic acid and laminin as serum markers for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis B*. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2012. **16**(1): p. 9-14.

98. Orasan, O.H., et al., *Hyaluronic acid as a biomarker of fibrosis in chronic liver diseases of different etiologies*. Clujul Medical, 2016. **89**(1): p. 24-31.
99. Tanwar, S., et al., *Biomarkers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Comparison of 10 Biomarkers Using 2 Different Assays for Hyaluronic Acid*. J Clin Gastroenterol, 2017. **51**(3): p. 268-277.
100. Neuman, M.G., L.B. Cohen, and R.M. Nanau, *Hyaluronic acid as a non-invasive biomarker of liver fibrosis*. Clin Biochem, 2016. **49**(3): p. 302-15.
101. Hépatogastro-Entérologie, A.F.d.F.M.C.e., *Comment évaluer la fibrose hépatique en dehors de la PBH*. 2005.
102. Leroy, V., et al., *Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(2): p. 271-9.
103. Imbert-Bismut, F., et al., *Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study*. Lancet, 2001. **357**(9262): p. 1069-75.
104. Castera, L., et al., *Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2005. **128**(2): p. 343-50.
105. Leroy, V., et al., *Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2007. **46**(5): p. 775-82.
106. Halfon, P., et al., *Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(3): p. 547-55.
107. Boursier, J., et al., *Caractéristiques et interprétation des tests sanguins de fibrose hépatique*. Gastroentérologie clinique et biologique, 2007. **31**(5): p. 511-523.
108. Thabut, D., et al., *Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. **37**(5): p. 1220-1221.
109. Myers, R., et al. *Life is possible without biopsy in patients with chronic hepatitis C: Validation of biochemical markers of liver fibrosis and activity in 1570 patients and blood donors*. in *Hepatology*. 2002. WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA, PA 19106-3399 USA.
110. Rossi, E., et al., *Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients*. Clin Chem, 2003. **49**(3): p. 450-4.

111. Poynard, T., et al., *Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C*. Comparative Hepatology, 2004. **3**: p. 8-8.
112. Zarski, J.-P., et al., *Utilisation des marqueurs non invasifs de fibrose dans la prise en charge de l'hépatite C*. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2007. **31**(8, Part 3): p. 34-39.
113. Poynard, T., et al., *Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a step toward the truth in the absence of a gold standard*. J Hepatol, 2012. **56**(3): p. 541-8.
114. Poynard, T., et al., *Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest) and transient elastography (FibroScan(R))*. J Hepatol, 2014. **60**(4): p. 706-14.
115. <https://www.biopredictive.com/services/technical-recommendations/BP-TechnicalRecommendations-FR-V2.1.pdf>.
116. Munteanu, M., et al., *Intra-individual fasting versus postprandial variation of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest)*. Comparative Hepatology, 2004. **3**: p. 3-3.
117. Messous D, M.M., Morra R, Piton A, Poynard T, Hainque B, Imbert-Bismut, F., and 335:400., *Time impact of serum storage temperature on stability of important liver enzymes and proteins, and on FibroTest-ActiTest results*. Clinica Chimica Acta. 2005: p. 335:400.
118. Rosenthal-Allieri, M.A., et al., *Analytical variability of the Fibrotest proteins*. Clinical biochemistry, 2005. **38**(5): p. 473-478.
119. Schumann, G., et al., *IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 6. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of gamma-glutamyltransferase*. Clin Chem Lab Med, 2002. **40**(7): p. 734-8.
120. Schumann, G., et al., *IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 4. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alanine aminotransferase*. Clin Chem Lab Med, 2002. **40**(7): p. 718-24.
121. Schumann, G., et al., *IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5. Reference procedure for the measurement of*

catalytic concentration of aspartate aminotransferase. Clin Chem Lab Med, 2002. **40**(7): p. 725-33.

122. *Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus*. Hepatology, 2015. **62**(3): p. 932-54.
123. *EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis*. J Hepatol, 2015. **63**(1): p. 237-64.
124. Coffin, C.S., S.K. Fung, and M.M. Ma, *Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines*. Canadian Journal of Gastroenterology, 2012. **26**(12): p. 917-938.
125. Shiha, G., et al., *Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)*. Hepatol Int, 2009. **3**(2): p. 323-33.
126. *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection*. 2014, World Health Organization

Copyright (c) World Health Organization 2014.: Geneva.

127. Halfon, P., M. Munteanu, and T. Poynard, *FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis*. Gastroenterol Clin Biol, 2008. **32**(6 Suppl 1): p. 22-39.
128. Poynard, T., et al., *ActiTest accuracy for the assessment of histological activity grades in patients with chronic hepatitis C, an overview using Obuchowski measure*. Gastroenterol Clin Biol, 2010. **34**(6-7): p. 388-96.
129. Poynard, T., et al., *Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2013. **59**(4): p. 675-83.
130. Ngo, Y., et al., *A Prospective Analysis of the Prognostic Value of Biomarkers (FibroTest) in Patients with Chronic Hepatitis C*. Clinical Chemistry, 2006. **52**(10): p. 1887.
131. *Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection*. World Health Organization

Copyright (c) World Health Organization 2015., 2015.

132. Houot, M., et al., *Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B*. Aliment Pharmacol Ther, 2016. **43**(1): p. 16-29.

133. Myers, R.P., et al., *Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B*. J Hepatol, 2003. **39**(2): p. 222-30.
134. Ngo, Y., et al., *An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combination of biomarkers (FibroTest-ActiTest) and viral load*. PLoS One, 2008. **3**(7): p. e2573.
135. Bureau, C., *évaluer la fibrose: Pourquoi? Comment? Pour qui?* Post'U FMC-HGE, 2010: p. 245-257.
136. Mialhes, P., et al., *Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients*. J Viral Hepat, 2011. **18**(1): p. 61-9.
137. Cales, P., et al., *Comparison of liver fibrosis blood tests developed for HCV with new specific tests in HIV/HCV co-infection*. J Hepatol, 2010. **53**(2): p. 238-44.
138. Cales, P., et al., *A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis*. Hepatology, 2005. **42**(6): p. 1373-81.
139. Harrison, S.A., et al., *Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease*. Gut, 2008. **57**(10): p. 1441-7.
140. Poynard, T., et al., *The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis*. Comp Hepatol, 2005. **4**: p. 10.
141. Poynard, T., et al., *Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. BMC Gastroenterol, 2006. **6**: p. 34.
142. Thabut, D., et al., *The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease*. J Hepatol, 2006. **44**(6): p. 1175-85.
143. Ratziu, V., et al., *Screening for liver disease using non-invasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest and NashTest) in patients with hyperlipidaemia*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **25**(2): p. 207-18.
144. Poynard, T., et al., *Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data*. PLoS One, 2012. **7**(3): p. e30325.
145. Imbert-Bismut, F., et al., *[Results transferability on RXL, ARX, X-Pand, BN2 (Dade Behring) and modular DP (Roche Diagnostics) analysers: application to component assays of fibrotest and Actitest]*. Ann Biol Clin (Paris), 2005. **63**(3): p. 305-13.

146. Halfon, P., [*Fibrotest limits in Hepatitis C management*]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2006. **30**(1): p. 117-20.
147. Varaut, A., et al., *Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis C virus*. *Transplantation*, 2005. **80**(11): p. 1550-5.
148. Taibi, L. and J. Guéchet, *Évaluation non invasive de la fibrose hépatique*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2017. **2017**(491): p. 38-44.
149. Lucero, C. and R.S. Brown, *Noninvasive Measures of Liver Fibrosis and Severity of Liver Disease*. *Gastroenterology & Hepatology*, 2016. **12**(1): p. 33-40.
150. Castera, L., X. Forns, and A. Alberti, *Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography*. *J Hepatol*, 2008. **48**(5): p. 835-47.
151. Almpanis, Z., M. Demonakou, and D. Tiniakos, *Evaluation of liver fibrosis: "Something old, something new..."*. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 2016. **29**(4): p. 445-453.
152. Chin, J.L., et al., *Liver stiffness changes during meal times*. *Hepatology*, 2014. **60**(1): p. 432-432.
153. Friedrich-Rust, M., et al., *Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2008. **134**(4): p. 960-74.
154. Sebastiani, G., et al., *SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 2009. **49**(6): p. 1821-7.
155. Bourliere, M., et al., *Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies*. *J Viral Hepat*, 2006. **13**(10): p. 659-70.
156. Zarski, J.P., et al., *Contribution of the ELFG test in algorithms of non-invasive markers towards the diagnosis of significant fibrosis in chronic hepatitis C*. *PLoS One*, 2013. **8**(3): p. e59088.
157. Aziz M Shaheen, A., A. F Wan, and R. P Myers, *FibroTest and FibroScan for the Prediction of Hepatitis C-Related Fibrosis: A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy*. Vol. 102. 2007. 2589-600.
158. Colletta, C., et al., *Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases*. *Hepatology*, 2005. **42**(4): p. 838-845.
159. Wilson, L.E., et al., *Progression of liver fibrosis among injection drug users with chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 2006. **43**(4): p. 788-95.

160. Myers, R.P., et al., *Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients*. Aids, 2003. **17**(5): p. 721-5.
161. Sene, D., et al., *Biological markers of liver fibrosis and activity as non-invasive alternatives to liver biopsy in patients with chronic hepatitis C and associated mixed cryoglobulinemia vasculitis*. Clin Biochem, 2006. **39**(7): p. 715-21.
162. Grigorescu, M., et al., *The FibroTest value in discriminating between insignificant and significant fibrosis in chronic hepatitis C patients. The Romanian experience*. J Gastrointestin Liver Dis, 2007. **16**(1): p. 31-7.

Serment de Galien

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.
- أن أزاوِل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة : 2018

أطروحة رقم: 25

**علامات بيولوجية غير جراحية (فيبروتيسست – أكتيتست)
لتليف الكبد عند 699 مريضا بالتهاب الكبد المزمن C**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: يوسف بهلوان

المزدداد في: 22 فبراير 1992 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد C – تليف الكبد – التهابات الكبد النخرية –
فيبروتيسست-أكتيتست.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

مشرف

السيد: رشيد هادف

أستاذ في علم المناعة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سارة عوفي

أستاذة في علم الطفيليات

السيد: عبد الحميد ازرار

أستاذ في علم المناعة

أعضاء