

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 78

**L'INFLUENCE DE LA FIBROSE DANS LA REPOSE VIROLOGIQUE
SOUTENUE A LA BITHERAPIE PEGYLEE AU COURS
DE L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE C**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Meryem LEMSEBBEL

Née le 03 Février 1987 à Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Fibrose hépatique – Réponse virologique soutenue – VHC – Ribavirine –
Interféron pegylé.

JURY

Mme. R. AFIFI

Professeur de Gastro-entérologie

Mr. A. AOURARH

Professeur de Gastro-entérologie

Mr. K. ENNIBI

Professeur de Médecine Interne

Mr. M. RABHI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

13. Pr. BOUCETTA Mohamed*
14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
17. Pr. NAJI M'Barek *
18. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

19. Pr. BENJELLOUN Halima
20. Pr. BENSALIM Younes
21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
22. Pr. IHRAI Hssain *
23. Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-ptisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

24. Pr. AJANA Ali
25. Pr. AMMAR Fanid
26. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
27. Pr. EL FASSY FHIRI Mohamed Taoufiq
28. Pr. EL HAITEM Naïma
29. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
30. Pr. EL YAACOUBI Moradh
31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
32. Pr. LACHKAR Hassan
- Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
35. Pr. DAFIRI Rachida
36. Pr. FAIK Mohamed
37. Pr. HERMAS Mohamed
38. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

39. Pr. ADNAOUI Mohamed
40. Pr. AOUNI Mohamed
41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
42. Pr. CHAD Bouziane
43. Pr. CHKOFF Rachid
44. Pr. HACHIM Mohammed*
45. Pr. KHARBACH Aïcha
46. Pr. MANSOURI Fatima
47. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
48. Pr. SEDRATI Omar*
49. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
56. Pr. BENSOUDA Yahia
57. Pr. BERRAHO Amina
58. Pr. BEZZAD Rachid
59. Pr. CHABRAOUI Layachi
60. Pr. CHANA El Houssaine*
61. Pr. CHERRAH Yahia
62. Pr. CHOKAIRI Omar
63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
64. Pr. KHATTAB Mohamed
65. Pr. OUAALINE Mohammed*
66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
67. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed
69. Pr. BENOUDA Amina
70. Pr. BENSOUDA Adil
71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
72. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
73. Pr. CHRAIBI Chafiq
74. Pr. DAOUDI Rajae
75. Pr. DEHAYNI Mohamed*
76. Pr. EL HADDOURY Mohamed
77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
78. Pr. FELLAT Rokaya
79. Pr. GHAFIR Driss*
80. Pr. JIDDANE Mohamed
81. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
82. Pr. TAGHY Ahmed
83. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen
85. Pr. AL BAROUDI Saad
86. Pr. BENCHERIFA Fatiha
87. Pr. BENJAAFAR Noureddine
88. Pr. BENJELLOUN Samir

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale

89. Pr. BEN RAIS Nozha
 90. Pr. CAOUI Malika
 91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
 93. Pr. EL AOUAD Rajae
 94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 95. Pr. EL HASSANI My Rachid
 96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 97. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 98. Pr. ESSAKALI Malika
 99. Pr. ETTAYEBI Fouad
 100. Pr. HADRI Larbi*
 101. Pr. HASSAM Badredine
 102. Pr. IFRINE Lahssan
 103. Pr. JELTHI Ahmed
 104. Pr. MAHFOUD Mustapha
 105. Pr. MOUDENE Ahmed*
 106. Pr. OULBACHA Said
 107. Pr. RHRAB Brahim
 108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
 109. Pr. SLAOUI Anas

Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*
 111. Pr. ABDELHAK M'barek
 112. Pr. BELAIDI Halima
 113. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 114. Pr. BENTAHILA Abdelali
 115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 117. Pr. CHAMI Ilham
 118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 119. Pr. EL ABBADI Najia
 120. Pr. HANINE Ahmed*
 121. Pr. JALIL Abdelouahed
 122. Pr. LAKHDAR Amina
 123. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane
 125. Pr. AMRAOUI Mohamed
 126. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 127. Pr. BARGACH Samir
 128. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie

- | | |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 129. Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 130. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 131. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 133. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 135. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 136. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 137. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 139. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 140. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 142. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|----------------------------------------|--------------------------|
| 144. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 145. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 149. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 150. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 152. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 153. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 154. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 155. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 156. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 158. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 159. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 160. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 161. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 162. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 163. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 164. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 166. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 167. Pr. KADDOURI Nouredine | Chirurgie Pédiatrique |
| 168. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 169. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |

170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
205. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

207.	<u>Novembre 2000</u>	
208.	Pr. AIDI Saadia	Neurologie
209.	Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
210.	Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
211.	Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
212.	Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
213.	Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
214.	Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
215.	Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
216.	Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
217.	Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
218.	Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
219.	Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
220.	Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
221.	Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
222.	Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
223.	Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
224.	Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
225.	Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
226.	Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
227.	Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

228.	Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
229.	Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
230.	Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
231.	Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
232.	Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
233.	Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
234.	Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
235.	Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
236.	Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
237.	Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
238.	Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
239.	Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
240.	Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
241.	Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
242.	Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
243.	Pr. CHAT Latifa	Radiologie
244.	Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
245.	Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
246.	Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
247.	Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
248.	Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie

249. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
250. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
251. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
252. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
253. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
254. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
255. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
256. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
257. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
258. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
259. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
260. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
261. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
262. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
263. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
264. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
265. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
266. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
267. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
268. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

269. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
270. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
271. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
272. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
273. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
274. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
275. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
276. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
277. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
278. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
279. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
280. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
281. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
282. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
283. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
284. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
285. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
286. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
288. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
289. Pr. IKEN Ali	Urologie
290. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie

291. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 292. Pr. KRIOUILE Yamina
 293. Pr. LAGHMARI Mina
 294. Pr. MABROUK Hfid*
 295. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 296. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 297. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 298. Pr. OUJILAL Abdelilah
 299. Pr. RACHID Khalid *
 300. Pr. RAISS Mohamed
 301. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 302. Pr. RHOU Hakima
 303. Pr. SIAH Samir *
 304. Pr. THIMOU Amal
 305. Pr. ZENTAR Aziz*

Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

306. Pr. ABDELLAH El Hassan
 307. Pr. AMRANI Mariam
 308. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 309. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 310. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 311. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 312. Pr. BOULAADAS Malik
 313. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 314. Pr. CHAGAR Belkacem*
 315. Pr. CHERRADI Nadia
 316. Pr. EL FENNI Jamal*
 317. Pr. EL HANCHI ZAKI
 318. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 319. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 320. Pr. HACHI Hafid
 321. Pr. JABOUIRIK Fatima
 322. Pr. KARMANE Abdelouahed
 323. Pr. KHABOUZE Samira
 324. Pr. KHARMAZ Mohamed
 325. Pr. LEZREK Mohammed*
 326. Pr. MOUGHIL Said
 327. Pr. NAOUMI Asmae*
 328. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 329. Pr. TARIB Abdelilah*
 330. Pr. TIJAMI Fouad
 331. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

332. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
333. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
334. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
335. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
336. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
337. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
338. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
339. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
340. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
341. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
342. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
343. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
344. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
345. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
346. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
347. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
348. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
349. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
350. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
351. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
352. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
353. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
354. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
355. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
356. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
358. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
359. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
404. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
405. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie

437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOU SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 450. Pr. GHARIB Nouredine
 451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *

Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie

480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 459. Pr. MRANI Saad *
 460. Pr. GANA Rachid
 461. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 470. Pr. ACHACHI Leila
 471. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 478. Pr. SIFAT Hassan *
 479. Pr. HADADI Khalid *
 480. Pr. ABIDI Khalid
 481. Pr. MADANI Naoufel
 482. Pr. TANANE Mansour *
 483. Pr. AMHAJJI Larbi *

Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr TAHIRI My El Hassan*
 485. Pr ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes
 487. Pr. AZENDOUR Hicham *
 488. Pr. BELYAMANI Lahcen *
 489. Pr. BOUHSAIN Sanae *
 490. Pr. OUKERRAJ Latifa
 491. Pr. LAMSAOURI Jamal *
 492. Pr. MARMADE Lahcen
 493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 495. Pr. BOUNAIM Ahmed *
 496. Pr. EL MALKI Hadj Omar
 497. Pr. MSSROURI Rahal

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale

498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-ptisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie

540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544 .Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Dédicaces

**A
FEU SA MAJESTE LE ROI**

HASSAN II

Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II

Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN

Que Dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE

***A Monsieur le Médecin Colonel Major
Mohammed HACHIM***

Professeur de médecine interne

Inspecteur en second du Service de Santé des FAR

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major

AHMED MOUDENE

Professeur de Traumatologie-Orthopédie

Médecin-chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction MohammedV

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération.

***A Monsieur le Médecin Colonel Major
ABDELKRIM MAHMOUDI***

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Médecin –chef de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

***A Monsieur le Médecin Colonel Major
HASSANE ISMAILI***

Professeur de traumatologie-Orthopédie

Médecin-chef de l'Hôpital Militaire Avicenne

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin –Lt- Colonel

ABDELAZIZ BOUSNANE

Commandant le Groupement Formation et Instruction

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération.

A ma très chère mère

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Votre bonté et votre générosité sont sans limites.

Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves .Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé de me servir de guide.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Que dieu vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mon très cher père

A la source de laquelle j'ai toujours puisé courage confiance et persévérance, j'espère que j'ai été à la hauteur de tes espérances.

C'est avec beaucoup d'affection et de respect que je vous écris ces quelques mots , tout en sachant que jamais je ne pourrais vous remercier assez pour vos sacrifices pour moi.

Sans vos précieux conseils , vos prières , votre générosité et votre dévouement je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'études.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon respect et ma gratitude pour votre soutien constant et sans limites.

Puisse dieu le tout puissant, vous combler de santé , de bonheur et vous procurer longue vie.

*A ma grand-mère maternelle LMIMA ,
A mon frère Soufiane et mon Fils Haitem el mehdi.*

A la mémoire de mes grands-parents paternels

Ceux que je n'ai pas connu, mais qui ont toujours été présent dans l'esprit de mon père qui m'a permis d'avoir un très grand estime et un profond respect pour eux, que la paix, la miséricorde et la bénédiction d'Allah soient avec eux,

A la mémoire de mon grand-père maternel

Ni la mort ni le temps n'effaceront de ma mémoire votre affection, votre amour et votre gentillesse. j'aurais aimé que vous me partagiez ce bonheur ; tell est la volonté du bon dieu. Puisse vous accueillir avec sa sainte miséricorde.

A mon très cher mari Khalifa

Pour s'être occupé de moi, et surtout de m'avoir supportée durant ces derniers mois de stress intense.

Aucun mot ne pourrait compenser ton soutien et ton amour. Tu étais présent à mes côtés durant toute cette épreuve. Et tu m'as apporté du soutien sur tous les plans.

Puisse dieu me donner la force et le courage pour te montrer mon respect, mon estime et mon grand amour.

Je te dédie ce modeste travail en te souhaitant une vie pleine de bonheur santé et réussite.

*A tous ceux qui me sont trop chers
et que j'ai omis de citer et qui ne sont pas les moindres*

Remerciements

Pour commencer, je souhaite remercier notre maitre et Rapporteur de thèse Monsieur le Médecin colonel Aziz Aourarh et Professeur de gastro-entérologie et Madame le Professeur Fadoua Rouibaa de m'avoir permis de réaliser ce sujet de thèse, de m'avoir encadrée et encouragée tout au long de ce projet. Merci pour votre disponibilité et votre aide.

Merci à notre Maitre et président de thèse, Madame le Professeur Rajaa Afifi. C'est un grand honneur pour nous que notre travail soit jugé par un grand maitre que vous êtes.

Merci à notre Maitre et juge de thèse Monsieur le Médecin colonel Ennibi et Professeur agrégé en médecine interne du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

A notre Maitre et juge de thèse, Monsieur le Medecin Cdt M. Rabhi, Professeur agrégé en médecine interne, je vous remercie du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Je tiens également à remercier tout particulièrement Docteur Mouna Tamzaourt, sans qui je n'aurai pas pu réaliser ce travail. Merci pour ta grande aide, ta patience, ta disponibilité, ton soutien et tes encouragements.

Je témoigne toute ma reconnaissance aux professeurs et médecins qui ont joué un rôle important dans tout mon cursus et m'ont permis de découvrir cette merveilleuse profession. Merci à tous pour votre gentillesse et votre soutien.

Sommaire

I-INTRODUCTION :	2
II-OBJECTIF DE L'ETUDE :	4
III-PATIENTS ET METHODES :	6
IV-RESULTATS :	10
IV-1. Description de la population étudiée : n=68cas	10
IV-2. Influence de la fibrose sur la réponse virologique à S4, S12 et la réponse virologique soutenue SVR:.....	14
IV-3. Les autres facteurs prédictifs de la réponse au traitement en analyse univariée :	15
V-DISCUSSION :	17
V-1. Rappel virologique :	17
V-1-1. Présentation du virus de l'hépatite virale C :.....	17
V-1-2. Cycle viral :	19
V-2. Epidémiologie :	20
V-3. Pathogénie de l'infection :	23
1- Type humoral :	23
2- Type cellulaire :	23
V-4. Histoire naturelle de l'infection au VHC et manifestations cliniques :26	
V-4-1. L'infection aiguë.....	27
V-4-2. L'infection chronique :	29
V-4-3-1. Fibrose et cirrhose :.....	31
V-4-3-2. Le carcinome hépato-cellulaire :	33

V-5. Diagnostic de l'infection et évaluation préthérapeutique :	33
V-5-1. Diagnostic de l'infection :	33
V-5-2. Moyens d'évaluation de la fibrose hépatique secondaire à l'HVC :	34
V-5-2-1. <i>Moyens invasifs</i>	34
V-5-2-2. <i>Moyens non invasifs</i> :	38
V-5-2-2-1. <i>Scores et tests non invasifs</i> :	38
V-5-2-2-2. <i>Echographie –Doppler</i> :	40
V-5-2-2-3 <i>Fibroscan</i> :	41
V-5-2-2-4. <i>L'élastographie par résonance magnétique</i> :	41
V-6. Traitement de l'hépatite chronique C:	42
V6-1. Indications thérapeutiques :	43
V-6-2. Les différents profils de réponse au traitement antiviral :	43
V-6-3. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite virale C :	47
V-6-3-1. <i>La fibrose</i> :	49
V-6-3-2. <i>Autres facteurs</i> :	55
CONCLUSION	70
RESUMES	72
BIBLIOGRAPHIE	76

LISTES DE FIGURES :

- Figure1** : Représentation schématique du VHC.
- Figure2** : Organisation génomique du VHC.
- Figure3** : Cycle de réplication du VHC.
- Figure4** : Distribution géographique mondiale des souches de VHC.
- Figure5** : Schéma générale de la réponse immunitaire innée .
- Figure6** : Schéma générale de la réponse immunitaire adaptative anti VHC de la présentation de l'antigène pour les cellules dendritiques à l'activation des lymphocytes.
- Figure7** : Histoire naturelle de l'infection par VHC.
- Figure8** : Cinétique des marqueurs virologiques phase aigue.
- Figure9** : Cinétique des marqueurs virologiques phase chronique.
- **Figure 10** : Ponction biopsie hépatique tansparietale.
- Figure11** : Algorithme de traitement de l'hépatite C .

LISTE DES ABREVIATIONS :

- VHC** : Virus de l'hépatite C.
- Ac** : Anticorps.
- TCD4** : Lymphocytes T auxiliaires CD4+
- TCD8** : Lymphocytes T cytotoxiques CD8.
- Th** : Lymphocyte T helper.
- TNF α** : Tumor Necrosis Factor ou Facteur Nécrosant de tumeurs.
- HLA** : Human leukocyte antigen ou complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).
- VIH** : Le virus de l'immunodéficience humaine.
- VHB** : virus de l'hépatite B.
- ARN** : L'acide ribonucléique.

Introduction

I-INTRODUCTION :

L'infection par le virus de l'hépatite C (HVC) est l'une des principales causes d'hépatite chronique, de cirrhose du foie et de carcinome hépatocellulaire.

Le génome du virus a été caractérisé pour la première fois en 1989 à partir du sérum d'un sujet présentant une hépatite chronique post-transfusionnelle non-A non-B.

Cette découverte a ouvert une nouvelle ère dans la recherche sur le HCV permettant ainsi d'accélérer la compréhension des mécanismes d'entrée et du cycle répliatif du HCV dans les cellules hépatocytaires, et de cribler des nouvelles molécules à visée thérapeutique.

Cependant, les options thérapeutiques restent à ce jour limitées et il n'y a pas de vaccin disponible. Le traitement actuel consiste en une bithérapie par interféron- α pégylé et ribavirine. Ce traitement difficilement toléré permet l'élimination du virus dans 50% des cas en cas d'infection par le génotype 1 et 80% dans le génotype 2.

Une meilleure connaissance des facteurs influençant la réponse au traitement par interféron pégylé et ribavirine est nécessaire pour prédire la réponse à ce traitement.

Les facteurs mis en évidence sont :

- Les facteurs liés à l'hôte : Age , sexe, facteurs métaboliques , le degré d'atteinte hépatique, comorbidités et profil génétique.
- Les facteurs liés au virus :charge virale et génotype .
- Les facteurs pharmacologiques.

Différentes molécules sont en cours de développement et permettront probablement d'augmenter le taux de succès thérapeutique des patients chroniquement infectés.

II-OBJECTIF DE L'ETUDE :

Cette étude a pour objectif d'évaluer le rôle de la fibrose hépatique dans la réponse virologique soutenue (RVS) à la bithérapie dans le traitement de l'hépatite chronique virale C (HVC).

Patients et méthodes

III-PATIENTS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude prospective réalisée à partir de données collectées chez 68 patients infectés par l'HVC traités par bithérapie (interféron pégylé et ribavirine).

- Lieu: Service de gastroentérologie I de l'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.
- Période: de janvier 2008 à Décembre 2010.
- Les données colligées:

Données épidémiologiques (âge, sexe).

Cliniques (tares associées et Index de masse corporel BMI).

Biologiques (index HOMA).

Virologiques (génotype, charge virale initiale S0, à quatre semaines S4, à douze semaines S12 et 6 mois après la fin du traitement).

-Les critères d'inclusion :

Patient naïf (jamais traités).

ARN VHC décelable.

- Les critères d'exclusion sont une coïnfection par le VIH ou le VHB.
- La fibrose hépatique a été évaluée par:

Le score de Métavir pour le génotype 1.

Les résultats des tests non invasifs (fibrotest et fibroscan) pour le génotype 2.

-Les patients ont été répartis en deux groupes selon le degré de la fibrose :

Groupe 1 ayant une fibrose non significative ($F \leq 2$)

Groupe 2 ayant une fibrose significative ($F > 2$).

Une réponse virologique soutenue est définie par un ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et qui le demeure 24 semaines après la fin de celui-ci. Une rechute était définie par un ARN du VHC indétectable à l'arrêt du traitement mais qui se repositivise 24 semaines après la fin de celui-ci.

Les taux de réponse virologique soutenue (RVS) chez les deux groupes de patients a été comparé par le test khi 2 en utilisant le logiciel SPSS 18.0 on a défini la valeur de P à 0.05.

Afin d'obtenir tous les renseignements nécessaires pour l'étude, nous avons préparé un questionnaire qui est rempli auprès de chaque patient et complété à partir de son dossier médical .Cette fiche de renseignements précise les données épidémiologiques, cliniques, biologiques et histologiques comme précisé dans la fiche ci-joint.

Résultats

IV-RESULTATS :

IV-1. Description de la population étudiée : n=68cas

La population globale de l'étude se composait majoritairement d'hommes (69.1%) et l'âge moyen était de 52 ans.

(43,3%) des patients inclus dans l'étude étaient infectés par un virus de génotype 1 et (56.7%) par un virus de génotype 2.

La charge virale moyenne des patients était de 6.02 log UI/ml et l'IMC moyen était de 24.7 kg/m².

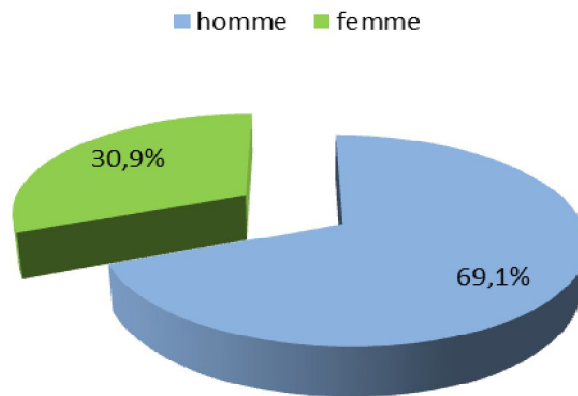
Tous les patients ont bénéficié d'une stadification de la fibrose avant le début du traitement ainsi 50% avaient une fibrose minime à modérée et 7.4% avaient une fibrose sévère et 35.3 % étaient déjà cirrhotiques.

ces patients ont été répartis en deux groupes selon la fibrose :

Groupe1 : $F \leq 2$.

Groupe2 : $F > 2$.

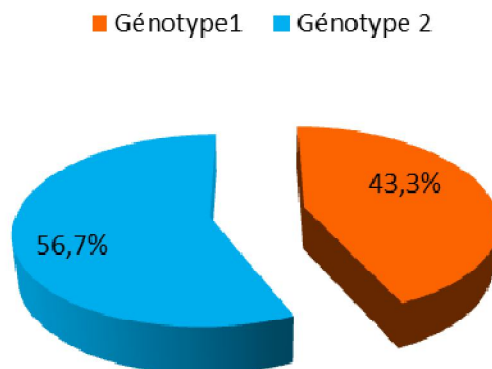
Répartition des patients selon le sexe



• **Génotype1** :43.3%

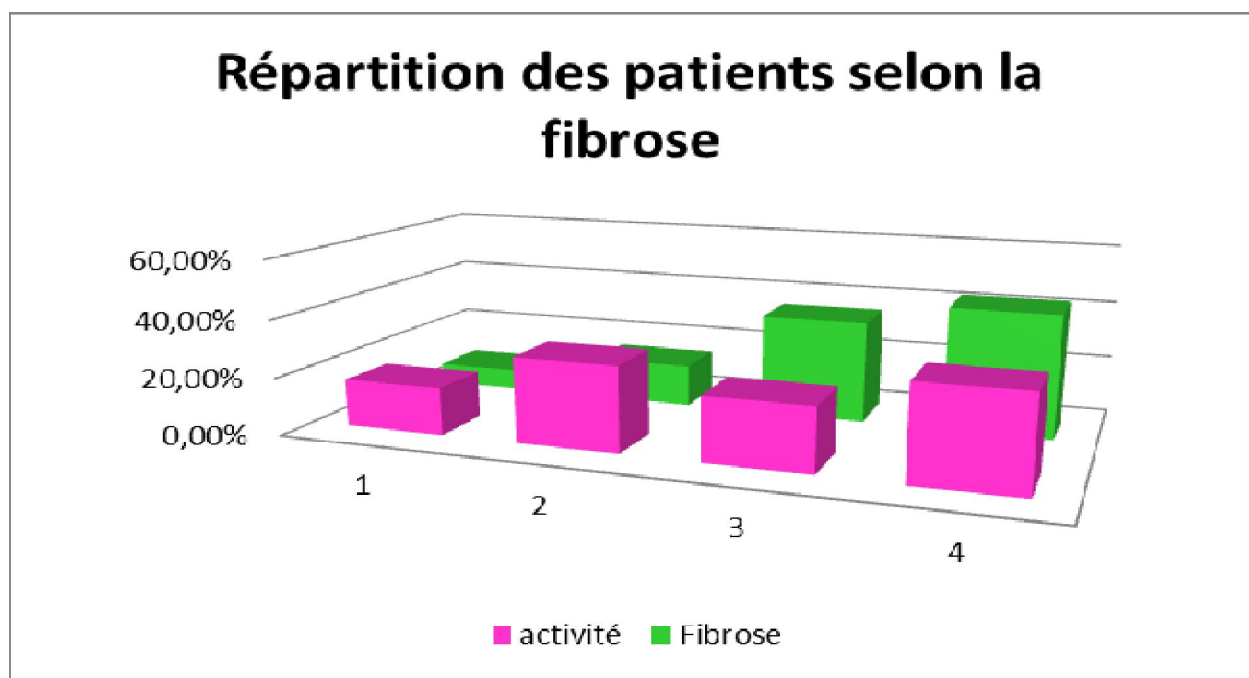
• **Génotype2** :56.7%

Répartition des patients selon le génotype



•Répartition des patients selon la fibrose :

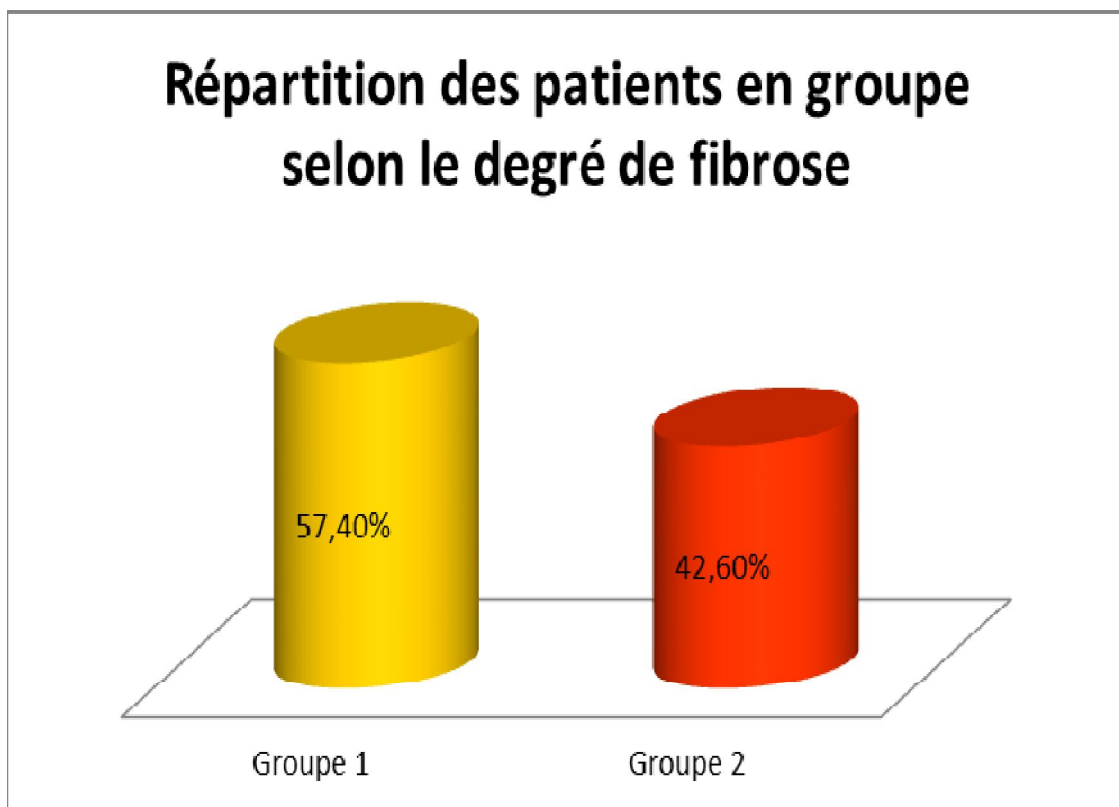
Activité		Fibrose	
A0 : Absente	16.2%	F0 : absente	7.4%
A1 :minime	29.4%	F1 : minime	14.7%
A2 :modérée	22.1%	F2 :modérée	35.3%
A3 : Sévère	32.4%	F3-F4	42.7%



•Répartition des patients selon le degré de la fibrose :

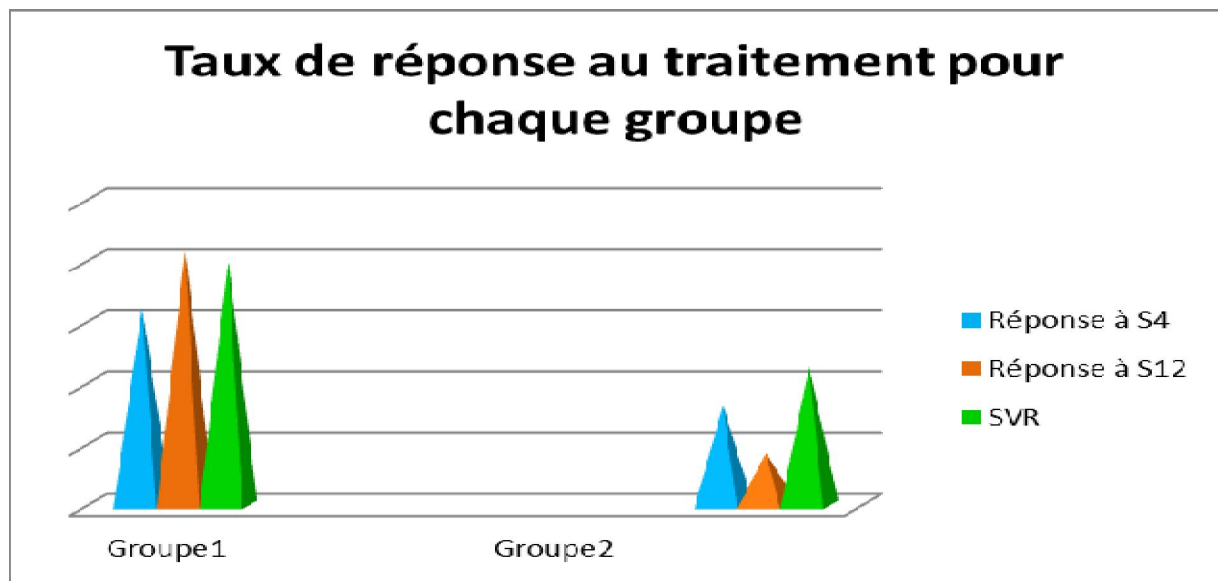
Groupe 1 (F≤2) :57.4%

Groupe2 (F>2) :42.6%



IV-2. Influence de la fibrose sur la réponse virologique à S4, S12 et la réponse virologique soutenue SVR:

	Groupe1	Groupe2	p
Réponse à 4 semaines de traitement (S ₄)	64.4%	32.6%	<0.001
Réponse à 12 semaines de traitement (S ₁₂)	82.9%	17.1%	<0.001
Réponse virologique soutenue (SVR)	79.5%	45.3%	<0.001



IV-3. Les autres facteurs prédictifs de la réponse au traitement en analyse univariée :

<u>Facteurs relevés dans cette étude</u>	Odds Ratio : OR	Intervalle de confiance : IC	p
Age	0.9	0.95-1.01	0.1
Sexe	2	0.6-6	0.23
Génotype	1.5	0.56-4.4	0.38
ALAT	1	0.98-1.02	0.48
Charge virale	0.92	0.562-1.5	0.75
Fibrose	0.4	0.01-0.18	<0.001
Charge virale S4	>10	<0.001	0.7
Charge virale S12	>10	<0.001	0.7

Discussion

V-DISCUSSION :

V-1. Rappel virologique :

V-1-1.Présentation du virus de l'hépatite virale C :

Ce virus appartient à la famille des Flaviviridae, dont il est le représentant unique du genre Hepacivirus entièrement constitué des variants du VHC[1]. C'est un virus enveloppé à ARN monocaténaire linéaire de polarité positive (figure 1).

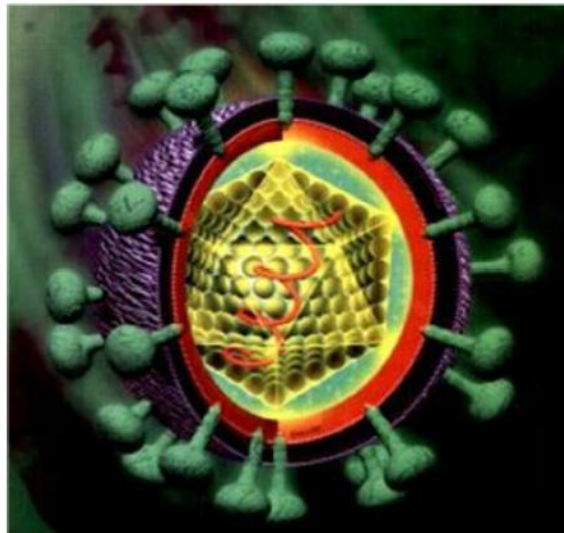


Figure 1 : Représentation schématique du VHC.

Le génome du VHC (figure 2) est constitué de 9600 nucléotides, la région 5' est non-traduite (NTR), elle est composée de 342 nucléotides qui forment une structure secondaire et tertiaire impliquée dans la réplication virale. Le segment d'ARN génomique qui est traduit, code pour :

-Les protéines structurales : Protéine de la capside « C » , les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 ainsi qu'une petite protéine associée aux membranes, la p7 [2].

- Les protéines non-structurales : NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a et NS5b qui seront impliquées dans le clivage, la réplication et la résistance à l'interféron du VHC.

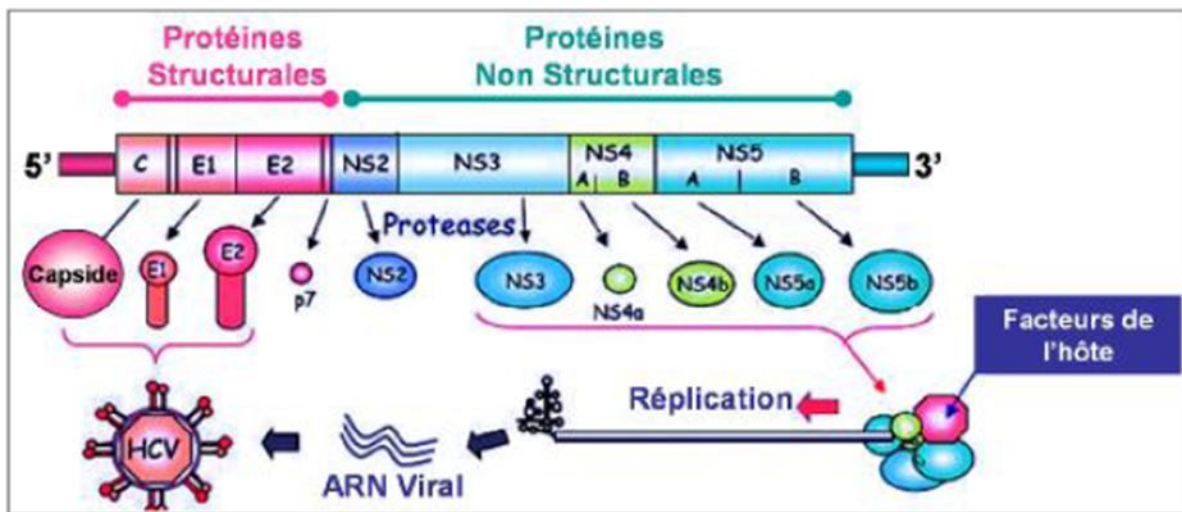


Figure 2 : Organisation génomique du virus de l'hépatite C (VHC).

La partie en 3' du génome est une région non-traduite d'environ 240nucléotides,cette dernière forme une structure en boucle et joue un rôle essentiel dans la synthèse du brin de polarité négative du virus.

V-1-2. Cycle viral :

- Liaison du virus au Rc à la surface de la cellule hépatique puis endocytose.
- Fusion de l'enveloppe du VHC avec les endosomes, décapsidation et libération de l'ARN dans le cytoplasme.
- Processus de traduction (synthèse des protéines virales).
- Réplication de l'ARN (synthèse de nouveaux brins qui serviront de matrice pour de nouvelles molécules).
- Assemblage des virus.
- Transport et libération de nouveaux virus par exocytose .

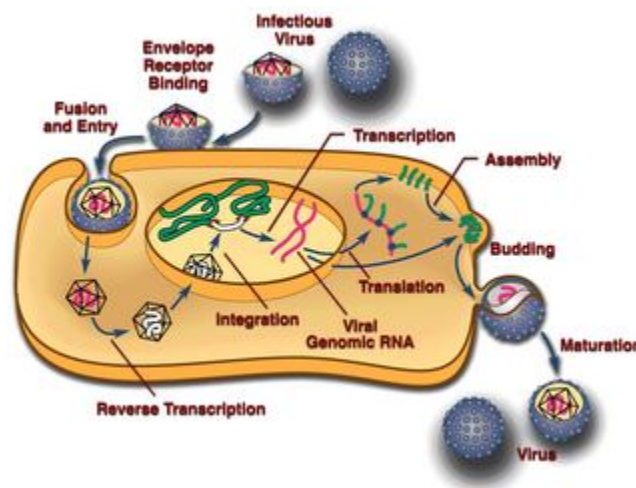


Figure3 : Cycle de réplication du VHC

V-2.Epidémiologie :

a- Prévalence- incidence :

- On estime que 3 % de la population mondiale, soit 180 millions de sujets, sont porteurs chroniques du VHC.
- Dans le monde (2002): 366 000 sujets porteurs d'HVC sont décédés, 155 000 par CHC et 211 000 au stade terminal de cirrhose.
- En France en 2004, 370 000 personnes sont anti VHC+ dont 240 000 sont PCR+, et on estime 13500 personnes traités par an.
- Il existe 3 zones d'endémicité :
 - Régions de forte endémie : > 3% (Afrique centrale, Asie du sud est, Japon).
 - Régions d'endémie intermédiaire : 0,1- 3% (Europe ouest, Afrique du nord)
 - Régions de faible endémie : < 0,1% (Europe du nord, Amérique du nord, Suisse et Australie).

b- Répartition géographique :

Varie considérablement d'une région à l'autre du globe. Il existe une relation entre le génotype, le mode de transmission et la réponse au traitement.

Au Maroc, les génotypes 1 et 2 sont les plus fréquents.

En France, les génotypes 1,2 et 3 (toxicomanie) sont les plus fréquents.

Le génotype 4 en Moyen orient, 5 en Afrique du sud et le 6 en Asie.

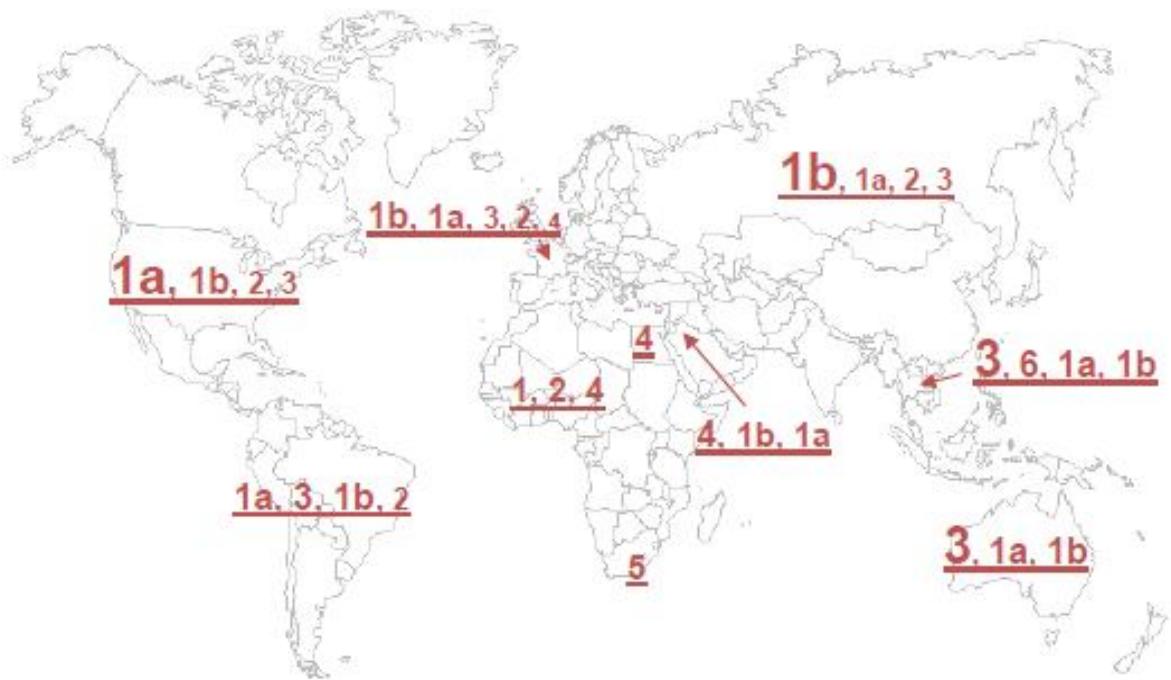


Figure 4 : Distribution géographique mondiale des souches de HCV en 2010. (La taille des génotypes est représentative de leur proportion respective.)

c-Mode de transmission :

La transmission du VHC se fait essentiellement par voie parentérale. Avant le développement des tests sérologiques en 1991, permettant le dépistage systématique des dons du sang, les transfusions ainsi que les transplantations étaient les principaux modes de transmission du VHC.

Actuellement, dans les pays développés la principale cause de transmission du VHC est la toxicomanie par voie intraveineuse et nasale. La prévalence des anticorps anti-VHC varie de 30% à 98% dans la population toxicomane européenne selon que les individus s'injectent la drogue ou non [4].

Par contre, la moyenne d'incidence de séroconversion anti-VHC à partir d'une exposition accidentelle au sang contaminée en milieu médical n'est que de 1% à 2%.

Le risque de transmission du VHC lors d'injections thérapeutiques est presque nul dans les pays industrialisés mais reste encore importante dans les pays en voie de développement. En effet, l'utilisation de seringues contaminées, au cours des grandes campagnes de traitement contre la bilharziose entre 1960 et 1987 en Egypte, est la cause d'une prévalence extrêmement élevée (15% à 20%) [3]. D'autres cas de transmission de l'infection par le VHC ont été reportés lors d'actes médicaux comme l'endoscopie ou la dialyse, mais aussi l'utilisation de matériel chirurgical ou dentaire mal aseptisé.

L'acupuncture, le tatouage et le piercing représentent également un risque de contamination non négligeable [3]. Les relations sexuelles avec un partenaire infecté ou des pratiques sexuelles à risque sont également des causes de transmission du VHC [3]. La transmission verticale, mère-enfant, est le mode de transmission le plus fréquent chez les enfants [3]. Toutefois, les enfants résolvent spontanément l'infection dans environ 50% des cas. Pour environ 20% des cas, aucun mode de transmission n'a été rapporté [3].

V-3. Pathogénie de l'infection :

Le VHC agit par le biais d'une réponse immunitaire de 2 types :

1- Type humoral :

- Par activation des lymphocytes B.
- Ces lymphocytes B produisent des Anticorps spécifiques contre certains épitopes qui neutralisent temporairement le VHC (Ac neutralisants) neutralisent les particules virales libres et inhibent leur pénétration dans les hépatocytes
- Si le VHC pénètre dans la cellule, les réponses humorales peuvent contribuer à limiter la transmission virale de cellule à l'autre.

2- Type cellulaire :

- Réponse TCD4 forte : production de cytokines par la voie Th1 tentent d'assurer la clairance virale en détruisant les cellules infectées.

- Réponse TCD4 faible : production de cytokines par la voie Th2 sont responsables de la persistance virale.
- Les TCD4 (voie Th2) + TCD8 cytotoxiques ($TNF\alpha$, $INF\gamma$) : mort cellulaire par apoptose.
- L'action locorégionale de ces cytokines concerne les hépatocytes infectés et non infectés extension et progression des lésions hépatocytaires

L'évolution ultérieure vers l'accumulation de fibrose et la constitution d'une cirrhose semble sous la dépendance de nombreux facteurs : facteurs liés à l'hôte (HLA), facteurs exogènes (alcool, coinfection VIH et/ou VHB immunosuppression)

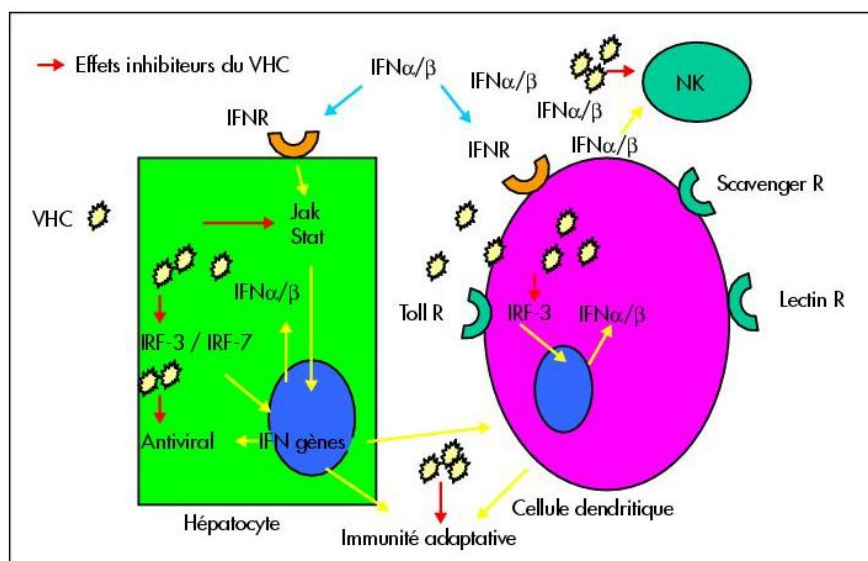


Figure 5 : Schéma général de la réponse immunitaire innée anti-VHC.
Flèches rouges : sites d'inhibition du VHC documenté au moins in vitro.

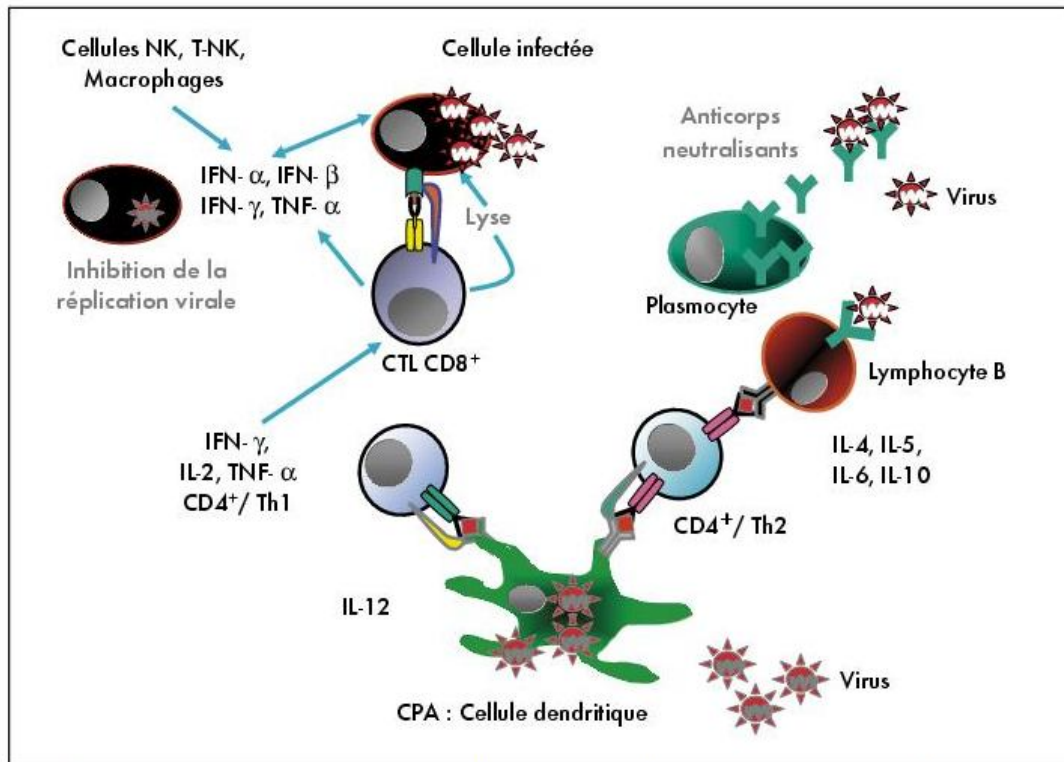


Figure6 : Schéma général de la réponse immunitaire adaptative anti-VHC, de la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques à l'activation des lymphocytes T CD4 TH1 et TH2, des CD8 et des lymphocytes B.

V-4.Histoire naturelle de l'infection au VHC et manifestations

cliniques :

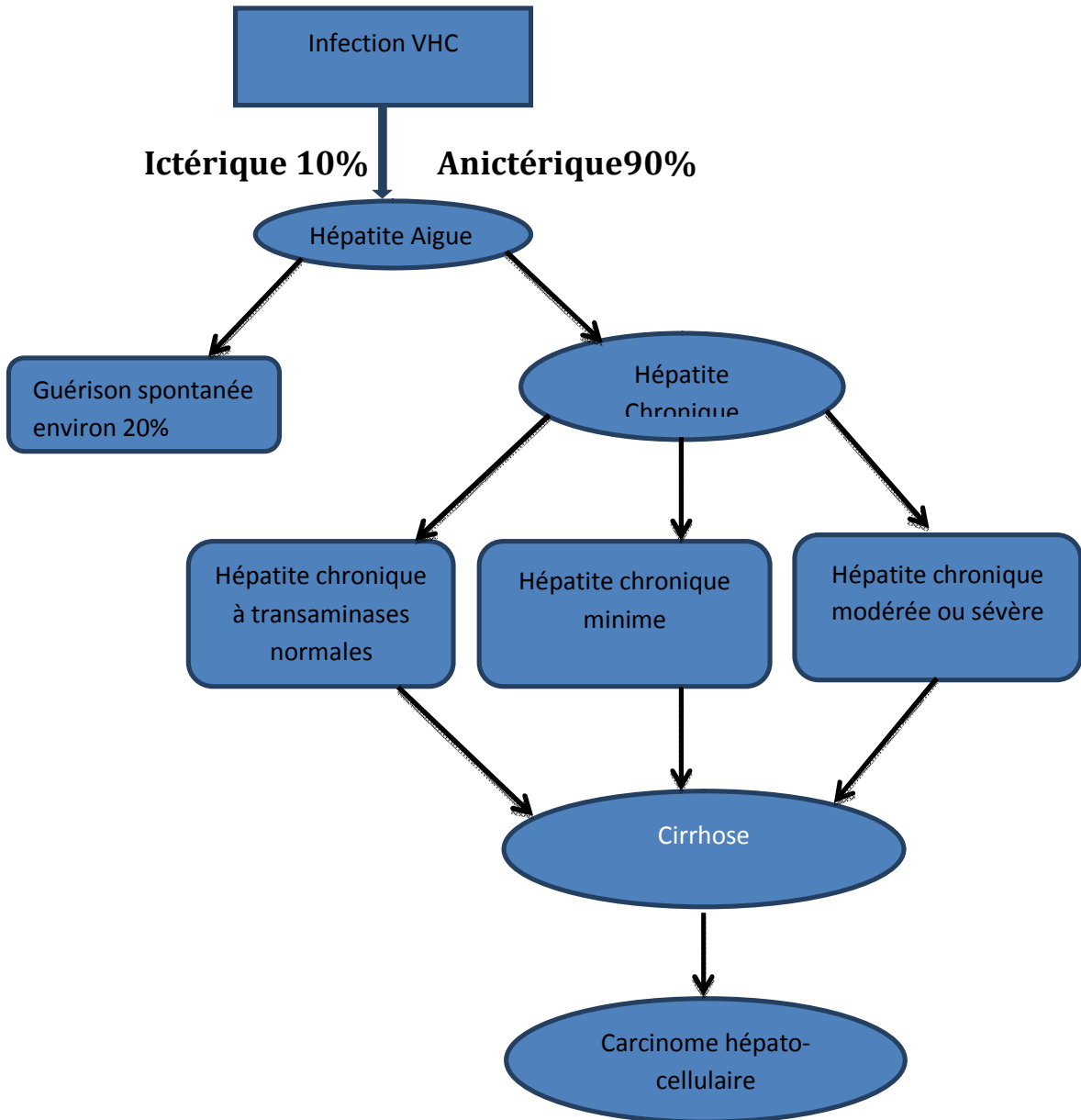


Figure7 : Histoire naturelle de l'infection virale C.

V-4-1. L'infection aiguë

La contamination par le VHC est suivie par l'apparition d'une hépatite aiguë après un délai d'incubation de 30 à 100 jours. Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition de l'ARN viral. Celui-ci est détectable dans le sérum une à trois semaines après la contamination. En revanche, l'augmentation des transaminases sériques survient au-delà du 15ème jour et elles sont souvent supérieures à 10 fois la normale. Les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination. Cette séroconversion est l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë qui est souvent fortuit et parfois fait à un stade tardif de la maladie. L'infection aiguë par le VHC est cliniquement inapparente dans la plupart des cas, seuls 10% des patients présentent des symptômes cliniques 2 à 12 semaines après la contamination. La forme symptomatique se caractérise par un ictère, une asthénie, des nausées, des vomissements, des myalgies, de la fièvre et des douleurs de l'hypocondre droit. La guérison de l'infection aiguë est définie par la disparition spontanée de détection de l'ARN du VHC, il devient indétectable dans un délai médian de 19 mois et le demeure ultérieurement. Néanmoins, dans 80 % des cas le patient ne guérit pas spontanément et l'hépatite devient chronique [5].

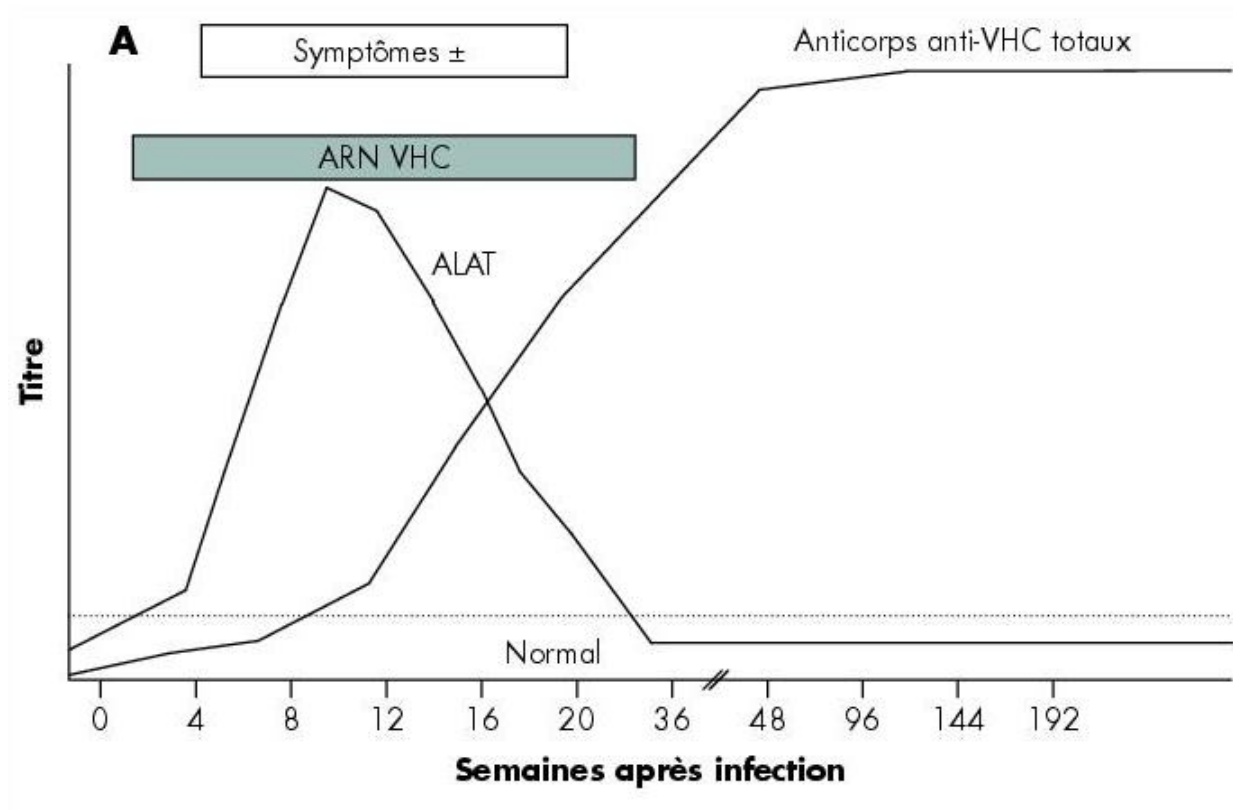


Figure 8 : Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par le VHC : A) infection aiguë

V-4-2. L'infection chronique :

L'infection chronique est définie par la persistance de l'ARN du VHC détectable dans le sérum pendant plus de 6 mois après l'hépatite aiguë. Les mutations apparues lors de la réplication du virus lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire. Suite à l'agression virale, il se développe une réaction inflammatoire chronique, on parle d'hépatite chronique active. Ceci entraîne le développement d'une fibrose pouvant aboutir à la cirrhose généralement plusieurs décennies après la contamination. Le passage à la chronicité semble dépendre de plusieurs facteurs, il est plus élevé chez les patients âgés, les hommes, les sujets de race noire et les sujets ayant un déficit immunitaire[5,6].

Il semblerait par ailleurs que la réponse immunitaire cellulaire, en particulier de type Th1 et cytotoxique, soit plus marquée chez les sujets évoluant vers la guérison. En cas de passage à la chronicité, les transaminases peuvent se normaliser ou rester discrètement ou modérément élevées, cependant, l'ARN viral reste détectable malgré une négativation transitoire dans certains cas. On peut distinguer trois formes d'hépatite chronique C : l'hépatite chronique avec transaminases normales, l'hépatite chronique minime et l'hépatite chronique modérée ou sévère[7].

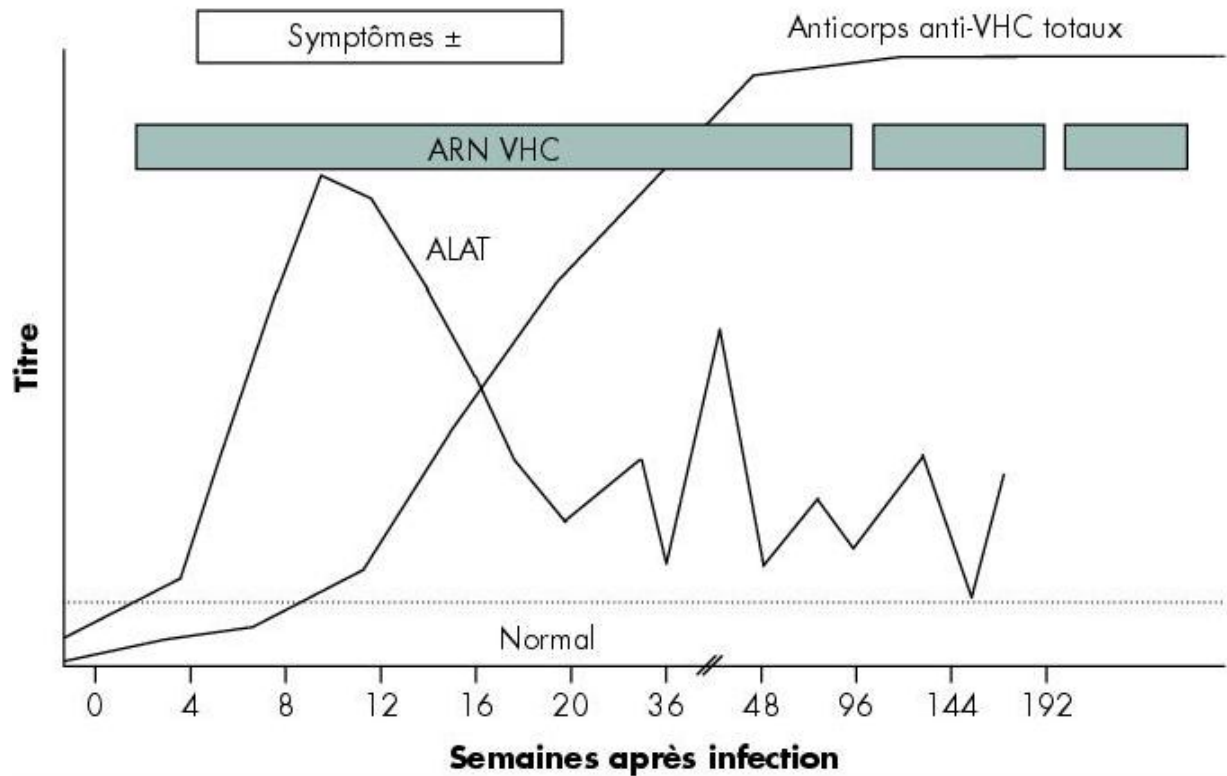


Figure9 :Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par le VHC :infection chronique C.

V-4-3.Complications :

V-4-3-1.Fibrose et cirrhose :

Pour réagir contre l'agression virale, le foie met en place un mécanisme de défense qui vise initialement à limiter l'extension de la réaction inflammatoire, il s'agit de la fibrogenèse. C'est un processus dynamique, réactionnel et précoce, caractérisé par la synthèse de molécules constitutives de la matrice extracellulaire. Au début, la fibrogenèse est un processus physiologique bénéfique pour l'organisme puisqu'elle fait partie intégrante de la cicatrisation et perdure tant que le virus est présent dans le foie. Or, elle s'accompagne du remodelage de la matrice extracellulaire existante, ce qui aboutit à la destruction de la matrice extracellulaire normale et à son remplacement par une matrice extracellulaire pathologique. Ainsi, lors d'infection chronique, la fibrogenèse se prolonge et devient pathologique. La fibrose est la conséquence de ce processus. Elle se caractérise par un dépôt anarchique et un excès de matrice extracellulaire qui perturbe l'architecture du tissu hépatique. L'extension de cette fibrose va entraver le bon fonctionnement du foie notamment en perturbant les échanges entre les cellules et le sang ainsi que les connexions vasculaires.

Plusieurs facteurs influencent le mode de progression de la fibrose hépatique notamment l'âge du patient, son sexe, sa consommation d'alcool, son système immunitaire, sa stéatose et certains facteurs génétiques. La vitesse de progression de la fibrose est beaucoup plus rapide en cas de contamination après 40 ans, chez les hommes, et en cas de stéatose,

d'immunodépression ou de consommation d'alcool supérieure à 50g par jour. Enfin, certains polymorphismes génétiques sont associés à l'évolution de la maladie. Après plusieurs années d'évolution, cette fibrose hépatique aboutit à un stade ultime : la cirrhose, dont la définition est histologique. C'est une affection irréversible et diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle, évolutive ou non, qui désorganise l'architecture lobaire normale et aboutit à la formation de nodule. Elle est définie par un score Métavir à F4. Le diagnostic est fait sur la biopsie hépatique, on retrouve des bandes de tissu fibreux qui isolent des nodules hépatocytaires de régénération. La sévérité de la cirrhose est évaluée grâce à la classification de Child-Pugh. On estime qu'environ 20% des patients présentant une hépatite C chronique développeront une cirrhose en 20 ans.

Une cirrhose compensée peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. L'examen clinique, les tests biologiques et l'échographie hépatique peuvent être normaux mais parfois on retrouve une hépatomégalie, des signes d'hypertension portale ou des symptômes cutanés d'insuffisance hépatocellulaire. La mortalité due à l'hépatite C est surtout liée aux complications qui surviennent à ce stade, et qui définissent la décompensation de la cirrhose. Il s'agit de l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique, l'association des deux qui aboutit à la décompensation ascitique, et le carcinome hépatocellulaire. Les signes cliniques de cette décompensation sont une ascite, un ictère, une encéphalopathie hépatique ou une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes[7].

V-4-3-2. Le carcinome hépato-cellulaire :

L'incidence du CHC chez les patients ayant une cirrhose liée à une hépatite C chronique est de l'ordre de 3 à 10% par an. Cette incidence élevée justifie un dépistage systématique par une échographie hépatique et un dosage de l'alpha foetoprotéine tous les 6 mois. Après une première décompensation, l'incidence de décès est de 10% par an avec une survie à 5 ans inférieure à 50%. En France, la cirrhose décompensée et le CHC liés au VHC représentent la deuxième cause de transplantation hépatique après la cirrhose alcoolique. Le rôle carcinogène direct du VHC est controversé mais il semblerait que la protéine de capsidite pourrait participer au processus de cancérisation.

V-5. Diagnostic de l'infection et évaluation préthérapeutique :

V-5-1. Diagnostic de l'infection :

Le diagnostic virologique, à partir du sérum ou du plasma de patients, repose sur des tests directs : de biologie moléculaire, permettant la détection d'ARN VHC, et des tests indirects : de sérologie, permettant la détection d'anticorps anti-HVC[8].

Les tests sérologiques utilisés sont basés sur l'utilisation de tests immunoenzymatiques de troisième génération (ELISA), qui permettent de détecter des anticorps dirigés contre les différents génotypes du VHC [8]. Ces anticorps sont détectables à partir de sept à huit semaines après l'infection. La spécificité des tests (ELISA) de troisième génération est supérieure à 99% [8].

En plus, pour les candidats à une thérapie antivirale une détermination du génotype est réalisée de manière systématique [8].

V-5-2. Moyens d'évaluation de la fibrose hépatique secondaire à l'HVC :

V-5-2-1. Moyens invasifs

a- Ponction biopsie hépatique transpariétale :

-Principe : La PBH consiste en un prélèvement d'une carotte de foie qui, selon les critères récents d'acceptabilité, doit de préférence comporter des fragments d'au moins 25 mm, contenant au minimum six à huit espaces portes. Dans la PBH transpariétale Le malade est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche modéré, le bras droit en abduction maximale. Les limites du foie sont déterminées par la percussion et la palpation. Le point de ponction est idéalement déterminé par l'échographie, sinon il se situe en pleine matité hépatique sur la ligne médio-axillaire. Après désinfection de la peau, cet espace est infiltré plan par plan à l'aide d'un anesthésique local jusqu'à la capsule de Glisson, l'aiguille passant au bord supérieur de la côte inférieure pour éviter le pédicule hépatique, une petite incision cutanée est effectuée. L'aiguille à biopsie est introduite dans l'espace intercostal, puis le patient bloque sa respiration au cours du temps expiratoire. Il est recommandé d'immerger immédiatement le fragment biopsique dans un fixateur, le formol 10% tamponné (ne dissolvant pas les graisses).



Figure 10 :Ponction biopsie hépatique transperitoneale.

-Classifications : L'examen histopathologique est soumis en pratique à plusieurs systèmes de scores semi-quantitatifs [9] standardisés et reproductibles qui expriment chaque lésion élémentaire en valeur numérique correspondante. Pour qu'un système soit applicable, il doit inclure toutes les données nécessaires pour déterminer la sévérité de la maladie, il doit être facile à élaborer et surtout reproductible avec une variation intra- et inter-observateur raisonnable. Il doit bien sûr présenter une utilité clinique en fournissant un pronostic et une aide décisionnelle à la stratégie thérapeutique.

Plusieurs scores existent ; le score de Knodell (1981), les scores modifiés de Scheuer (1991) puis d'Ishak (1994) et le score METAVIR (1996) mais ce dernier reste le couramment utilisé et répandu surtout dans les pays francophones.

Dans le but d'obtenir une classification plus simple et surtout validée être productible le groupe METAVIR (10) a élaboré une grille aboutissant au classement histopathologique de toute hépatite chronique selon deux items :

- L'activité nécrotico -inflammatoire (cotée de "A0" à "A3")
- Le retentissement fibreux (coté de "F0" à "F4")

❖ **Limites et risques de la biopsie :**

elle présente un certain nombre de limites, surtout concernant la variabilité (10), et reste mal acceptée (11) par les patients en raison du temps d'hospitalisation qui varie entre 6H à 48H dans l'hôpital du jour, des douleurs fréquentes et des risques de complications non négligeables.

❖ **complications :**

La PBH est un geste invasif qui est grevé de douleurs dans 30% des cas, des complications sévères (telles que des hémorragies ou une perforation des voies biliaires) dans 3 cas sur 1 000, et d'un risque de décès dissuasif dans 3 cas sur 10000, lié presque exclusivement aux complications hémorragiques (12).

❖ **Bilan pré-biopsie et contre-indication :**

Selon les recommandations de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF) et de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie (SNFGE), le bilan pré-biopsique doit contenir un bilan de coagulation (numération formule sanguine, taux de plaquettes, taux de prothrombine, temps de céphaline activée), une première détermination du groupe sanguin et du rhésus ainsi une échographie hépatobiliaire récente (datant de moins de six mois avant le geste).

Il est recommandé par le Groupe Français de l'Hémostase et de la Thrombose d'interrompre, quand cela est possible, la prise d'acide acétylsalicylique et les autres antiagrégants plaquettaire non salicylés (ticlopidine, clopidogrel) au moins dix jours avant tout geste invasif, ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens avant réalisation d'une PBH transpariétale en raison de leur activité antiplaquettaire. La biopsie hépatique par voie transpariétale est contre-indiquée en raison de certaines causes générales (un taux de prothrombine inférieur à 50% , un taux de plaquettes inférieur à 60 000/mm³ , un temps de céphaline activée supérieur à 1,5 fois le témoin, un temps de saignement allongé , un traitement anticoagulant ou antiagrégant ne pouvant être arrêté) ; ou locales mises en évidence par l'échographie (une cholestase avec dilatations des voies biliaires intra-hépatiques, un kyste hydatique, un angiome intra-hépatique, une ascite importante) . Cette liste de contre-indications n'est pas exhaustive [13].

b- Ponction biopsie transjugulaire.

V-5-2-2.Moyens non invasifs :

V-5-2-2-1. Scores et tests non invasifs :

Les scores non invasifs de fibrose sont des scores quantitatifs permettant d'estimer le degré de fibrose. Ils comprennent l'association de plusieurs marqueurs qui sont perturbés au cours de la fibrose hépatique.

Il existe plusieurs scores sériques dont les plus étudiés et les plus utilisés chez les patients infectés par le VHC sont : le Fibrotest™, le fibromètre, le score APRI, l'Hepascore et forns ; Bien que le FIB-4 a été développé chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, ses performances ont été évaluées chez les patients mono-infectés par le VHC.

a-Fibrotest :

Le Fibrotest® est fondé sur un calcul effectué à partir des résultats de 5 marqueurs biologiques :

- α 2 macroglobuline
- haptoglobine
- apolipoprotéine A1
- bilirubine totale
- γ glutamyltranspeptidase [GGT])

b-Aspartateaminotransferase to Platelet Ratio Index(APRI):

En 2003, Wai et coll.[15] établissent, chez des patients présentant une hépatite C, un score simple capable de prédire, par la même formule, à la fois la fibrose significative et la cirrhose à partir de données biologiques de routine (le taux d'ASAT et le ratio ASAT/ALAT et le nombre de plaquettes) [16,17].

c- Le score Forns :

Forns et coll. [18] ont mis au point ce score en 2002 pour discriminer les stades précoces (F0F1) des stades significatifs de fibrose (F2,F3,F4) chez des patients atteints d'hépatite C. Ce score est déterminé par une formule mathématique dont les variables sont l'âge, les plaquettes, la GGT et le cholestérol. [19,20].

d-Hepascore

Parmi dix paramètres, Adams et coll. [21] ont construit un modèle qui associe l'âge, le sexe, l'acide hyaluronique, l'alpha2-macroglobuline, la bilirubine et la GGT.

e-Fibromètre :

Le Fibromètre[22], récemment décrit, consiste en différentes combinaisons selon l'étiologie de la maladie chronique du foie : numération plaquettaire, taux de prothrombine, ASAT, α 2 macroglobuline, acide hyaluronique, urée et âge lorsque l'étiologie est l'hépatite C ; taux de prothrombine, α 2 macroglobuline, acide hyaluronique et âge lorsque l'étiologie est alcoolique. Comme pour le Fibrotest, l'équation de ce score est brevetée et les calculs sont commercialisés.

V-5-2-2-2. Echographie –Doppler :

L'échographie hépatique couplée au doppler est un examen qui permet d'apporter des arguments morphologiques en faveur d'une cirrhose. L'échographie permet de visualiser un aspect granité caractéristique de la présence de nodules hépatiques de régénération, ainsi que le contour bosselé et la dysmorphie du foie.

Par cette technique, peuvent être identifiés des signes d'hypertension portale (HTP) comme la présence d'une ascite, même minime, d'une augmentation du diamètre du tronc porte avec reperméabilisation du ligament rond ou encore d'une splénomégalie (inconstante). Couplée au doppler, il est alors possible d'étudier la vitesse et le sens des flux dans les principaux axes du système porte ; en cas d'htp évoluée, le flux portal s'inverse et devient hépatofuge.

Enfin, l'échographie doppler permet de dépister une thrombose portale et des nodules intra-hépatiques suspects évocateurs de carcinome hépatocellulaire.

V-5-2-2-3 Fibroscan:

Le principe de l'élastométrie impulsionnelle repose sur la mesure de l'élasticité hépatique.

En pratique, le FibroScan est non invasif, totalement indolore, sans risque, et dure au plus cinq minutes, sur un patient devant être en décubitus dorsal. La sonde est positionnée au niveau d'un espace intercostal en regard du lobe droit (en pleine matité). Cinq à dix mesures valides sont nécessaires et la courbe d'apprentissage est rapidement obtenue, avec cinquante examens [23]. Les résultats sont exprimés en Kilopascals (kPa) .

V-5-2-2-4. L'élastographie par résonance magnétique :

L'élastographie par résonance magnétique (RM) est une méthode émergente pour mesurer les propriétés visco-élastiques des tissus. En effet, l'élastographie par IRM permet d'évaluer de grands volumes hépatiques, la méthode peut être réalisée chez des patients obèses ou avec ascite et une analyse précise des paramètres visco-élastiques peut être obtenue en évaluant l'ensemble du vecteur de déplacement tridimensionnel.

V-6. Traitement de l'hépatite chronique C:

L'objectif du traitement est d'obtenir une éradication virale permettant la guérison de l'infection, mais aussi de prévenir, de stabiliser, voire de faire régresser les lésions de fibrose hépatique. De plus, même si l'hépatite C chronique est généralement peu symptomatique, la fatigue chronique ainsi que les manifestations extra-hépatiques peuvent être pesantes pour le patient. Un autre objectif du traitement est donc d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

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

Plusieurs types de réponses virologiques peuvent être observés au cours du traitement et serviront d'outils décisionnels pour la durée totale de la thérapie. Un ARN VHC non détectable 24 semaines après l'arrêt du traitement antiviral, soit la réponse virale soutenue (sustained virological response, SVR), témoigne du succès du traitement.

Néanmoins, la réponse virale soutenue reste influençable par différents facteurs dont la fibrose.

V6-1. Indications thérapeutiques :

Le traitement s'adresse aux patients adultes atteints d'une infection chronique par le VHC authentifiée par la présence de l'ARN viral dans le sérum. Les indications d'une thérapie antivirale reposent sur l'évaluation des lésions histologiques hépatiques. Une indication thérapeutique n'est théoriquement retenue que lorsqu'il existe une atteinte hépatique significative qui se caractérise par un score de fibrose selon Métavir \geq F2. Cependant, on tient également compte des facteurs virologiques (génotype et charge virale) et des facteurs individuels (altération de la qualité de vie, âge, comorbidités, sévérité de la maladie hépatique, manifestations extra-hépatiques) qui permettent de préciser les chances de succès du traitement antiviral et les risques de celui-ci.[24,25,26]

V-6-2. Les différents profils de réponse au traitement antiviral :

Différents types de réponse au traitement ont été définis par les conférences de consensus. La réponse virologique est évaluée durant le traitement, à la fin de celui-ci et 24 semaines après la fin du traitement.

Elle repose sur la recherche d'ARN viral C par des techniques de reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) qualitatives ou quantitatives sensibles.

Les différents profils de réponse sont définis comme suit :

- Une réponse virologique prolongée ou soutenue (RVS) se caractérise par un ARN viral C indétectable à la fin du traitement et 6 mois après l'arrêt de celui-ci. En effet, plusieurs études ont montré que lorsque l'ARN viral restait indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement, les risques de rechute virologique tardive devenaient très faibles et n'excédaient pas 5% au cours de périodes de suivi de 4 à 7 ans [24].
- Une réponse partielle, lors d'une diminution significative de la charge virale sous traitement, sans négativation.
- Un échappement, si l'ARN-VHC devient indétectable en cours du traitement mais se positive à nouveau avant la fin de celui-ci.
- Une rechute lors d'une négativation de l'ARN-VHC sous traitement et à la fin de celui-ci, avec repositivation durant le suivi post-thérapeutique de 24 semaines.
- Une non-réponse si l'ARN-VHC reste détectable en fin de traitement.

D'autres situations sont également observées sous traitement, comme la réponse biochimique qui se caractérise par une normalisation des transaminases sans réponse virologique, ou la réponse histologique qui est appréciée par une amélioration des scores d'activité et de fibrose à la fin du suivi post-thérapeutique. Cette réponse histologique est un important critère de jugement du bénéfice du traitement [24].

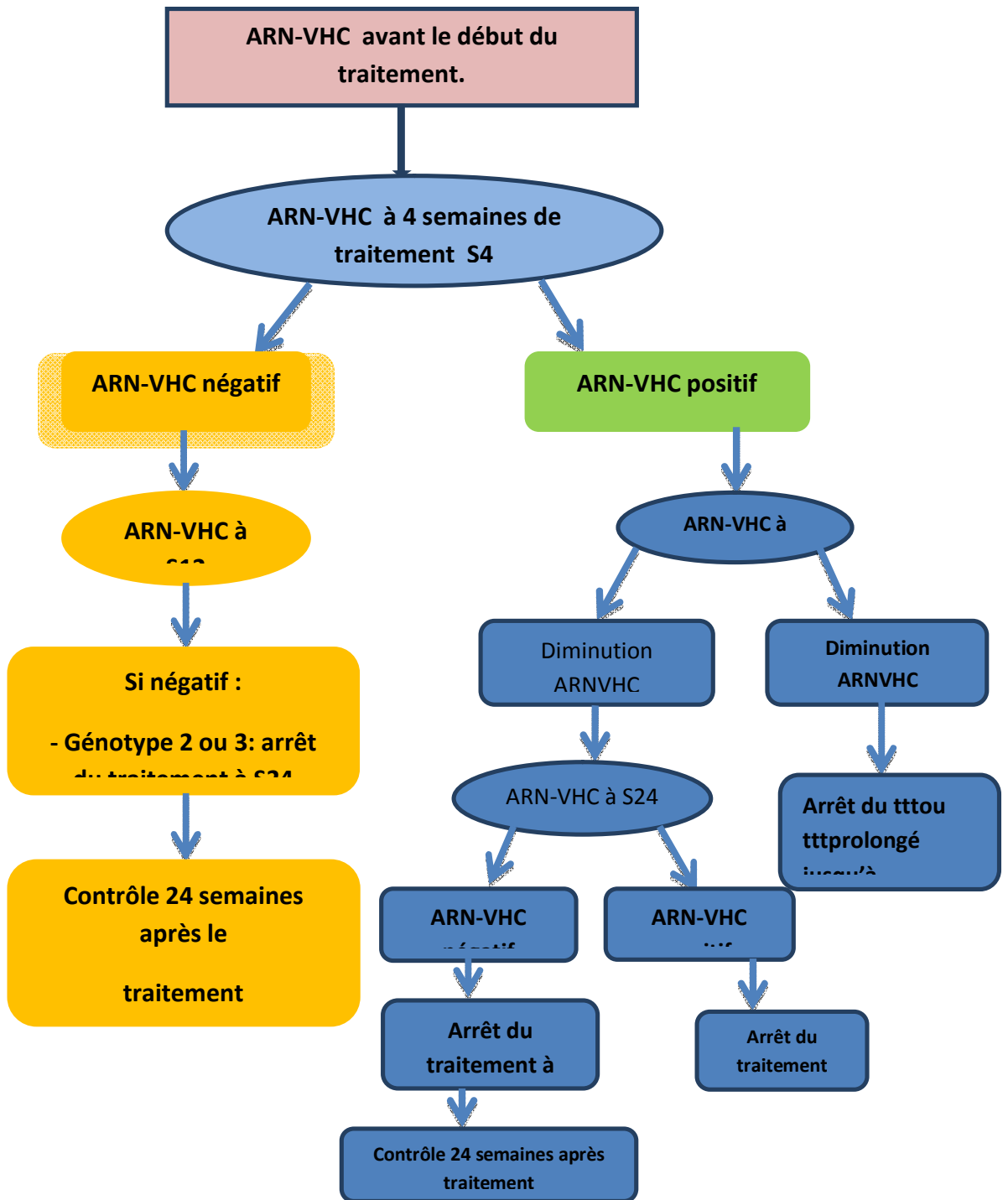


Figure11 : Algorithme de traitement de l'hépatite chronique C

La durée de traitement préconisée varie en fonction du génotype. Pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6, la durée de traitement proposée est de 48 semaines. Une évaluation de la charge virale est réalisée avant le début du traitement et à la 12ème semaine. Si une réponse virologique précoce est obtenue (diminution ≥ 2 log de la charge virale), le traitement est poursuivi jusqu'à la 24ème semaine. Une recherche de l'ARN viral est effectuée à la 24ème semaine et si l'ARN est négatif, le traitement est poursuivi jusqu'à la 48ème semaine. En l'absence de réponse virologique précoce à S12 ou en cas de persistance d'un ARN VHC positif à S24, le traitement antiviral peut être interrompu si l'objectif de celui-ci est d'obtenir une réponse virologique. Chez les patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3, le traitement est d'emblée proposé pour une période de 24 semaines, avec une évaluation virologique à la fin du traitement. Une évaluation de la réponse virologique dès la 4ème semaine de traitement est également recommandée puisque c'est un puissant facteur prédictif de réponse au traitement, elle permettrait de réduire la durée de traitement chez certains patients répondant précocement.

V-6-3. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite virale C :

Le traitement de l'hépatite chronique C a fait d'énormes progrès depuis que Jay Hoofnagle a démontré en 1986 [39] l'efficacité de l'interféron alpha dans le traitement de l'hépatite chronique non-A non-B, avant même la découverte du VHC.

En effet, jusqu'en 1998, l'interféron alpha utilisé en monothérapie, était le seul traitement disponible, il permettait d'obtenir une réponse virologique soutenue dans environ 6 % des cas pour une durée de traitement de 6 mois et 16 % des cas pour une durée de traitement de 12 mois.

Puis en 1998, une étude confirma les travaux de Stephano Brillanti qui le premier avait montré l'efficacité de l'association de l'interféron avec la ribavirine chez les patients qui n'avaient pas répondu à l'interféron seul, cette association a permis d'augmenter le taux de réponse virologique aux alentours de 40 %.

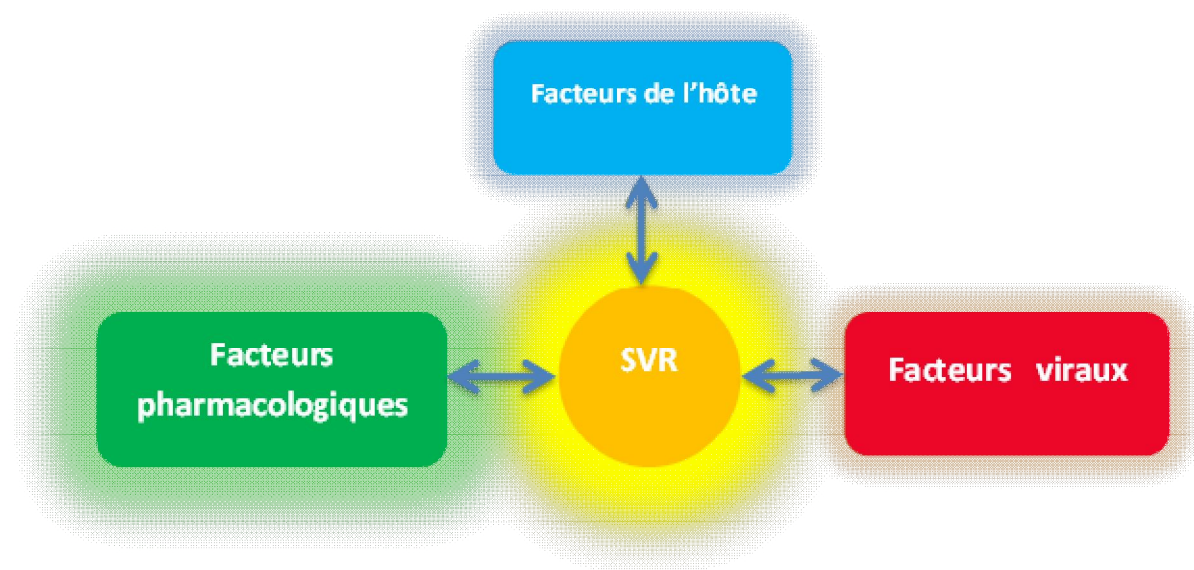
C'est ainsi qu'en 1999, la première conférence de consensus de l'European Association for the Study of the Liver (EASL), organisée à Paris, préconisa la Bithérapie IFN-Ribavirine comme traitement de référence.

Enfin, l'introduction d'IFN- α pégylés, il y a une dizaine d'années, a permis d'obtenir toujours en association avec la ribavirine environ 55 % de

réponse virologique soutenue .Aujourd'hui, cette association d'IFN pégylés et de ribavirine constitue toujours le traitement de référence de l'hépatite chronique C.

Un ARN VHC non détectable 24 semaines après l'arrêt du traitement antiviral, soit la réponse virale soutenue (sustained virological response, SVR), témoigne du succès du traitement.

Cependant, la réponse au traitement reste influençable par plusieurs facteurs viraux, de l'hôte ou pharmacologiques.



V-6-3-1. La fibrose :

Parmi les facteurs de l'hôte prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite chronique C, la fibrose qui est le facteur ciblé par notre étude.

Comme dans les données de la littérature, la fibrose est retrouvée comme facteur de mauvaise réponse au traitement par bithérapie au cours de l'infection par le virus de l'hépatite chronique C.

Ainsi notre étude a retrouvé que le stade de fibrose des patients était inversement corrélé au taux de RVS. Le taux de SVR chez les patients ayant une fibrose ($F \leq 2$) est de 79.5% versus 45.3% chez les patients ($F > 2$).

La fibrose serait donc un facteur prédictif de résistance à la bithérapie pégylée.

Un vaste panel d'études [28,29,30] menées sur la thérapeutique du VHC et les facteurs prédictifs de réponse, a démontré que les patients sans RVS avaient significativement un plus fort pourcentage de fibrose F3-F4 comparés aux patients obtenant une RVS [31,32].

La présence d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose a montré être associée à un plus faible taux de réponse au traitement. D'autres études ont également mis en évidence qu'une inflammation portale marquée et une nécrose fragmentaire étaient associées à une non-réponse au traitement [32].

D'autres études viennent appuyer ces résultats, l'exemple d'une étude rétrospective réalisée au CHU de Tunis en 2009[33], étendue sur une période de 5 ans allant de janvier 2004 à septembre 2008 et Quarante-quatre patients atteints d'une hépatite chronique C de génotype I ont été colligés : groupe F1-F2 (N = 24) et groupe F3-F4 (N = 20). En dehors du sexe, les deux groupes étaient comparables concernant l'âge (âge moyen = 47 ans), le tabagisme, la consommation d'alcool, la symptomatologie clinique, l'indice de masse corporelle, la positivité des anticorps anti-HBc et l'existence d'une cryoglobulinémie. Une prédominance féminine a été observée dans le groupe F3-F4 (71 % versus 54 %).

La réponse virologique soutenue dans le groupe F3-F4 était inférieure à celle du groupe F1-F2 sans que la différence ne soit statistiquement significative (54 % versus 70 %).

Il est vraisemblable que la fibrose extensive influence la réponse virologique, mais cela n'a pas été clairement démontré. Dans l'étude non randomisée de Dalgard et al. la rechute était plus fréquente en cas de fibrose extensive ou de cirrhose par rapport à une fibrose minime ou modérée (29 % vs 5%).

Dans les essais randomisés, la proportion de malades atteints de cirrhose est limitée. Dans l'étude de Zeuzem et al.[34], le score moyen de Knodell pour la fibrose n'était que de 1.2, témoignant de la faible fréquence de fibrose sévère dans le groupe traité pendant 24 semaines. Il est par conséquent impossible d'extrapoler les résultats des essais pivots à un groupe de patients ayant une fibrose extensive ou une cirrhose.

En Allemagne, une étude rétrospective (THE PRACTICE STUDY), réalisée entre 2000 et 2007 dans 23 centres de gastroentérologie et qui visait à évaluer l'efficacité et la tolérance à la RBV et PEG inf chez les porteurs chroniques de VHC .Plus de 3470 patients étaient recrutés dans l'étude . Les paramètres de bases collectés étaient : l'âge , le sexe ,l'IMC, Biopsie hépatique et stade Métavir , maladies concomitantes et les charges virales à S0 , S4, à la fin du traitement en fonction du génotype et la SVR .T. Witthoef et al, avaient identifié plusieurs facteurs de mauvaise réponse au traitement entre autre la fibrose.

Toujours dans le cadre d'étude des facteurs prédictifs de la SVR , une étude parisienne menée entre Janvier 2001 à Décembre 2007, 181 patients ont été inclus dans l'étude. Leur âge moyen était de $46,4 \pm 11,0$ ans; 46% étaient des femmes, 39% avaient un antécédent de transfusion sanguine, et 11% avaient des antécédents d'usage de drogues par voie intraveineuse.

Comparativement aux hommes ,les femmes avaient un âge moyen plus élevé ($p = 0,003$) et une fréquence plus élevée de la transfusion sanguine dans leur antécédents ($p < 0,001$). En revanche, des antécédents d'abus d'alcool ($p < 0,001$) et l'usage de drogues par voie intraveineuse ($p < 0,001$) étaient moins fréquentes chez les femmes que chez les hommes. Aucune différence entre les sexes n'a été relevé concernant les paramètres biochimiques et hématologiques, sauf que les femmes ont présenté moins de neutrophiles de base ($p = 0,009$). Au départ, 83% de tous les patients avaient une charge virale VHC supérieure à 400.000 UI / ml, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les sexes (81%

des femmes vs 85% des hommes; $P = 0,452$). Histologiquement, 32% de tous les individus avaient une fibrose avancée (F3 ou F4), et 40% présentaient des signes d'activité significative nécro-inflammatoire périportale (A3 ou A4). Aucune différence n'a été identifiée en ce qui concerne la fibrose entre les hommes et les femmes (35% des femmes contre 29% des hommes, $p = 0,428$) ou de l'activité nécro-inflammatoire (43% des femmes contre 38% des hommes, $p = 0,533$).

Ils avaient constaté que la fibrose avancée est associée à une meilleure réponse virologique, un résultat qui va à l'encontre de la littérature. Cependant, dans la littérature sur les VIH-VHC co-infectés patients, la présence d'une fibrose hépatique sévère ou une cirrhose n'a pas été signalée comme un prédicteur de la mauvaise réponse au traitement du VHC .[35,36,37,38].

Au Brésil, à Rio Grande do Sul , une étude rétrospective visait analyser les résultats du traitement par interféron alfa pégylé/ et Ribavirine entre mai 1999 et décembre 2000 chez 400 patients porteurs chroniques de VHC . Ces patients ont participé à un programme d'approvisionnement en médicament par l'état de Rio Grande do sul ;202 cas c'est-à-dire 50.5% était des hommes , l'âge moyen 46.5 ± 10.3 ans ;54.7 % (F1/F2) et 45.3 (F3/F4). Le programme du traitement était comme suite : Les critères d'inclusions étaient les mêmes que ceux respectés dans notre étude.AME(Assessoria de Medicamentos Especiais) avait fourni les combinaisons suivantes :

-Génotype 2 : Interféron 3 millions d'unités trois fois par semaines et Ribavirine 1.0 ou 1.25 /jour pour les patients de 75 kg ou plus pendant 6 mois.

-Génotype1 : la même combinaison pendant 12 mois jusqu'à négativation de la charge virale. La fibrose était encore une fois relevée comme facteur prédictif de mauvaise réponse .[39]

En Australie ,Les 121 patients avaient (âge, 44 + / - 10 ans; hommes, 66%; génotype 1, 44%; génotype 2, 36%), mais 38% avaient une fibrose avancée, y compris 17% de cirrhotique. Soixante (50%) étaient auparavant non traités, 38 (31%) avaient rechuté après une réponse initiale et 23 (19%) étaient des non-répondeurs au traitement par l'interféron. Réponse virale soutenue (RVS) a été obtenue dans 53% de tous les patients: 47% des patients avec le génotype 1 du VHC, 71% des patients avec le génotype 2. Pour les patients avec VHC de génotype 1, la RVS était de 43% chez ceux non traités précédemment, 63% en rechuteurs réponse, et 38% chez les non-répondeurs. RVS pour le génotype 2 étaient 65%, 87% et 33%. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans les études publiées. Seulement 7% des patients ont arrêté le traitement à cause d'effets indésirables, moins signalées dans la plupart des essais cliniques. La réduction de dose a été nécessaire chez 18% des patients et la fibrose était signalé comme facteur de mauvaise réponse au traitement.[40]

Et pour finir, à l'Université médicale de Lodz en Pologne , ElJabłonowska et al. Avaient regroupé 123 patients: 90 avec VHC mono-et 33 avec le VIH / VHC co-infection, qui ont été traités dans ce centre entre 2006 et 2010. Tous des patients naïfs traités pour la première fois par Peg-IFN- α et la ribavirine. En tenant compte que des patients mono infectés ,considérés comme éligibles pour cette étude s'ils remplissaient les critères d'inclusion suivant :Les patients devaient avoir terminé le traitement avec Peg-IFN- α et ribavirine au moins 6 mois plus tôt. Le traitement a été effectué selon le protocole décrits ci-après :Thérapie combinée avec Peg-IFN- α 2a (Pegasys; Roche, Suisse) ou Peg-IFN- α 2b (PegIntron; Schering Corp) et la ribavirine. Peg-IFN- α a été administré voie sous-cutanée une fois par semaine (dose de 180 mg par Pegasys, PegIntron dose-dépendante du poids du patient). La ribavirine a été administré per os par jour en une dose en fonction du poids du patient (moins de 60 kg-1000 mg, au-dessus de 60 kg-1200 mg). La décision de poursuivre ou non le traitement se faisait 12 semaines après son début. Les patients ayant VHC virémie indetectable poursuivaient le traitement jusqu'à 24 ou 48 semaines (génotype 2-24 semaines, génotype 1 ou 4 à 48 semaines). En revanche ,les patients avec une diminution de la charge virale de moins de 2 log ils arrêtaient le traitement. Chez les patients présentant une diminution de la charge virale supérieure à 2 log de la poursuite du traitement - Pour le génotype 2 jusqu'au 24 semaine, pour les génotypes 1 et 4 jusqu'à 48 semaines si la charge virale à 24 semaines était indétectable. Le traitement n'a pas été interrompu en raison d'effets secondaires .la virémie était évaluée 24 semaines après la fin du traitement .

Le degré d'inflammation et les changements nécrotiques ainsi que le stade de fibrose ont été évalués en fonction de la Batt et l'échelle de Ludwig.

Dans la présente étude, trois facteurs pronostiques positifs pour SVR sont relevés : génotype 2, le jeune âge (<40 ans) et IL 28B, outre ces facteurs positifs, la fibrose s'est révélée comme prédicteur considérable de non obtention de RVS en fin de traitement.[41]

V-6-3-2. Autres facteurs :

En plus de la fibrose d'autres facteurs de l'hôte interviennent également dans la RVS. Les principaux facteurs de l'hôte impliqués dans une moins bonne réponse Sont :

-un âge élevé [42]

-la ménopause : Villa et al. [43] ont étudié les associations entre ménopause, réponse virologique soutenue et lésions hépatiques chez les patientes atteints d'hépatite C chronique. Les chercheurs ont réalisé une étude prospective avec 1000 patients naïfs de traitement de 18 ans et plus avec une maladie hépatique compensée due à l'hépatite C chronique, dont 442 participants (44%) étaient des femmes. L'équipe a examiné des échantillons de biopsie du foie pour la fibrose, l'inflammation et stéatose (accumulation de graisse) avant que les patients ne commencent un traitement standard comprenant l'interféron pégylé et la ribavirine.

Ils ont recueilli des données sur les caractéristiques de la ménopause des femmes. Les chercheurs ont évalué les paramètres hormonaux et métaboliques pertinents et ont mesuré les taux de l'interleukine-6 (IL-6) sériques et du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) hépatique.

Leurs résultats : Les femmes post-ménopausées obtiennent une RVS significativement moins souvent que les femmes en âge de procréer (46,0% et 67,5%, respectivement). Les femmes post-ménopausées avaient un taux de RVS plus proche de celle des hommes (46,0% et 51,1%). Une analyse des autres facteurs, d'importants facteurs prédictifs indépendants de l'échec d'atteindre une SVR inclus :

La ménopause précoce ; Des niveaux plus élevés de gamma-glutamyl transpeptidase (gamma GT) ; Le génotype 1 ou 4 (vs 2 ou 3) du VHC, Le taux de cholestérol. Parmi les femmes ayant le VHC de génotype 1, la ménopause précoce était le seul facteur indépendant qui prédit l'absence de RVS.

Les biopsies ont montré que les femmes ménopausées avaient une inflammation du foie, une fibrose et une stéatose plus graves que les femmes en âge de procréer, ainsi que des taux d'IL-6 et TNF- α plus élevés.

Sur la base de ces résultats, les auteurs de l'étude ont conclu que « Parmi les femmes ayant une hépatite C chronique, la ménopause précoce était associée à une faible probabilité de RVS, probablement en raison de facteurs inflammatoires qui changent à la ménopause. »

-Un IMC(indice de masse corporelle) élevé.

-L'origine ethnique : Américains d'origine caucasienne ou afro-américaine Trois études comparant l'effet du pegIFN α et de la RBV chez des américains d'origine africaine et des américains d'origine caucasienne, infectés par un virus génotype 1 ont montré que les patients d'origine africaine répondaient moins fréquemment au traitement (19-28%) que les patients d'origine caucasienne (39- 52%) [44,45,46].

Le taux de RVR était inférieur à celui observé chez des patients d'origine caucasienne (10 versus 22%).

-Index de HOMA, ceci a été retrouvé dans une étude réalisée chez 300 patients Taiwanais traités par pegIFN α et RBV, en particulier chez les patients difficiles à traiter [47] et dans différentes études réalisées chez des patients caucasiens[48,49].

- Stéatose : La stéatose influence la RVS. Dans l'étude de Zeuzem et al. [50], la stéatose était un facteur indépendant de RVS lorsqu'elle était inférieure à 5% chez les sujets infectés par le génotype 2 ou 3. Dans l'étude de Mangia et al.[51] , la stéatose n'était pas prédictive d'une PCR négative à S4.

-Les variabilités génétiques : influenceraient également la réponse au traitement antiviral ainsi le groupe allemand de Sarrazin et coll. [52] a testé en 2011 l'impact des polymorphismes de l'IL28B chez les patients atteints d'infection virale C de génotype 2 et 3. L'étude a porté sur 267patients. L'impact pronostique des polymorphismes de l'ILB28 sur la réponse virologique soutenue après traitement par interféron pegylé ribavirine a été analysé, ainsi que d'autres facteurs cliniques.

Les résultats ont montré que le génotype IL28B CC rs12979860 ainsi qu'un jeune âge étaient associés significativement à une plus fréquente réponse virologique soutenue chez les patients ayant un génotype HCV 2 ou 3. En revanche, les variantes de l'IL28B rs8099917 et rs12980275 n'avaient pas d'impact significatif. De plus, la réponse virologique soutenue associée à une réponse virologique rapide (RVR) était significativement associée avec le gène IL28B CC rs12979860, alors qu'il n'y avait pas d'association en l'absence de réponse virologique rapide. En conséquence, pour les patients atteints de génotype HCV 2 ou 3, le polymorphisme IL28B rs12979860 était significativement associé à une plus grande réponse virologique prolongée.

Ce résultat est important sur le plan pratique et indique que la détermination des polymorphismes de l'IL28B devrait faire partie très prochainement des marqueurs attestés avant la mise en route d'un traitement antiviral C chez les patients de génotype 2 et 3. Il est intéressant de constater que si l'influence des polymorphismes de l'IL28B s'avère importante dans la réponse thérapeutique, les déterminants précis ne sont pas strictement identiques dans l'étude allemande par rapport à une étude japonaise publiée dans le même numéro de Journal of Hepatology, où l'association IL28B et la réponse virologique soutenue dans l'hépatite C de génotype 2 est liée au polymorphisme rs8099917, ce qui n'a pas été constaté dans l'étude allemande. Cela montre donc l'importance de poursuivre les recherches sur les déterminants précis qui font jouer un rôle des polymorphismes de l'IL28B sur la réponse virologique soutenue[53].

- l'observance : L'insuffisance thérapeutique liée à l'observance est le plus souvent en rapport avec les effets secondaires de la bithérapie, à l'origine des réductions ou des arrêts de traitement.

Il faut essayer dans ces circonstances de reprendre la bithérapie pégylée en ayant au préalable : pris en charge la tolérance psychiatrique (par l'utilisation entre autres des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques et par une meilleure prise en charge psychologique).prévenir ou contrôlé l'anémie ou la neutropénie par les facteurs de croissance, de façon à maintenir au moins dans les 12 premières semaines de traitement, une pression thérapeutique efficace et de permettre de définir des répondeurs ou des non répondeurs. Au-delà de l'optimisation de l'observance, les réponses virologiques précoces pourront au mieux définir ces deux situations de réponse à un nouveau traitement chez un non répondeur. En effet, en l'absence d'une réduction de plus de 2 logs₁₀ de la charge virale à la semaine 12, il n'y a pas d'espoir de réponse virologique prolongée : la valeur prédictive négative est de 100 % (avec une valeur prédictive positive de réponse virologique prolongée de 5 % pour une diminution de plus de 2 logs₁₀ à S12 et de 61 % pour une PCR négative [54].

En l'absence de réponse virologique, se posera donc la question d'un traitement de maintenance ou d'un arrêt thérapeutique selon la situation ; au contraire, en cas de réponse virologique, il est légitime de poursuivre le traitement et la question, en fonction de la cinétique virale précoce, sera celle de la durée de traitement prolongée ou non (72 vs 48 semaines).

A tous ces facteurs de l'hôte s'ajoutent les facteurs pharmacologiques tel que la concentration de pegINF α et de la RBV.

Depuis quelques années, les résultats de différentes études montrent que les concentrations plasmatiques de pegIFN α et de RBV pourraient influencer la réponse au traitement et qu'il pourrait être utile de les doser.

Les molécules candidates à des mesures de concentrations plasmatiques doivent remplir plusieurs critères :

- leur pharmacocinétique doit être bien connue
- leurs concentrations plasmatiques doivent présenter une variabilité Inter-patient importante et une variabilité intra-patient faible.
- les concentrations plasmatiques doivent être corrélées à l'efficacité thérapeutique et aux effets secondaires éventuels.
- la cible thérapeutique doit être étroite, les concentrations plasmatiques de RBV ont une variabilité interindividuelle élevée et une variabilité intra-individuelle faible (25-30%) [55].

La plupart des études réalisées ont montré un lien entre les concentrations plasmatiques de RBV et la réponse thérapeutique ou les effets secondaires. Cette molécule est donc un candidat potentiel pour des adaptations de posologie en fonction des concentrations plasmatiques.

La plupart des études qui ont investigué un lien entre les concentrations plasmatiques de RBV et la RVS ont trouvé une association. Une première étude réalisée chez des patients mono-infectés HCV a montré un taux de RVS de 49% lorsque les concentrations de RBV étaient entre 3,5-4 mg/L et de 62,5% lorsque les concentrations étaient supérieures à 4 mg/L [56]. Les concentrations plasmatiques de RBV à S12 et S24 étaient plus élevées chez les patients répondeurs que les non répondeurs [57].

Un taux de RVS de 100% a été observé chez des patients infectés par un virus de génotype 1b avec des concentrations de RBV de 2,5-3 mg/L à S4 ou > 3mg/L à S8 [54].

Des résultats similaires ont été obtenus par Arase et al. [58] : des concentrations de RBV comprises entre 3 et 3,5 mg/L étaient prédictives d'une réponse plus fréquente. Une étude prospective a évalué sur 10 patients infectés par un virus de génotype 1 l'efficacité et la tolérance de fortes doses de RBV ajustées pour atteindre une concentration plasmatique $\geq 3,66$ mg/L [59]. Neuf des 10 patients ont eu une RVS malgré la survenue d'anémie plus fréquente et plus grave.

Chez les patients coinfectés par HIV, Rendon et al. a montré qu'une concentration de RBV à S4 supérieure à 2,7 mg/L était prédictive de la RVP avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 49% [60].

Les concentrations de RBV ont également été associées à la chute du taux d'hémoglobine, fréquemment observée chez les patients traités. Le nadir d'hémoglobine est inversement corrélé aux concentrations de RBV [61].

Le taux d'hémoglobine diminue progressivement après le début du traitement et atteint un plateau à la semaine 4. Les concentrations sériques de RBV observées aux jours 7, 14 et 28 étaient corrélées avec le nadir d'hémoglobine et la chute la plus importante du niveau d'hémoglobine [62].

Dans une autre étude, la chute du taux d'hémoglobine a été inversement corrélée aux concentrations de RBV mesurées à S8 [58].

Les patients avec des concentrations > 3,5 mg/L interrompaient plus souvent le traitement que les patients avec des concentrations < 3,5 mg/L due à l'anémie. Des concentrations de RBV > 4 mg/L ont été associées à un niveau d'hémoglobine < 8,5 g/dL [63]. Dans cette étude, la clairance totale de la RBV étant associée à la clairance de la créatinine, les auteurs ont donc proposé d'ajuster les doses de RBV à la fonction rénale.

La plupart de ces données ont été obtenues sur de petits effectifs et peu de données sont disponibles pour les patients coinfectés par HIV. En ce qui concerne les concentrations plasmatiques d'IFN α les données disponibles sont encore plus rares. Une étude a montré que les patients

hémodialysés avaient un taux de réponse au traitement par IFN α (42% à 64%) supérieur à des patients avec une fonction rénale normale [64].

Chez les patients hémodialysés, la clairance de l'IFN α seraient donc plus lente. Il a également été montré que les patients répondeurs à S12 avaient des concentrations d'IFN α supérieures aux patients non répondeurs [65].

L'ensemble de ces données est en faveur d'une influence des concentrations plasmatiques d'IFN α sur la réponse virale au traitement. L'insuffisance liée au type et la durée du traitement serait en cause d'une moins bonne réponse également ; Dans cette situation, il est légitime de proposer une bithérapie combinant l'interféron pégylé et la ribavirine, voire une trithérapie avec introduction de l'amantadine dont l'intérêt additif n'a été suggéré que chez les non répondeurs[66,67].

Ce type de stratégie, développée dans l'étude EPIC incluant 1 843 patients, permet d'obtenir par la simple reprise thérapeutique 58 % de réponse virologique précoce à 12 semaines et 21 % de réponse virologique prolongée [68]. La réponse virologique prolongée est plus fréquente chez les patients de génotype 2 (56%) par rapport aux patients de génotype 1 (14%), chez les patients rechuteurs(41%) par rapport aux patients non répondeurs (14%) et chez les patients ayant une fibrose modérée à sévère (F2/F3) (26%) par rapport aux patients cirrhotiques (15%).

Les résultats sont comparables dans l'étude HALT-C portant sur 1 350 non répondeurs retraités. Sur les premiers 604 patients, une réponse

virologique en fin de traitement est obtenue chez 53% des patients et une réponse virologique prolongée est obtenue chez 18% des patients, 28% chez des non répondeurs à l'interféron standard et 12% chez les non répondeurs à la bithérapie standard [69].

Après les facteurs de l'hôte et les facteurs pharmacologiques, les facteurs viraux ont également une grande influence sur la réponse virologique à la bithérapie pégylée.

Parmi les facteurs viraux prédictifs de réponse, le génotype est le facteur présentant la meilleure valeur prédictive de réponse au traitement. Une infection par un virus de génotype 2 est de meilleur pronostic qu'une infection par un virus de génotype 1 [70,71]. Notre étude a confirmé l'impact primordial du génotype viral sur la réponse au traitement.

Les résultats obtenus ont été comparables à ceux décrits dans les grands essais randomisés. Les taux de RVS varient considérablement en fonction du génotype par lequel les patients sont infectés. Cette donnée justifie l'intérêt d'adapter la durée de traitement en fonction du génotype.

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, atteindre une durée de traitement minimale de 48 semaines paraît indispensable afin de diminuer les risques d'échec thérapeutique. La durée de traitement et les arrêts prématurés chez ces patients avaient un impact très significatif sur la réponse au traitement.

Ceci montre parallèlement, l'importance de l'adhésion du patient à son traitement afin d'optimiser les chances d'obtenir une RVS.

Les professionnels de santé dont le médecin, en restant à l'écoute des patients et des difficultés qu'ils peuvent rencontrer dans la gestion de leur maladie et de leurs médicaments (représentations, peurs, gestion des effets indésirables, adaptation des gestes au quotidien...), peuvent tester des actions réfléchies et négociées avec le patient afin de le soutenir dans la prise régulière de son traitement antiviral et de lui fournir les informations et les moyens de prendre son traitement en toute sécurité et dans des conditions optimales d'efficacité.

Un autre facteur viral important est la concentration d'ARN HCV plasmatique pré-thérapeutique. Une charge virale faible, c'est-à-dire pour la plupart des études, inférieure à 800 000 UI/ml est prédictive d'une meilleure réponse au traitement par peg-IFN α et RBV, cependant des seuils plus bas à 600 000 ou 400 000 UI/ml ont été proposés dans des études plus récentes réalisées en 2009[28,29,30,31,32].

Dans notre étude la charge virale pré-thérapeutique moyenne des patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue était significativement plus faible que celle des patients en échec thérapeutique. Comme dans la littérature études la charge virale pré-thérapeutique des patients a ainsi montré être un facteur prédictif de RVS quel que soit le génotype du virus par lequel les patients sont infectés. Il s'agit donc d'une donnée pertinente à prendre en compte avant de débiter un traitement.

La cinétique de décroissance de la charge virale est également un facteur important et est utilisé dans la prise en charge des patients. La

connaissance de la cinétique de décroissance virale sous traitement permet d'adapter les traitements à la réponse de chaque malade.

On sait que la charge virale à la 12ème semaine de traitement (S12) permet, lorsque la décroissance est insuffisante (inférieure à 2 log par rapport aux valeurs pré-thérapeutiques), de prédire de façon quasi certaine l'inefficacité du traitement. Il paraît maintenant qu'il faut faire la distinction entre les répondeurs précoces (dont la PCR est négative à S12) et les répondeurs lents (qui bien qu'ayant une diminution de la charge virale supérieure à 2 log restent positifs à S12). Il faut également individualiser les répondeurs rapides (ARN viral C négatif dès S4). En effet, les schémas de traitement devront être adaptés à la rapidité de la réponse (Analyse du congrès de l'AASLD2007).[72].

Dans une autre étude, La cinétique de décroissance virale au cours des premières semaines de traitement à base d'interféron a pu être analysée par des modèles mathématiques. L'administration d'interféron s'accompagne d'une diminution biphasique de l'ARN du VHC in vivo, avec une première phase de décroissance rapide, dose-dépendante, et une deuxième phase plus lente.

Des modèles ont suggéré que la première phase correspond à la clairance des particules virales circulantes par inhibition de la réplication virale, tandis que la deuxième phase correspond à l'élimination par le système immunitaire des cellules infectées [73].

Une différence de cinétique virale a été montrée entre les génotypes. Neumann et al. ont observé que la deuxième pente apparaissait après 4 et 17 jours en cas d'infection par le génotype 1, et seulement 2 jours en cas d'infection par le génotype 2 .

Plus récemment, Herrmann et al.[68,74]ont observé que de nombreux patients, et particulièrement les sujets infectés par le génotype 1 traités par interféron α et ribavirine ont une décroissance virale triphasique .La première phase rapide est suivie d'une phase intermédiaire plate ou même modérément croissante, et une troisième phase avec une décroissance lente débutant 4 à 28 jours après le début du traitement.

Parmi les patients infectés par le génotype 1, on note des différences de cinétique virale, principalement associées à une réactivité cellulaire T, élevée chez les répondeurs rapides, et faible chez les répondeurs lents [75].L'augmentation de la réactivité cellulaire T n'est toutefois pas la conséquence directe du traitement anti-viral, mais secondaire à la réduction de la charge virale. Cela suggère que la réponse immunitaire peut être inhibée en cas de charge virale élevée.

Cette étude rétrospective, réalisée à partir de données collectées sur près de 4 ans chez 68 patients, a permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs prédictifs de réponse au traitement, mais possède également certaines limites. En effet, l'information concernant la consommation d'alcool des patients pendant le traitement n'a pu être recueillie que pour très peu de patient (Sujet presque tabous, Interdiction religieuse). Ce manque de données peut être à l'origine de l'absence de corrélation mise en évidence entre cette consommation d'alcool et la RVS.

Peu d'études ont encore étudié ce paramètre, pourtant, il serait intéressant d'étudier l'impact de cette consommation d'alcool sur les arrêts prématurés de traitement et les échecs thérapeutiques car ce paramètre semble être déterminant sur les comportements d'observance des patients. Des études ont montré que la présence d'addictions (drogues, alcool, tabac) avait un impact négatif sur l'adhésion au traitement médicamenteux. La consommation d'alcool régulière est corrélée à un taux d'adhésion au traitement médicamenteux moindre par rapport aux patients non consommateurs « addictifs » [76].

L'observance médicamenteuse des patients n'a également pas pu être évaluée à partir des dossiers médicaux car ce critère n'était pas noté systématiquement. D'autre part, les sérums n'ont pas permis le dosage de l'HOMA ni celui de la ribavirinémie. Cette étude ne permet donc pas d'apporter de nouvelles données sur l'impact de l'insulino-résistance et du taux plasmatique de ribavirine sur la réponse virologique soutenue. Il paraît important d'envisager en prospectif l'étude de ces deux paramètres comme facteurs prédictifs de RVS.

Parmi les facteurs prédictifs d'une réponse au traitement mis en évidence dans cette étude, certains sont bien décrits dans la littérature et connus des praticiens comme le génotype viral, la charge virale pré-thérapeutique, l'atteinte histologique hépatique principalement la fibrose qui constituait le principal but de l'étude et la cinétique de la réponse virologique .

Conclusion

Les résultats de notre étude concordent avec les données de la littérature qui démontre que la fibrose est un facteur de mauvaise réponse à la bithérapie pégylée. Sans négliger les autres facteurs prédictifs de réponse représentés essentiellement par le génotype viral.

Une optimisation de la stratégie thérapeutique des patients atteints d'hépatite virale c chronique est nécessaire afin d'obtenir de meilleurs taux d'éradication viral. Cette optimisation repose sur l'identification des facteurs prédictifs de réponse au traitement permettant une individualisation du traitement pour chaque patient.

Résumés

Résumé:

Titre: l'influence de la fibrose dans la RVS à la bithérapie pégylée au cours de l'hépatite virale chronique C.

Auteurs : M.LEMSEBBEL

Mots clés:Fibrose, interféron, ribavirine, Réponse virologique soutenue.

Introduction: Le traitement de l'HVC repose essentiellement sur une bithérapie associant l'interféron alpha pégylée et la ribavirine. Cette association permet un taux de RVS soutenue de 65% tout génotype confondu.

Objectif de l'étude: Evaluer l'influence de la fibrose hépatique dans la RVS à la bithérapie pégylée au cours du traitement de l'HVC.

Patients et méthodes: Etude prospective colligeant les cas d'HVC traités par bithérapie dans le service de gastroentérologie I de l'HMIMV durant une période allant de janvier 2008 à décembre 2010. Toutes les données épidémiologiques, cliniques, biologiques et virologiques ont été recueillies. La fibrose hépatique a été évaluée selon le score de Métavir pour le génotype 1 et selon des tests non invasifs (fibrotest fibroscan) pour le génotype 2. Les patients ont été répartis en deux groupes selon le degré de la fibrose : groupe 1 ($F \leq 2$) et groupe 2 ($F > 2$). Le taux de la RVS chez les deux groupes a été comparé par le test de Chi2 en utilisant le logiciel SPSS.

Résultats:68 patients colligés.L'âge moyen est de 52 ans et 69.1% de nos patients étaient de sexe masculin. 43.3 % des patients sont infectés par le génotype 1 et 56.7% par le génotype 2,la charge virale moyenne est de 6.02 log UI/ml. Les patients étaient répartis en deux groupes selon le stade Métavir de la fibrose (F1-F2) constituait le groupe 1(51.40%) et (F3-F4)le groupe 2(42.6%). La RVS était obtenue dans 79.5% dans le groupe 1 vs 45.3 % dans le groupe 2 ($p < 0,001$).

Conclusion: Dans notre étude, la fibrose est un facteur de mauvaise réponse au traitement de l'hépatite chronique C de façon statistiquement significative.

Summary:

Title: Influence of fibrosis in sustained virologic response to pegylated combination therapy in chronic viral hepatitis C.

Authors: M.LEMSEBBEL

Keywords: fibrosis, interferon alpha, ribavirin, sustained virologic response.

Introduction: The treatment of chronic hepatitis C is essentially a combination therapy with pegylated interferon alpha and ribavirin. This combination allows a rate of sustained virologic response of 65%, while genotype confused.

Objective: To evaluate the influence of hepatic fibrosis in sustained virologic response to pegylated combination therapy in the treatment of chronic hepatitis C virus .

Patients and methods: Prospective study compiling the case of HCV treated with combination therapy in the gastroenterology department I HMIMV during the period January 2008 to December 2010. All epidemiological data, clinical ,biological and virological were collected. Hepatic fibrosis was evaluated according to the score Metavir for genotype 1 and according to the results of non-invasive tests (fibrotest or FibroScan) for genotype 2. Patients were divided into two groups according to the degree of fibrosis: group 1 ($F \leq 2$) and group 2 ($F > 2$). The rate of SVR in both groups was compared by Chi2 test using SPSS software.

Results: 68 patients collected in the study. Mean age was 52 years and 69.1% of our patients were male. 43.3% of patients infected with genotype 1 and 56.7% for genotype 2, the mean viral load was 6.02 log IU / ml. Patients were divided into two groups according to the stage of Metavir fibrosis (F1-F2) was the group 1 (51.40%) and (F3-F4) group 2 (42.6%). SVR was achieved in 79.5% in group 1 vs 45.3% in group 2 ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study, fibrosis is a factor of poor response to treatment of chronic hepatitis C statistically significant.

ملخص

العنوان: تأثير التليف في استجابة الفيروسية المستدامة أثناء العلاج المزدوج التهاب الكبد الفيروسي المزمن ج.

من طرف : المسبل مريم

الكلمات الرئيسية: التليف الكبدي ريبافيرين انترفيرون ألفا استجابة الفيروسية المستدامة

مقدمة: علاج التهاب الكبد الوبائي المزمن يستند إلى تركيبة مزدوجة من الانترفيرون ألفا وريبافيرين. وهذا المزيج يسمح بمعدل استجابة الفيروسية مستدامة تصل الى 65% عند جميع الأنماط الوراثية.

هدف الدراسة: تقييم تأثير التليف الكبدي على الاستجابة الفيروولوجية المستدام (SVR) اثناء العلاج المركب لالتهاب الكبد المزمن الفيروسي ج .

المرضى والطرق: دراسة استطلاعية لجميع حالات مصابة بالالتهاب الكبدي جيم المعالجة بمضادات للفيروسات في مصلحة الجهاز الهضمي HMIMV I الإدارة خلال الفترة من يناير 2008 إلى ديسمبر 2010. تم جمع جميع المعطيات الوبائية والسرييرية (BMI) والبيولوجية (HOMA) والفيروسية (الوراثي، الحمل الفيروسي الأولي في S4، S12 و 6 أشهر بعد انتهاء العلاج). تم تقييم التليف الكبدي وفقا ل Métavir للنمط الجيني 1 و وفقا لنتائج الاختبارات (fibrotest أو FibroScan) للنمط الوراثي 2. تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين وفقا لدرجة التليف الكبدي: المجموعة 1 ($F \leq 2$) والمجموعة 2 ($F > 2$). تمت مقارنة معدل SVR في كل من المجموعتين بواقع اختبار باستخدام Chi2 SPSS

نتائج: 68 مريضا تم جمعها في الدراسة كان متوسط العمر 52 سنة و 69.1% من مرضانا من الذكور. 43.3% من المرضى المصابين النمط الجيني 1 و 56.7% النمط الجيني 2، وكان الحمل الفيروسي 02،6 وحدة دولية سجل / مل. تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين وفقا لمرحلة التليف (F1- Metavir) كانت المجموعة 1 (51.40%) و (F3-F4) المجموعة 2 (42.6%). وقد تحقق في 79.5% SVR في المجموعة مقابل 45.3% في المجموعة 2 ($P < 0.001$).

خلاصة: في دراستنا، يمثل التليف الكبدي عامل ضعف الاستجابة للعلاج التهاب الكبد المزمن ج.

Bibliographie

- [1] **Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C et al.** Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. U S A.1991; 88:2451-2455.
- [2] **Carrere-Kremer S, Montpellier-Pala C, Cocquerel L, Wychowski C, Penin F, Dubuisson J.** Subcellular localization and topology of the p7 polypeptide of hepatitis C virus. J Virol.2002 ;76:3720-3730
- [3] **Alter MJ,**Epidemiology of hepatitis C virus infection. Worls j Gastro Enterol.2007;13 :2436-2445
- [4] **Royk, Hay G ,Andragetti, Taylor A,Gold BergD,WiessingL,** Monitoring hepatitis C virus infection among injection drug users in the European union : a review of literature Epidemiol infect.2002;129:577 -585
- [5] **Marcellin P., Asselah T., Boyer N.** Histoire naturelle de l'hépatite C. In : Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 69-94.
- [6] **Lejeune O,Trepo C, Merle P, Zoulim F.** Hépatites virales B et C. Editions John LibbeyEurotext. Paris, 2006 : 149-161.
- [7] **Bedossa P,Pawlotsky J.M., DhumeauxD,** Mécanismes de la fibrose associée aux hépatites chroniques C. In : Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 129-141.
- [8] **Chevaliez S, Pawlotsky JM.**Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. World J Gastroenterol.2007;13:2461-2466.

- [9] **Martin P ,carter P ,fabrizi G, dixir V, artia L et al** .histopathological features of hepatitis c renal transplant candidates .transplantation 2000,69,14, 79-84
- [10] **Boyacioglu S ,cur G , yitmaz u , korkmaz M , demirha B , bilezikci B ,et al** .investigation of possible clinical and laboratory predictors of liver fibrosis patients infected with hepatitis c virus .2004;36:50-2107
- [11] **Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K, Ariyama I, Kanamoto-Tanaka Y, Shimizu C,Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S.** Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: a prospective 9-year study. Am J Gastroenterol 2001;96: 1592–1600.
- [12] **Rahnavardi M, Moghaddam SM, AlavianSM.** Hepatitis C in hemodialysis patients: Current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties, and preventive measures. 2008;28: 628-640.
- [13] **Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA et al.** Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).J Am SocNephrol 2003; 14: 3270–3277.
- [14] **Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, Gallois Y, et al.** Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. Gastroenterology1997;113:1609-1616.

- [15] **McCullough AJ, Stassen WN, Wiesner RH, Czaja AJ.** Serum type III procollagenpeptide concentrations in severe chronic active hepatitis: relationship to cirrhosis and disease activity. *Hepatology* 1987 ; 7:49-54.
- [16] **Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al.** Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103.
- [17] **Chen, T. M. and J. N. Tung** "Older age has negative effect on hepatitis C patients treated with peginterferon and ribavirin." *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8): 2117-2119.
- [18] **Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS.** A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518-526.
- [19] **Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T.** Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2001 ; 96:3142-3146.
- [20] **L.Schiavon, R.J.Carvalho Filho, J.P.Sampaio, V.P.Lanzoni, A.Eduardo et al.** Simple Blood Tests as Noninvasive Markers of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*, August 2007; 46:307-314.

- [21] **Chen-Hua Liu, Cheng-Chao Liang, Chun-Jen Liu, Shih-Jer Hsu, Jou-Wei Lin, Shih-I Chen et al.** The ratio of aminotransferase to platelets is a useful index for predicting hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Kidney international* 2010 ;78 :103-109.
- [22] **Berenguer J, Bellon JM, Miralles P, Alvarez E, Sanchez-Conde M, Cosin J, et al.** Identification of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using a simple predictive model based on routine laboratory data. *J Viral Hepat.* 2007;14(12):859-869.
- [23] **Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4:** a simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. *Hepatology* 2006 ; 44:769; 769-770.
- [24] **Fournier C., Souvignet C., Merle P., Miailhes P., Lack P., Trepo C.** *Traitement de l'hépatite C.* Elsevier Masson SAS, Paris, Hépatologie, 2008.
- [25] **Bailly F., Trepo C., Merle P., Zoulim F. Hépatites virales B et C.** Editions John Libbey Eurotext, Paris, 2006 : 171-184.
- [26] Texte de consensus. Conférence de consensus des 27 et 28 février 2002. *Gastroenterol. Clin. et Biol.*, 2002.
- [27] **Hadziyannis S. et al.** Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 140 : 346-355.
- [27 Bis] Dictionnaire VIDAL 2010. Paris. 86ème édition. Monographie du Rebetol : 1763 -1768.

- [28] **Mchutchison J., Lawitz E., Shiffman M., Muir A., Galler G., McCone J., Nyberg L., Lee W., Ghalib R., Schiff E., Galati J., Bacon B., et al.** for the IDEAL Study Team. Peginterferon Alfa-2b or Alpha-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N.Engl. J. Med.*, 2009, 361 (6) : 580-593.
- [29] **Kau A., Vermehren J., Sarrazin C.** Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *Journal of Hepatology*. 2008, 49 : 634-651.
- [30] **Poustchi H., Negro F., Hui J., Cua I., Brandt L., Kench J., George J.** Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Journal of Hepatology*. 2008, 48 : 28-34.
- [31] **Silva G. et al.** Using pegylated interferon alfa-2b and ribavirin to treat chronic hepatitis patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *The brazilian journal of infectious diseases*, 2007, 11 : 554-560.
- [32] **Chu C., Lee S., Hung T., Lin H., Hwang S., Lee F., Lu R., Yu M., Chang C., Yang P., Lee C., Chang F.** Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon α -2b plus ribavirin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009, 29 : 46-54.

- [33] **Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, et al.** Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004;40:1260-5.
- [34] **T. Witthoeft et al.** Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: The PRACTICE Study, *Journal of Viral Hepatitis*, 2010, 17 : 459–468
- [35] **Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al.** Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *Engl J Med* 2004; 351:438–450.
- [36] **Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al.** Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2839–2848.
- [37] **Merchante N, de los Santos-Gil I, Merino D, et al.** Insulin resistance is not a relevant predictor of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2009; 50:684–692.
- [38] **Nasta P, Gatti F, Puoti M, et al.** Insulin resistance impairs rapid virologic response in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients on peginterferon-alfa-2a. 2008; 22:857–861.

- [39] **Pockros, P. J., D. Nelson, et al.** Ribavirine plus peginterferon Alfa-2a provides potent suppression of hepatitis C virus RNA and significant antiviral synergy in combination with ribavirin." *Hepatology* (2008). 48(2): 385-97.
- [40] **Kumar D, Wallington-Beddoe C, George J, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Farrell GC.** Effectiveness of interferon alfa-2b/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in a clinic setting. *Med J Aust.* 2003;178(6):267-71.
- [41] **E. Jabłowska, A. Piekarska¹, et al** .Evaluation of prognostic factors for Peg Interferon alfa plus ribavirin treatment on HCV infected patients. 2012.59(3) 333–337.
- [42] **Villa et al** . relationship between early HVC kinetics and T.cell reactivity in chronic hepatitis C genotype 1 during peginterferon and ribavirin therapy. *J hepatol* .2007.43:776-82
- [43] **Muir, A., M. Shiffman, et al.** A Phase 1b Dose-Ranging Study of 4 Weeks of PEGInterferon (IFN) Lambda (PEG-rIL-29) in Combination with Ribavirin (RBV) in Patients 141 with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009).
- [44] **Muir, et al.** "Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites." *N Engl J Med* 2004;350(22): 2265-71.

- [45] **Conjeevaram, Fried, et al.** "Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1." *Gastroenterology*.2006; 131(2): 470-7.
- [46] **Howell, Dowling, et al.** "Peginterferon pharmacokinetics in African American and Caucasian American patients with hepatitis C virus genotype 1 infection." *ClinGastroenterolHepatol* 2008. 6(5): 575-83.
- [47] **Dai C. Y., J. F. Huang, et al.** "Insulin resistance predicts response to peginterferonalpha/ ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients." *J Hepatol.* 2009; 50(4): 712-8.
- [48] **Romero-Gomez, M. Del Mar Vilorio, et al.** "Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients." *Gastroenterology* . 2005;128(3): 636-41.
- [49] **Poustchi, H., F. Negro, et al.** "Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3." *J Hepatol.*2008;48(1): 28-34.
- [50] **Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al.** Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol.* 2004;40:993-9.
- [51] **Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al.** Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609-17.

- [52] **Sarrazin et coll.** Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients . J Hepato.2011.
- [53] **Tsubota A., Y. Hirose, et al.** "Pharmacokinetics of ribavirin in combined interferonalpha 2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection."Br J Clin Pharmacol.2003;55(4): 360-7.
- [54] **Lunel-Fabiani F. et al.** Principes du traitement de l'hépatite chronique c .Antibiotique ;2003 ;5 :124-125.
- [55] **Larrat, S., F. Stanke-Labesque, et al.** "Ribavirin quantification in combination treatment of chronic hepatitis C."Antimicrob Agents (2003). 47(1): 124-9.
- [56] **Jen, J. F., P. Glue, et al.** "Population pharmacokinetic and pharmacodynamics analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C."2000; 22(5): 555-65.
- [57] **Loustaud-Ratti V., et al.** Optimizing ribavirine dosage: A new challenge to improve treatment efficacy in genotype 1 hepatitis C patients. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2009, 33: 580-583.
- [58] **Arase Y., K. Ikeda, et al.** "Significance of serum ribavirin concentration in combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C."Intervirology.2005; 48(2-3): 138-44.
- [59] **Lindahl K., L. Stahle, et al.** "High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C." Hepatology.2005;41(2): 275-9.

- [60] **Rendon, A. L., M. Nunez, et al.** "Early monitoring of ribavirin plasma concentrations may predict anemia and early virologic response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients." *J* 2005 ;39(4): 401-5.
- [61] **Jen, J. F., P. Glue, et al.** "Population pharmacokinetic and pharmacodynamics analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C." *J* 2000.22(5): 555-65.
- [62] **Saito, H., S. Tada, et al.** "Role of erythrocytes as a reservoir for ribavirin and relationship with adverse reactions in the early phase of interferon combination therapy for chronic hepatitis C virus infections." *J Clin Microbiol*(2006). 44(10): 3562-8.
- [63] **Maida, I., L. Martin-Carbonero, et al.** "Differences in liver fibrosis and response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients with normal vs elevated liver enzymes." *J Viral Hepat.*(2010).
- [64] **Izopet, J., K. Sandres-Saune, et al.** "Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study." *J Med Virol* (2005). 77(1): 70-6.
- [65] **Boulestin, A., K. Sandres-Saune, et al.** "Genetic heterogeneity of the NS5A gene of hepatitis C virus and early response to interferon-alpha." *J Infect Dis* .(2003). 188(9): 1367-70.
- [66] **Deltenre P, Henrion J, Canva V, et al.** Evaluation of amantadine in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *J Hepatol* 2004;41:462-73.

- [67] **Herrine SK, Brown RS, Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H.** Peginterferon alpha 2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha 2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 2005;50:719-26.
68. **Poynard T, Schiff E, Terg R, et al.** Sustained virological response in the EPIC 3 trial: week twelve virology predicts SVR in previous interferon / ribavirin failure receiving Peg-Interferon and rebetol weight based dosing. *J Hepatol* 2005;42suppl 2:40-1.
- [69] **Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al.** Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-23; discussion 947.
- [70] **Manns, M. P., J. G. McHutchison, et al.** "Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial." 2001. *358(9286): 958-65.*
- [71] **Fried, M. W., M. L. Shiffman, et al.** Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection." *N Engl J Med* 2002.347(13): 975-82.

- [72] **Muir, A., M. Shiffman, et al.** (A Phase 1b Dose-Ranging Study of 4 Weeks of PEGInterferon (IFN) Lambda (PEG-rIL-29) in Combination with Ribavirin (RBV) ."Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites." N Engl J Med 2009; 350(22): 2265-71.
- [73] **Bekkering FC, Stalgis C, McHutchison JG, Brouwer JT, Perelson AS.** Estimation of early hepatitis C viral clearance in patients receiving daily interferon and ribavirin therapy using a mathematical model. Hepatology 2001;33:419-23.
- [74] **Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Davidian M, Wiley TE, Mika BP, et al.** Differences in viral dynamics between genotypes 1 and 2 of hepatitis C virus. J Infect Dis 2000;182:28-35.
- [75] **Herrmann E, Lee JH, Marinos G, Modi M, Zeuzem S.** Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. Hepatology 2003;37:1351-8.
- [76] **Tang KH, Herrmann E, Cooksley H, Tatman N, Chokshi S, Williams R, et al.** Relationship between early HCV kinetics and T-cell reactivity in chronic hepatitis C genotype 1 during peginterferon and ribavirin therapy. J Hepatol 2005;43:776-82.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجميل الذي يستحقونه .
- وأبأن أأمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في أأعالصحة مريض هدي في الأول .
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأبأن أأقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 78

سنة: 2013

تأثير التليف الكبدي على الاستجابة الفيروسيّة المستدامة أثناء العلاج المزدوج لالتهاب الكبد الفيروسي المزمن ج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة : مريم المسبل

المزداة في: 03 فبراير 1987 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التليف الكبدي - ريبافيرين - انترفرون ألفا - الاستجابة الفيروسيّة المستدامة -
التهاب الكبد ج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: رجاء عفيفي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

مشرف

السيد: عزيز أوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيد: خالد النيبني

أستاذ في الطب الباطني

أعضاء

السيد: منصف رابحي

أستاذ في الطب الباطني