



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 165

HEPATITE C ET CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Aghiles BENAMAR

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Hépatite C; Carcinome hépatocellulaire; Dépistage; Sensibilisation;
Prévention

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Président du jury

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Directeur de thèse

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Juge

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا﴾

﴿إنك أنت العليم الحكيم﴾

البقرة، الآية 31

صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990

Médecine Interne

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <i><u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u></i>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i><u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u></i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <i><u>-Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPLM*

Janvier 2004

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrie
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrie
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

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

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécoologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécoologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

Le Doyen



Dédicaces



À CEUX QUI ONT TOUJOURS ÉTÉ À MES CÔTÉS
À CEUX AVEC QUI J'AI PARTAGÉ MES LUTTES ET ESPOIRS
À CEUX QUI ME SONT TRÈS CHÈRS

Je dédie cette thèse à

A ma chère mère MALIKA

Je dédie cette thèse à toi, ma source d'inspiration, mon rocher et mon guide tout au long de ma vie.

*Tu as été mon premier enseignant, mon premier modèle, et mon premier
soutien dans tout ce que j'ai entrepris.*

*Je tiens à te remercier pour ton amour et ton soutien sans faille tout au long de cette aventure
académique. Tu as toujours cru en moi, même lorsque j'ai douté de moi-même,
et tu m'as donné la force et la motivation pour aller de l'avant.*

*Tu es une mère merveilleuse, aimante et dévouée, et je suis fier d'être ton enfant. Puisses-tu toujours
être béni de bonheur et de santé.*

A mon cher père SALEM

*Je dédie cette thèse à toi, mon père bien-aimé, qui a toujours été un soutien et un modèle
pour moi. Tu m'as appris l'importance du travail acharné, de la discipline
et de la persévérance, et tu m'as montré comment faire face aux défis avec dignité et courage.*

*Je tiens à te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi tout au long
de cette aventure académique. Tu m'as encouragé à poursuivre mes rêves,
tu m'as aidé à rester concentré et motivé, et tu m'as donné les outils dont j'avais besoin pour réussir.*

*Puisses-tu toujours être béni de santé et de bonheur, et que notre relation père-enfant
continue de grandir et de se renforcer au fil du temps.*

A mon cher frère

*Je dédie cette thèse à toi, mon frère bien-aimé, qui a toujours été un soutien
et une inspiration pour moi. Tu m'as encouragé à poursuivre mes rêves
et tu m'as aidé à surmonter tous les obstacles qui se sont dressés sur mon chemin.*

*Ta présence et tes conseils ont été un véritable soutien pour moi
Puisse-tu toujours être béni de succès et de bonheur dans tout
ce que tu entreprends*

A mes plus chers amis

*Je dédie cette thèse à vous, mes amis les plus chers, qui ont été à mes côtés tout
au long de cette aventure académique. Votre amitié, votre soutien et votre encouragement
ont été un cadeau inestimable,
et je suis reconnaissant de vous avoir dans ma vie.*

*Vous avez été là pour moi lorsque j'avais besoin de conseils, de motivation et d'un coup
de pouce pour continuer. Vous avez partagé mes succès et m'avez aidé
à surmonter les moments difficiles.*

*Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour votre amitié,
votre soutien et votre encouragement.*



Remerciements



A notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

Je vous remercie professeur pour le grand honneur que vous m'accorder en acceptant de présider cette thèse. Vos qualités humaines et professionnelles exemplaires, votre compétence, votre dynamisme ont toujours suscité notre admiration. Veuillez professeur, accepter ma reconnaissance, mon respect et ma grande estime.

A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien, votre encadrement et votre expertise qui ont rendu possible la réalisation de cette thèse. Vous avez été bien plus qu'un simple encadrant pour moi, vous avez été un mentor, un guide et une source d'inspiration tout au long de ce parcours académique.

Votre engagement envers la recherche, votre passion pour le sujet et votre dévouement envers mes travaux ont été un véritable moteur pour moi. Vos conseils avisés, votre écoute et votre patience ont été des éléments clés qui m'ont permis d'atteindre mes objectifs.

Je vous dédie cette thèse en signe de reconnaissance pour le temps que vous avez consacré à me guider, et pour vos critiques constructives. Vous avez eu un impact profond sur mon développement professionnel et personnel, et je vous en suis extrêmement reconnaissant.

Avec ma plus profonde gratitude et mon plus grand respect.

A notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

*C'est un énorme plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de cette thèse. Je suis reconnaissant pour cette opportunité
que vous m'avez offerte de présenter mes travaux devant vous. Je vous remercie
pour votre temps, expertise et engagement envers l'évaluation de mes travaux.*

A notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

*C'est un immense plaisir que vous m'accorder en acceptant de siéger parmi
le jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et bienveillance
Veuillez accepter, cher professeur, ma profonde reconnaissance et ma gratitude.*



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

A1AT	: Alpha-1-antitrypsine
AAD	: Agents antiviraux directs
AASLD	: Association américaine pour l'étude des maladies du foie
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AFB1	: Aflatoxine B1
AFL	: Alcoholic fatty liver
AFP	: Alpha-foetoprotéine
AFU	: Alpha-L-fucosidase
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJCC	: American Joint Commission on Cancer
ALAT	: Alanine aminotransférase
ALD	: Alcohol-related liver disease
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ARN	: Acide ribonucléique
ASAT	: Aspartate aminotransférase
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	: Best Supportive Care
cDNA	: Complementary DNA
CE	: Chimioembolisation
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CTL	: Cellules T cytotoxiques
DCP	: Décarboxyprothrombine
DCV	: Daclatasvir
EASL	: European Association for the Study of the Liver
FDA	: Food and Drug Administration
HAI	: Hépatite auto-immune HAI
Hépatite NANB	: Hépatite non A non B
HTA	: Hypertension artérielle
HVR	: Régions hypervariables

IFN PEG	: Interféron pégylé
IFN-α	: Interferon alpha
IL	: Interleukine
IP	: Inhibiteurs de protéase
IRES	: Site d'entrée ribosomique interne
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
ITK	: Inhibiteurs de tyrosine kinase
MDCT	: Multi-detector computed tomography
NAFLD	: Nonalcoholic fatty liver disease
NASH	: Nonalcoholic steatohepatitis
NCR	: Régions non codantes
NTR	: Régions non traduites
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORF	: Open Reading Frame
PA	: Phase artérielle
PBH	: Ponction biopsie hépatique
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PCT	: Porphyrie cutanée tarda
PR	: Phase retardée
PVP	: Phase veineuse porte
RBV	: Ribavirine
RF	: Radiofréquence
RVS	: Réponse virale soutenue
SIM	: Simeprevir
SOF	: Sofosbuvir
TDM	: Tomodensitométrie
TH	: Transplantation hépatique
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor alpha
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



Liste des illustrations



LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I</i> :: différentes mesures qui inactivent VHC	11
<i>Tableau II</i> :: Sources d'acquisition du virus de l'hépatite C.....	17
<i>Tableau III</i> : Score de Métavir :.....	34
<i>Tableau IV</i> :: les antiviraux à action directe	43
<i>Tableau V</i> :: Classification d'Okuda.....	78
<i>Tableau VI</i> ::: Classification de Child-Pugh	80
<i>Tableau VII</i> : Classification pronostic BCLC :.....	81

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Représentation schématique d'une particule du VHC</i>	<i>8</i>
<i>Figure 2: Le génome et les protéines du VHC.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 3: Représentation schématique du cycle viral du VHC.....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 4: Pathogenèse des lésions hépatiques au cours de l'hépatite chronique C.....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 5: Schéma de l'évolution d'une infection par le VHC.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 6: résultats de la biopsie hépatique</i>	<i>35</i>
<i>Figure 7: Evolution du traitement de l'hépatite C</i>	<i>38</i>
<i>Figure 8Epidémiologie du CHC dans le monde en 2018 (incidence, prévalence, mortalité)</i>	<i>58</i>
<i>Figure 9: Proportion de malades avec CHC en rapport avec une hépatite virale.....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 10: aspect typique du carcinome hépatocellulaire en TDM.</i>	<i>73</i>
<i>Figure 11 : Aspect typique de CHC à l'IRM</i>	<i>75</i>
<i>Figure 12 : stratégie diagnostique du CHC</i>	<i>77</i>
<i>Figure 13: les anastomoses réalisées lors de la transplantation hépatique.....</i>	<i>85</i>
<i>Figure 14: La segmentation hépatique selon la nomenclature de Couinaud</i>	<i>89</i>
<i>Figure 15 : ablation percutanée du CHC en utilisant la radiofréquence.....</i>	<i>90</i>
<i>Figure 16: Stratégie thérapeutique du CHC en fonction de la classification BCLC.....</i>	<i>100</i>



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
LE VIRUS DE L'HEPATITE C	5
1. Historique.....	6
2. Virologie	7
2.1 Classification :	7
2.2 Morphologie :.....	8
2.3 Génome :	9
2.4. Variabilité Génétique Du VHC.....	10
2.5 Stabilité Du Virus :	11
2.6 Cycle Viral :	12
3. Epidémiologie :	14
3.1 Prévalence :	14
3.2 Transmission Virale :	15
4. Pathogénie :	18
4.1 Facteurs De Persistance De L'infection :	18
4.2 Hétérogénéité Du VHC :	20
4.3 Mécanismes Impliqués Dans Les Lésions Hépatiques :	21
5. Histoire Naturelle De L'infection Par Le VHC :	23
6. Diagnostic Positif.....	25
6.1 Clinique :	25
6.2 Paraclinique :	28
A. Bilan D'orientation :	28
B. Bilan De Confirmation :	30

7. Traitement De L'hépatite C	36
7-1 Moyens Thérapeutiques Conventionnels :	38
7- 1-1-Interferon Alpha :.....	38
A-Mode D'action :	38
B-Types :.....	39
C-Modalités Thérapeutiques :.....	39
D-Contre-Indications :	40
E-Effets Secondaires :.....	40
7- 1-2-Ribavirine :.....	41
A-Mode D'action :	41
B-Modalités Thérapeutiques :.....	41
C-Contre-Indications :	42
D-Effets Secondaires :	42
7-2 Les Agents Antiviraux Directs :	43
7- 2-1- Sofosbuvir (Sovaldi) :.....	44
7- 2-2- Simeprevir (Olysio) :	44
7- 2-3- Daclatasvir (Daklinza) :	44
7- 2-4- Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni) :.....	45
7- 2-5-Ombitasvir-Paritaprevir/Ritonavir Et Dasabuvir (Viekirax) :	45
7-3 Indications :	46
7- 3-1-Genotype 1 :.....	46
7- 3-2-Genotype 2 :.....	48
7- 3-3-Genotype 3 :.....	49
7- 3-4-Genotypes 4, 5 Et 6 :.....	50
7- 3-5-Populations Particulières :.....	51
8. Prévention	53

CARCINOME HEPATOCELLULAIRE	55
1. Epidémiologie :	56
1.1 Incidence :	56
1.2 L 'Age :	58
1.3 Le Sexe :	59
2. Facteurs Etiologiques :	59
2.1.VHB :	59
2.2 VHC :	60
2.3 Alcool :	61
2.4 Stéatose Hépatique Non Alcoolique :	62
2.5 Aflatoxine :	63
2.6 Facteurs Génétiques :	63
3. Stratégie Diagnostique :	66
3.1 Signes Cliniques :	66
3.2 Marqueurs Tumoraux :	69
3.3 Imagerie :	71
3.4 Histologie (Ponction Biopsie Du Foie Ou PBF) :	75
4. Classifications Pronostiques :	78
4.1 La Classification d'Okuda :	78
4.2 La Classification De TNM :	79
4.3 La Classification De Child-Pugh :	79
4.4 Classification BCLC :	81
5.Traitement :	82
5.1 La Transplantation Hépatique	82
5.2 La Résection Hépatique	86
5.3 Ablation Tumorale :	89
5.4 Thérapie Tumorale :	91
5.5 Thérapie Systémique.....	93
5.6 Soins Palliatifs, Best Supportive Care (BSC)	97

6. Indications Thérapeutiques :	98
6.1 CHC Sur Foie Sain :	98
6.2 CHC Sur Foie Cirrhotique :	98
7. Prévention:	101
7.1 Prévention Du Portage Chronique Des Infections Virales :	101
7.2 Hygiène De Vie :	102
7.3 Surveillance :	103
PERSPECTIVES A VENIR	105
1.Impact de La Nouvelle Thérapie Par AAD :.....	106
2. La Vaccination :.....	106
CONCLUSION :	111
RESUMES	114
REFERENCES	118



Introduction



L'hépatite C est une maladie infectieuse du foie, transmissible, à déclaration obligatoire provoquée par un virus à ARN appelée VHC, celui-ci se multiplie dans les cellules hépatiques entraînant l'inflammation du foie. Elle guérit spontanément dans 20% des cas sinon elle devient chronique et entraîne de graves complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital du malade.

Elle est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Selon l'OMS, 170 millions de personnes soit 3% de la population mondiale, sont infectées par le VHC, et 290 000 personnes sont décédées de l'hépatite C en 2019.

Le virus de l'hépatite C se transmet principalement par le sang, principalement en raison de la réutilisation ou de la stérilisation incomplète du matériel médical tel que les seringues et les aiguilles, la transfusion de sang et de produits sanguins non dépistés, ainsi que la consommation de drogues injectables et le partage du matériel d'injection.

Le VHC est responsable d'une hépatite aiguë qui passe à la chronicité dans la majorité des cas qui à son tour peut évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire faisant toute la gravité de la maladie.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des tumeurs primitives du foie. Il est responsable de 500 000 à 1 millions de décès par an, se plaçant ainsi à la 3^{ème} place des causes de décès par cancer dans le monde. Dans 90% des cas, l'hépatite C se développe sur une cirrhose, qui est un état pré-cancéreux, causé principalement par des facteurs tels que l'hépatite virale B et C (représentant 80% des cas), l'alcoolisme, et rarement par l'hémochromatose ou la cirrhose biliaire primitive. Certains facteurs de risque associés aux hépatites virales, tels que le diabète, l'obésité et le tabagisme, peuvent également contribuer au développement de la cirrhose.

La détection du CHC est difficile car les patients sont asymptomatiques pendant longtemps et les symptômes sont généralement masqués par la maladie cirrhotique sous-jacente. Seul le dépistage autorisant la découverte précoce de lésions peu évoluées, permet d'envisager un traitement curatif et donc d'espérer une meilleure survie.

La survie globale des malades atteints de cirrhose et de CHC reste faible, malgré le grand nombre de traitements proposés. La réalité est que de nombreux patients ont des tumeurs avancées au moment du diagnostic, ce qui laisse des options de traitement très limitées.

Les avancées futures dans la lutte contre le carcinome hépatocellulaire (CHC) reposent principalement sur le renforcement des politiques de dépistage et de diagnostic précoce, ainsi que sur les récentes thérapies curatives telles que la transplantation hépatique (TH), la résection chirurgicale et les méthodes de destruction percutanée. Ces approches sont particulièrement ciblées sur les patients atteints de petites tumeurs.

Le traitement de l'hépatite C a connu une révolution rapide récemment grâce à l'introduction d'agents antiviraux directs (AAD) en plusieurs vagues depuis 2011, qui ont remplacé la bithérapie interféron-pégylé/ribavirine. Cependant, ces nouveaux traitements ont initialement fait face à des limites en termes d'efficacité et de tolérance, notamment avec les inhibiteurs de la protéase NS3/4A de première génération. Néanmoins, l'arrivée de nouveaux AAD sur le marché lors d'une deuxième vague en 2014 a permis de surpasser ces limitations et de devenir le traitement de référence de l'hépatite C.

Contrairement aux hépatites virales A et B, il n'existe pas encore de vaccin contre le VHC.

A la lumière de ces données, il s'avère donc impératif d'établir le diagnostic de l'infection par le VHC à un stade précoce et d'instaurer une thérapie efficace et adaptée, permettant de prévenir l'évolution vers ses complications.

L'objectif de notre travail s'intègre dans le cadre de la sensibilisation de la population ainsi que les professionnels de santé afin de contribuer au renforcement du dépistage et la prévention de l'hépatite C dans les hôpitaux au Maroc.

Ainsi, notre travail s'articule sur trois parties à savoir :

- Une première partie détaillant les principales caractéristiques du VHC, son épidémiologie et ces méthodes de diagnostic.
- Dans une seconde partie, nous aborderons les principales complications de l'hépatite C en nous focalisons surtout sur la principale cause de mortalité qui est le carcinome hépatocellulaire et ses différentes caractéristiques cliniques, paracliniques ainsi que la stratégie diagnostic et enfin les nouvelles avancées thérapeutiques le concernant.
- En dernier, nous détaillerons les nouveaux traitements établis afin de prendre en charge l'hépatite C, ainsi que les mesures préventives à instaurer afin de diminuer l'incidence du VHC au Maroc.



Le virus de l'hépatite C



1. Historique

Les premières preuves de l'existence d'un agent de l'hépatite non-A, non-B (NANB) ont été rapportées dans les années 1950 et confirmées à la fin des années 1970 [5,13].

Des études sur des patients atteints d'hépatite post-transfusionnelle ont suggéré que l'hépatite NANB était la principale cause de cette maladie [14,15]. D'autres études ont porté sur la transmission de l'agent des humains aux chimpanzés et ont conclu que l'agent de l'hépatite NANB entraînait une infection chronique chez 50% des chimpanzés, produisant des anomalies histologiques distinctives dans leur foie. L'agent s'est avéré sensible aux solvants organiques et capable de passer à travers des filtres de 80 nm de taille, ce qui suggérait qu'il s'agissait d'un petit virus enveloppé à ARN [16].

Les premières études menées par Choo et ses collègues à la Chiron Corporation ont réussi à extraire l'acide nucléique du plasma animal infecté [17]. Les auteurs ont créé une bibliothèque d'expression de cDNA en clonant les fragments aléatoires dans le vecteur, qui a ensuite été criblé avec du sérum provenant de patients atteints d'hépatite NANB chronique. Après avoir criblé plus d'un million de clones, un clone (5-1-1) a été trouvé pour réagir avec le sérum de plusieurs patients atteints d'hépatite NANB et également avec le sérum de chimpanzés infectés de manière expérimentale après l'apparition de l'hépatite. Trois clones se chevauchant ont été isolés en utilisant le cDNA 5-1-1 comme sonde d'hybridation pour cribler la bibliothèque originale et une séquence d'ouverture de lecture continue (ORF) de 1089 nucléotides a été reconstruite.

L'antigène (C100-3) utilisé dans le test ELISA de première génération a été préparé en exprimant cet ORF en tant que polypeptide de fusion avec la superoxyde dismutase humaine dans la levure [18]. La plupart des cas d'hépatite NANB ont été trouvés en association avec l'anticorps C100-3 et cette réponse a été utilisée pour définir l'infection par un nouveau virus, le virus de l'hépatite C (VHC). [1]

2. Virologie

2.1 Classification :

Le VHC appartient à la famille des Flaviviridae (du latin Flavus = jaune). La famille des Flaviviridae comprend trois genres : les flavivirus, les pestivirus et les hepacivirus.

Les flavivirus comprennent des agents pathogènes humains tels que le virus de la dengue de type 1 et de type 2, le virus de la fièvre jaune, le virus du Nil occidental et le virus de l'encéphalite japonaise.

Les pestivirus provoquent des maladies chez les animaux et comprennent le virus de la fièvre porcine classique et le virus de la diarrhée virale bovine.

Les hepacivirus comprennent le VHC et le virus de l'hépatite G récemment décrit qui ne provoque pas de maladie hépatique significative chez l'homme. [1,19,20]

2.2 Morphologie :

Pour clarifier la morphologie du VHC, une étude a été menée sur deux échantillons de plasma à titres élevés de VHC RNA en utilisant des anticorps polyclonaux et monoclonaux spécifiques de la protéine d'enveloppe présumée du VHC. Des particules virales sphériques, de 50 à 65 nm de diamètre, avec des projections en forme d'épines, similaires à celles des flavivirus, ont été trouvées. Le génome du VHC se compose d'un ARN entouré d'une capside protéique icosaédrique et d'une enveloppe lipidique. Deux glycoprotéines d'enveloppe virale, E1 et E2, sont intégrées dans l'enveloppe lipidique. [1,21,22]

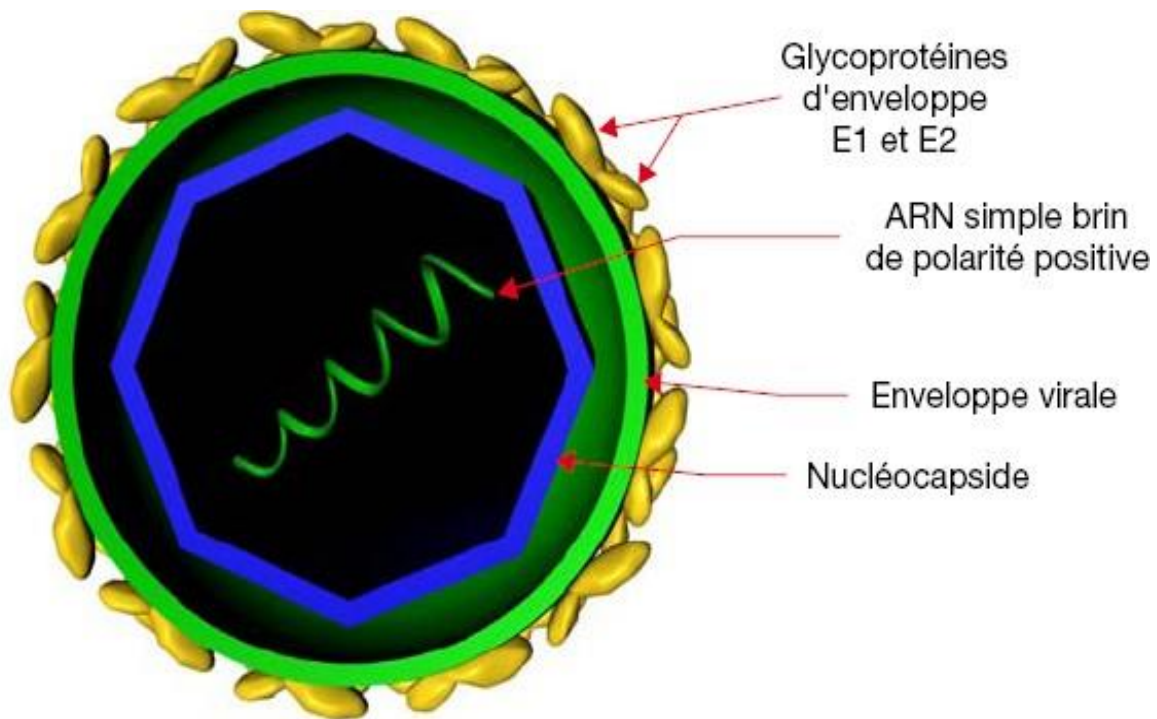


Figure 1: Représentation schématique d'une particule du VHC [108]

2.3 Génome :

Le HCV a un génome d'ARN à polarité positive qui consiste en un seul cadre de lecture ouvert (ORF) de 9600 bases nucléosidiques. L'ORF code un précurseur de polyprotéine d'environ 3011 acides aminés.

Aux extrémités 5' et 3' de l'ARN, il y a des régions qui ne sont pas traduites en protéines, également appelées régions non traduites (NTR). La région 5' NTR a un site d'entrée ribosomique interne (IRES) qui est essentiel pour la traduction de l'ARN viral. Le 3' NCR est composé d'une courte région variable.

Le précurseur de polyprotéine est traité par des protéases cellulaires et virales en 10 protéines structurales et non structurales matures. La région structurale contient des séquences codant pour la protéine de base et deux protéines d'enveloppe (E1 et E2). Deux régions dans E2, appelées région hypervariable 1 et 2 (HVR 1 et HVR 2), montrent une extrême variabilité de séquence qui est considérée comme le résultat de la pression sélective par des anticorps spécifiques du virus. Les régions non structurales codent pour des protéases (NS2, NS3 et NS4A), l'hélicase (NS3) et la polymérase ARN-dépendante (NS5B). [1,23,24,25]

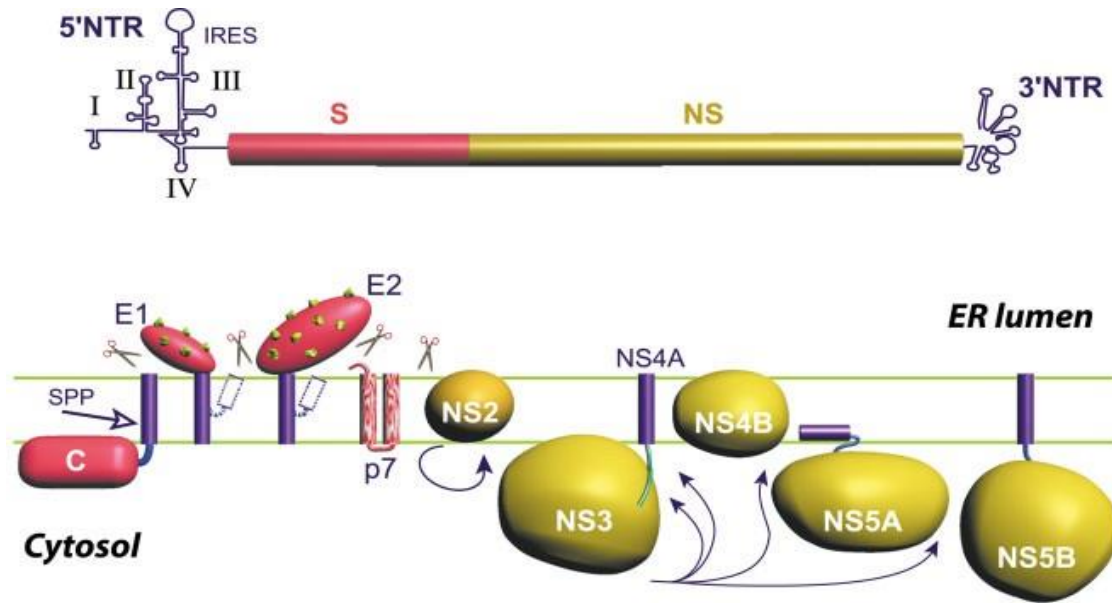


Figure 2: Le génome et les protéines du VHC [109]

2.4. Variabilité génétique du VHC

La variation génomique survient lorsque des mutations s'accumulent dans le génome pendant la réplication virale, ce qui est dû à l'absence d'un système de correction proof-reading.

Selon la nomenclature de Simmonds, on différencie 6 génotypes avec une multitude de sous types (a,b,c....).

Quand l'homologie de séquence nucléotidique entre deux souches virales est supérieure à 90%, on dit qu'elles appartiennent au même sous-type (a,b,c) d'un même type (1,2..6), lorsqu'elle est de 80%, les souches sont du même type mais appartiennent à des sous-types différents, par contre elles sont de deux types différents lorsque l'homologie est inférieure à 70% .

Les modes de transmission du VHC sont corrélés aux génotypes, par exemple, le génotype 1b est plus fréquent chez les personnes ayant subi une transfusion sanguine, tandis que le génotype 3a est plus courant chez les toxicomanes.

Malgré la mise au point de tests sérologiques, le séquençage complet du génome est considéré comme la technique de référence pour l'identification du génotype.

2.5 Stabilité du virus :

Le VHC peut être inactivé par différentes mesures. Le virus est relativement instable lorsqu'il est stocké à température ambiante et lors de procédures répétées de congélation et de décongélation. [1,26]

Tableau I :: différentes mesures qui inactivent VHC

Exposition aux solvants lipidiques ou aux détergents

Exposition à une température de 60°C pendant 10h ou 100°C pendant 2 min

Formaldehyde à 37°C pendant 72h

B-propiolactone

Rayonnement ultra-violet

2.6 Cycle viral :

Le cycle viral est entièrement cytoplasmique. En premier, le virus pénètre dans la cellule hépatocytaire par endocytose par l'intermédiaire de la clathrine. Puis sous l'action du pH acide, les deux membranes virales et endosomales vont fusionner entraînant la décapsidation de la particule virale. Cela entraînera la fusion de l'ARN du VHC dans le cytoplasme.

En second, la traduction du brin d'ARN de polarité positive entraînera la synthèse d'une polyprotéine précurseur. Par l'intermédiaire des protéases virales et cellulaires, cette polyprotéine subira une maturation, donnant naissance aux protéines structurales et non-structurales.

Puis la libération de ces différentes protéines va permettre la formation du complexe de réplication formé de : ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (protéine NS5B), autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4B, NS5A) et les protéines cellulaires de l'hôte [27,28].

-Finalement, on aboutira à la formation d'une nouvelle molécule d'ARN de polarité négative, qui est complémentaire du brin d'ARN viral. Celle-ci servira de modèle pour la réplication de nouveaux ARN de polarité positive qui après encapsidation vont rendre possible la formation de nouveaux virions ou seront utilisés comme ARN messagers pour la traduction de protéines virales. Puis par voie d'exocytose, les nouveaux virions seront libérés.

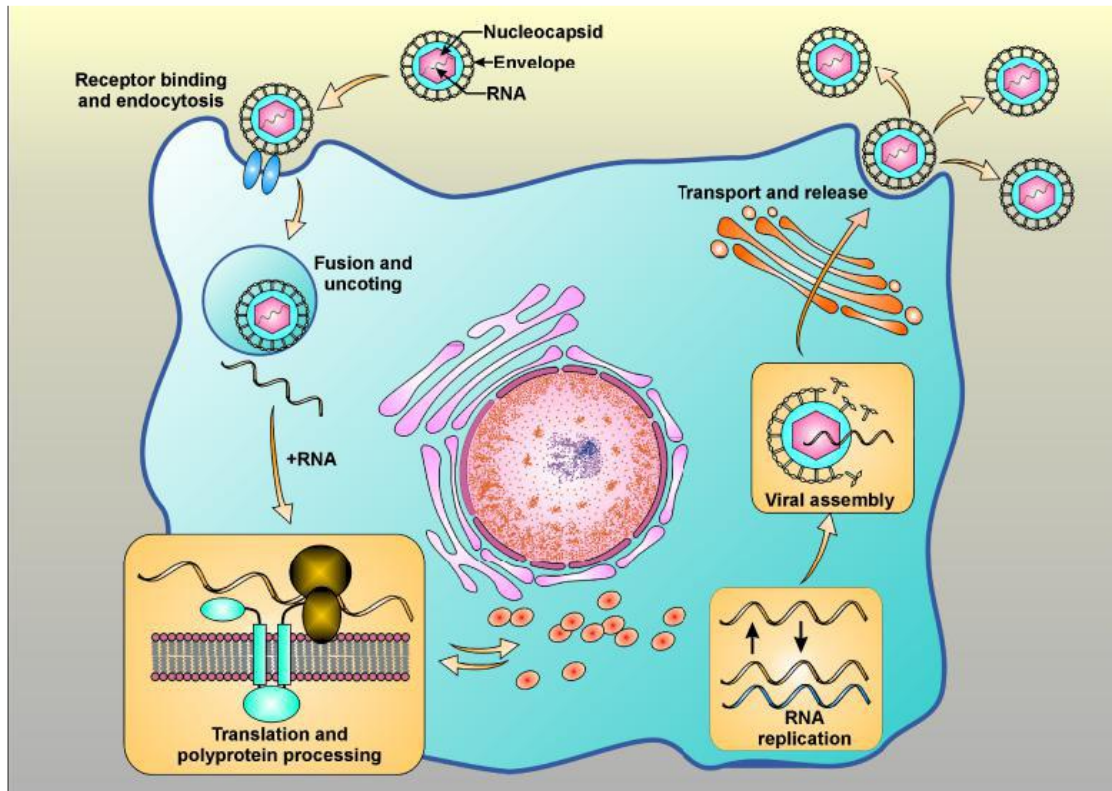


Figure 3: Représentation schématique du cycle viral du VHC.[110]

Attachement du virion à son récepteur spécifique --> le génome sert de modèle pour la réplication virale et d'ARN messager viral pour la production virale --> traduction en une polyprotéine qui est clivée par des protéases --> assemblage viral
 Chaque étape est une cible potentielle pour le développement de médicaments.

3. Epidémiologie :

3.1 Prévalence :

Les données sur l'épidémiologie du VHC reposent fortement sur des études de séroprévalence du VHC. Ces études sont généralement transversales et sont réalisées dans des populations sélectionnées telles que les donneurs de sang, les utilisateurs de drogues injectables, les hémophiles, les patients en hémodialyse, les patients atteints d'une maladie hépatique chronique ou les personnes ayant reçu des transfusions sanguines.

Les données de prévalence peuvent donc ne pas être représentatives de la communauté ou de la région dans lesquelles résident ces populations. Les études basées sur la population représentative d'une communauté entière sont beaucoup plus utiles, mais ces données ne sont pas disponibles pour la plupart des régions du monde. La détermination de l'incidence de l'infection au VHC est difficile car la majorité des infections sont asymptomatiques au début et les études sérologiques ne font pas la distinction entre l'infection aiguë, chronique ou résolue. [29]

Selon les données publiées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 170 millions de personnes représentant 3% de la population mondiale sont infectées par le VHC. Une grande variabilité a été trouvée en ce qui concerne la répartition géographique. Les pays présentant les taux de prévalence les plus élevés se trouvent en Afrique et en Asie ; les zones présentant une prévalence plus faible comprennent l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord et de l'Ouest, ainsi que l'Australie. [30]

La prévalence de l'infection au VHC varie également en fonction de la sous-population observée, par exemple les utilisateurs de drogues injectables (60-90 %), les hémophiles (50-70 %), les patients en hémodialyse (15-60 %) et les personnes ayant reçu une transfusion sanguine avant 1990 (5-10 %).[31]

A l'échelle mondiale : 58 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'hépatite C avec 1,5 millions de nouvelles infections par an.

En 2022, le ministère a indiqué qu'au niveau national, la prévalence de l'hépatite C est estimée à 0,5% dans la population générale.

Selon une étude marocaine dans le but a été d'étudier la répartition des sujets anti-VHC positifs selon l'âge et le sexe, a montré que la majorité des patients anti-VHC positifs ont plus de 50 ans avec un maximum entre 70-87 ans.

La plupart des études retrouvent une prédominance masculine avec un taux d'incidence d'hépatite C des hommes 2,5 fois plus élevé que celui des femmes.

3.2 Transmission virale :

Le VHC est un pathogène transmis par le sang. Les principaux facteurs de risque de l'infection par le VHC sont la transfusion de sang ou de produits sanguins non testés et le partage de seringues chez les utilisateurs de drogues injectables. Les personnes présentant un risque accru d'acquérir une infection par le VHC comprennent les patients en hémodialyse, les hémophiles et les travailleurs de la santé.

La transmission verticale, les multiples partenaires sexuels et l'infection percutanée (par une blessure par piqûre d'aiguille, un perçage d'oreille ou de corps, une circoncision ou un tatouage) sont considérés comme des facteurs de risque mineurs.

Dans l'Union européenne, la source la plus fréquente de transmission du VHC était nosocomiale, telle que la transfusion de sang et de produits sanguins avant 1990, l'hémodialyse, l'endoscopie et les procédures chirurgicales.

Aujourd'hui, l'abus de drogues par voie intraveineuse est considéré comme la principale voie de transmission. Il est remarquable que la source de transmission reste inconnue chez un nombre relativement élevé de patients. [32]

Le risque de transmission du VHC par voie sexuelle et verticale semble être faible [33]. La transmission verticale du VHC semble dépendre de la charge virale de la mère. [1,33]

Tableau II :: Sources d'acquisition du virus de l'hépatite C

Risque élevé (plus de 20%)
<p>Les usagers de drogues injectables Les personnes ayant reçu des produits sanguins non dépistés Les personnes ayant reçu une transfusion de produits sanguins non soumis à une inactivation virale</p>
Risque modéré (1-20%)
<p>Les nouveau-nés de mères porteuses du VHC Les personnes soumises à une hémodialyse chronique Les personnes ayant reçu du sang provenant de donneurs non triés Les personnes ayant reçu une transplantation d'organe L'exposition parentérale par des aiguilles ou des instruments contaminés ou inadéquatement stérilisés pour des interventions médicales ou dentaires</p>
Risque faible (moins de 1%)
<p>Les personnes se livrant à des pratiques sexuelles à risque élevé Les partenaires sexuels de personnes porteuses du VHC Les rituels (comme la circoncision, la scarification, l'excision), médecine traditionnelle (telle la pratique de la saignée), autres activités avec bris cutané (comme le perçage des oreilles ou d'autres parties du corps) Le tatouage pratiqué dans des conditions non contrôlées et surveillées Les contacts domestiques</p>

4. Pathogénie :

L'infection par le VHC est caractérisée par sa tendance à évoluer vers la chronicité et par un large spectre clinique. Environ 85% des patients infectés par le VHC développeront une infection chronique et la résolution de l'hépatite C aiguë est observée chez seulement 15%. [35]

La gravité de la maladie hépatique varie largement d'une infection chronique asymptomatique, avec des tests hépatiques normaux et un foie presque normal, à une hépatite chronique sévère, conduisant rapidement à une cirrhose et à un carcinome hépatocellulaire. [6]

4.1 Facteurs de persistance de l'infection :

La qualité de la réponse immunitaire cellulaire est cruciale pour l'élimination ou la persistance de l'infection par le VHC. Les cellules T CD4⁺ et leurs cytokines avec des activités inflammatoires et régulatrices semblent jouer un rôle important dans l'immunopathogénèse de l'infection chronique par le VHC. Les réponses des cellules T CD4⁺ sont polarisées en réponses de lymphocytes T auxiliaires de type 1 et de type 2 (Th1 et Th2).

Les cellules Th1 sécrètent l'interleukine 2 (IL-2) et l'interféron gamma, qui sont des stimuli importants pour le développement des réponses immunitaires antivirales de l'hôte, y compris la génération de lymphocytes T cytotoxiques et l'activation des cellules NK. Les cellules Th2 produisent de l'IL-4 et de l'IL-10, qui stimulent la production d'anticorps et régulent la réponse Th1. On suppose que le déséquilibre entre les réponses Th1 et Th2 est impliqué dans la progression de la maladie et l'incapacité à éliminer l'infection. Les patients atteints d'une infection aiguë par le VHC qui éliminent le virus et développent une hépatite

aiguë autolimitée développent une réponse Th1 forte, mais une réponse Th2 faible ou absente. À l'inverse, les patients qui développent une infection chronique montrent une réponse Th2 prédominante, mais une réponse Th1 faible [36].

Ces observations suggèrent que l'effet des cytokines Th1 est crucial pour la protection contre l'infection par le VHC, tandis qu'une production préférentielle de cytokines Th2 peut avoir un effet inhibiteur sur le système immunitaire du patient et favoriser ainsi l'infection persistante par le VHC. Les causes principales de ces différentes réponses immunitaires précoces dans l'infection aiguë par le VHC ne sont pas connues. Cependant, des stratégies visant à modifier l'équilibre Th1/Th2 par l'utilisation d'une thérapie cytokinique peuvent avoir des implications cliniques dans le traitement de l'infection chronique par le VHC.

La présence de l'infection par le VHC a été démontrée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique, les monocytes et les lymphocytes. De plus, la détection de l'ARN brin moins dans les cellules hématopoïétiques suggère qu'il s'agit d'un site possible de réplication extra-hépatique pour le VHC [37]. Ce site extra-hépatique de l'infection par le VHC pourrait également jouer un rôle dans la persistance de l'infection par le VHC, en modifiant peut-être la réponse immunitaire ou en favorisant l'infection des cellules hépatiques. Il est intéressant de noter qu'une protéine cellulaire qui se lie à E2 a récemment été identifiée, appelée CD81, qui est exprimée à la surface de plusieurs types de cellules, y compris les lymphocytes et les hépatocytes, et est actuellement considérée comme un récepteur ou un co-récepteur du VHC. Les anticorps qui neutralisent l'infection par le VHC semblent le faire en empêchant la liaison d'E2 à CD81. Cette découverte ouvre une avenue importante pour la recherche future. La production d'anticorps est critique pour la neutralisation des particules virales libres et pour empêcher l'entrée du virus chez l'hôte.

Des études ont montré que des anticorps neutralisants sont produits pendant l'infection naturelle par le VHC malgré le taux élevé d'évolution chronique [38]. L'explication la plus probable de l'inefficacité de la réponse anticorps contre le VHC est que la survenue rapide de mutations virales dans les épitopes reconnus par les anticorps neutralisants peut abolir la reconnaissance des anticorps pour le nouveau virus mutant [6,39].

4.2 Hétérogénéité du VHC :

En effet, l'échappement des réponses des anticorps et des CTL résultant de mutations virales joue probablement un rôle majeur étant donné la variabilité extrêmement élevée du VHC. La polymérase ARN-dépendante des virus à ARN est très sujette aux erreurs et ne dispose pas de capacités de correction d'épreuves. La fréquence estimée de substitution spontanée de nucléotides est très élevée : de 0,001 à 0,0001 substitutions par nucléotide par an.

Par conséquent, chez tout individu infecté par le VHC, la population virale se compose d'un mélange hétérogène de virions étroitement apparentés, qui varient les uns des autres de seulement 1 à 9% des bases, appelés quasi-espèces [40]. Les conséquences biologiques des quasi-espèces comprennent :

- le développement de mutants d'échappement de l'immunité humorale et cellulaire.
- un tropisme cellulaire variable (lymphotropique versus hépatotropique).
- l'échec vaccinal.
- le développement rapide de la résistance aux médicaments.

En effet, le VHC présente une grande variabilité génétique, surtout dans les régions E2 et NS1 du génome, avec deux régions hypervariables dans E2 appelées HVR1 et HVR2[41,42]. Le taux de mutation élevé dans ces régions est considéré comme le résultat d'une pression sélective par le système immunitaire de l'hôte. Le développement d'anticorps neutralisants contre le VHC est donc possible, mais le degré extrêmement élevé de variabilité dans les régions HVR1 et HVR2 permet la sélection de mutants d'échappement [6].

4.3 Mécanismes impliqués dans les lésions hépatiques :

Le VHC n'est pas directement cytopathique. Une infection persistante par le VHC dans le foie déclenche continuellement une réponse active des lymphocytes T, qui est probablement le principal mécanisme responsable des lésions hépatiques. Les études sur les processus immunitaires intra-hépatiques impliqués dans la pathogenèse de l'hépatite C chronique sont limitées.

Cependant, des lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques spécifiques du VHC capables de reconnaître les protéines structurales et non structurales du VHC (en particulier les protéines du noyau et NS4) ont été détectés dans les infiltrats du foie. La production prédominante de cytokines Th1 est censée jouer un rôle dans l'amplification des lésions nécro-inflammatoires [36,44]. Ce processus nécro-inflammatoire continu, inefficace pour éliminer l'infection virale, est probablement la principale cause des mécanismes de fibrogenèse responsables de la progression de la maladie hépatique. Cependant, les lésions nécro-inflammatoires et la progression de la fibrose ne sont pas toujours bien corrélées, ce qui suggère le rôle de cofacteurs. [6]

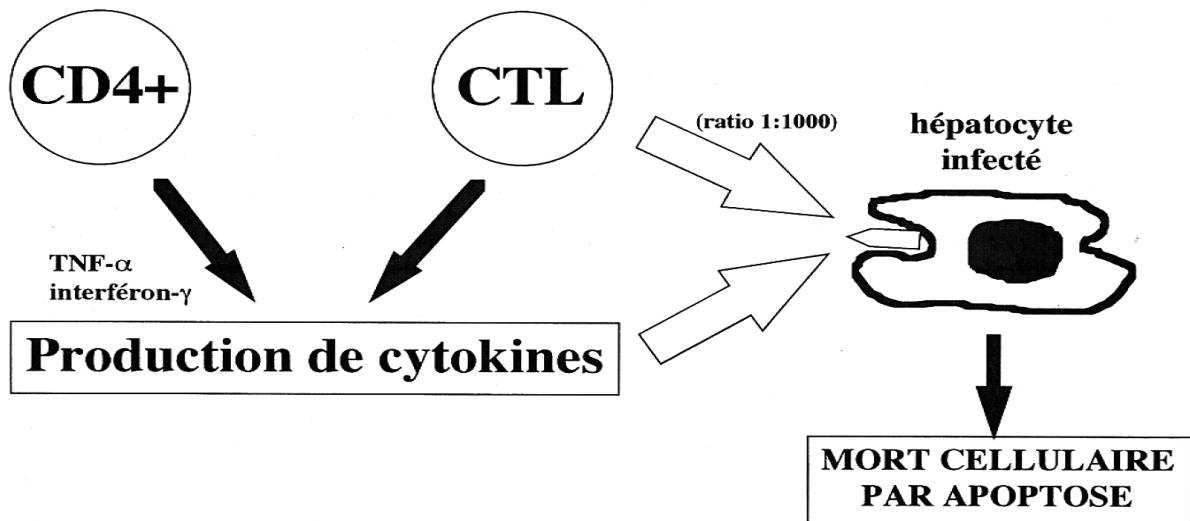


Figure 4: Pathogenèse des lésions hépatiques au cours de l'hépatite chronique C [111]

Le foie infecté présente des cellules T CD4-positives, surtout de type Th1 et des cellules T cytotoxiques spécifiques du VHC. La mort des hépatocytes par apoptose est causée par l'action cytotoxique directe des CTL et la production de quantités importantes de cytokines, surtout le TNF-α et l'interféron-γ.

5. Histoire naturelle de l'infection par le VHC :

Les individus infectés peuvent éliminer spontanément le virus à l'étape d'infection aiguë. Cependant, 50 à 90 % des infections aiguës du VHC passent à l'étape chronique.

L'alcool, la toxicomanie et la co-infection par le VIH contribuent à la progression de la maladie chronique du foie chez les personnes atteintes d'hépatite C [45].

La cirrhose du foie se développe chez 10 à 20 % des patients atteints d'hépatite C chronique sur une période de 20 à 30 ans, tandis que le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe chez 1 à 5 %. [1]

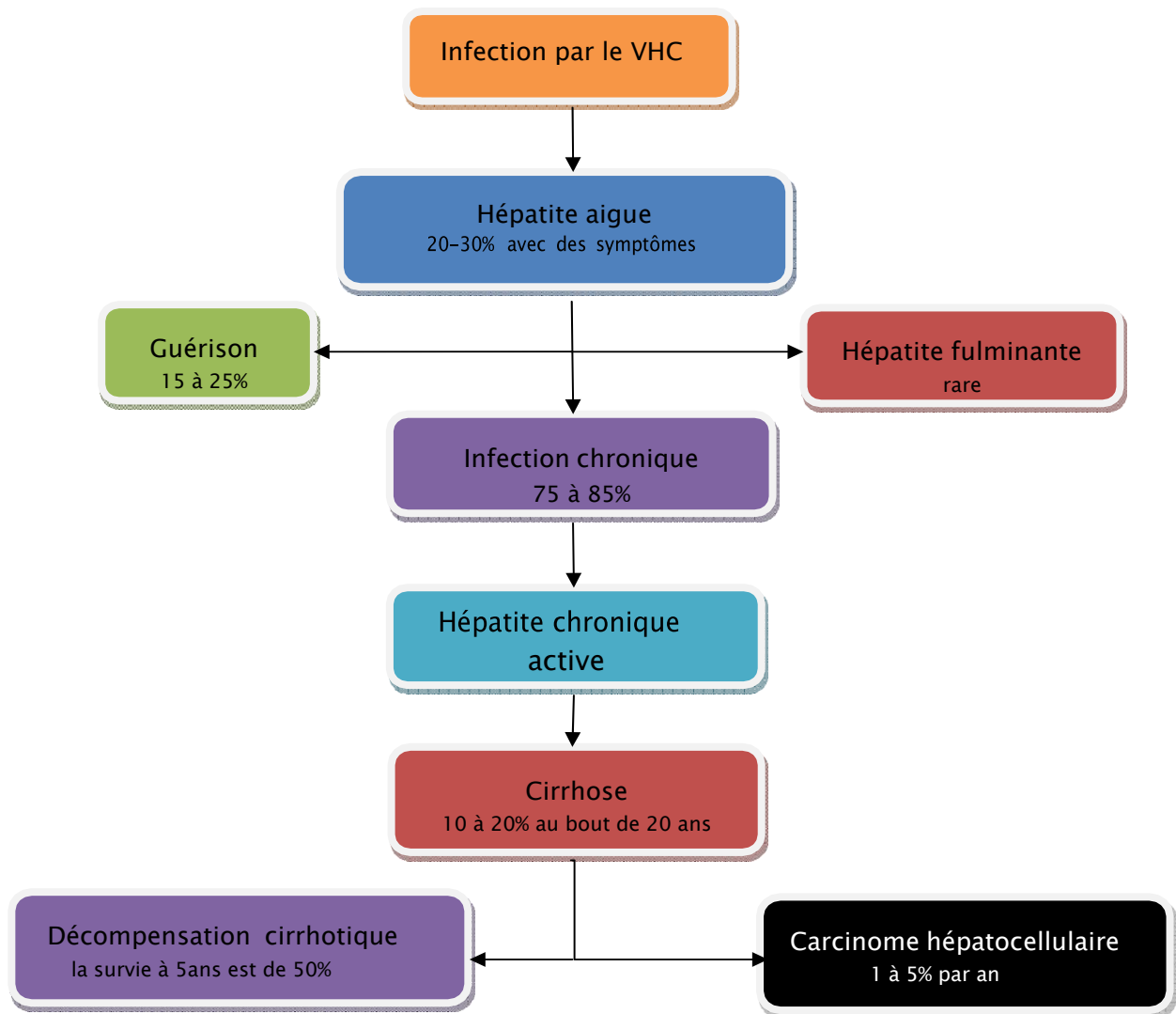


Figure 5: Schéma de l'évolution d'une infection par le VHC [112]

6. Diagnostic positif

6.1 Clinique :

Le diagnostic de l'hépatite C est rarement effectué pendant la phase aiguë de la maladie car elle est généralement asymptomatique. La plupart des individus infectés ne montrent aucun signe évident pendant cette phase. Ceux qui présentent des symptômes aigus sont rarement assez malades pour chercher une aide médicale. De plus, les signes sont souvent non spécifiques. [2]

La suspicion d'une hépatite C peut être basée sur plusieurs éléments du dossier médical, tels que :

- Des antécédents d'utilisation de drogues par voie intraveineuse ou inhalation de substances comme la cocaïne.
- Des anomalies dans les résultats de tests sanguins de routine mesurant les enzymes et la fonction hépatique.
- De manière occasionnelle, la détection de l'hépatite C survient lors d'un dépistage spécifique :
- Pour les dons de sang, les donneurs sont systématiquement soumis à un dépistage visant à détecter de nombreuses maladies transmissibles par le sang, y compris l'hépatite C.
- Pendant la grossesse.
- À la suite d'une enquête après contact présumé avec le virus.

On peut différencier trois types d'infection d'hépatite chronique C : infection chronique avec taux de transaminases normales, infection chronique minime, infection chronique modérée ou sévère. [2]

- **Hépatite chronique avec transaminases normales :**

Un groupe de patients atteints d'une infection chronique par le VHC présente une virémie détectable par PCR dans le sérum, mais des transaminases normales de façon permanente. Ils sont souvent détectés lors d'un dépistage et représentent environ 25 % des porteurs chroniques du VHC.

La définition de ce groupe de patients doit être stricte, avec une positivité confirmée des anticorps anti-VHC, une positivité de l'ARN VHC par PCR et des transaminases strictement normales, évaluées à au moins trois reprises sur une période d'au moins 6 mois. [2]

Bien qu'en général asymptomatiques, environ 90 % de ces patients présentent des lésions d'hépatite chronique à la biopsie hépatique. Cependant, ces lésions sont généralement minimales, et les lésions hépatiques sévères, en particulier la cirrhose, sont rares en l'absence d'autres facteurs hépatotoxiques, tels qu'une consommation excessive d'alcool ou une co-infection VIH.

Le pronostic à long terme de ce groupe de patients est inconnu, et une surveillance régulière des taux des transaminases (2x /an) est recommandée, bien que le pronostic paraisse tout à fait favorable.

- **Hépatite chronique minime :**

Un autre groupe de patients souffrant d'hépatite chronique C présente une maladie hépatique légère, où l'ARN viral peut être détecté dans le sérum par PCR, avec des taux de transaminases légèrement élevés, parfois instables et temporairement normaux. La biopsie hépatique révèle des dommages minimaux d'activité et de fibrose. Ce groupe de patients représente actuellement environ 50% des personnes atteintes d'hépatite chronique C. [2]

Ces patients sont généralement asymptomatiques, mais peuvent se plaindre dans certains cas de fatigue excessive. Cette forme d'hépatite chronique C évolue lentement et le risque de développer une cirrhose à long terme est faible. Cependant, une minorité de ces patients peut éventuellement développer une maladie plus progressive, surtout après l'âge de 50 ans. Une surveillance rigoureuse est nécessaire.

- **Hépatite chronique modérée ou sévère :**

Le troisième groupe comporte les individus atteints d'une forme infectieuse modérée ou sévère, représentant environ 25 % des patients atteints du VHC. Il est difficile de les distinguer de ceux atteints d'une hépatite chronique légère. Cliniquement, la plupart des individus sont asymptomatiques, et si une asthénie existe, elle n'est pas nécessairement liée à la gravité de la maladie. L'examen clinique est souvent sans anomalies. En outre, bien que ces individus aient tendance à avoir des taux de transaminases plus élevés que les patients atteints d'une forme plus légère, cela ne constitue pas un facteur pronostique pour chaque patient. Une élévation des gammas GT, de la ferritine, des immunoglobulines ou une thrombopénie peut indiquer une maladie plus sévère, mais ces indicateurs ne sont pas toujours présents. [2]

6.2 Paraclinique :

A. Bilan d'orientation :

→ Les explorations hépatiques fonctionnelles :

- Transaminases : le diagnostic doit souvent comporter une augmentation marquée des taux des transaminases ALAT et ASAT, supérieure à 10 fois le taux normal. L'hypertransaminasémie apparaît à partir de la période pré-ictérique, où elle est généralement au taux maximal. Chez certains malades, la maladie va progresser favorablement, avec la persistance d'une légère élévation des transaminases pour plusieurs mois ; sinon chez d'autres patients, le taux commence à décroître progressivement. Le taux de l'hypertransaminasémie initiale ne présente aucune valeur pronostique. [2]
- Bilirubinémie : son taux varie en fonction de l'ictère, et rarement qu'elle dépasse 200 mol/L. Son élévation persiste dans les formes choléstatiques.
- Phosphatases alcalines : Leurs taux sont soit normales soit modérément augmentées, moins de 2 fois la valeur supérieure du taux normal.

Il est important de noter qu'on peut observer un taux très élevé de l'hyperphosphatasémie dans les formes choléstatiques.

- Le temps de Quick et éléments du complexe prothrombique : On constate une discrète perturbation dans les formes communes.
- L'Albumine : normale ou modérément diminuée.
- Gammaglobulines : normales ou modérément élevés.

→ Les examens hématologiques

Parfois, on peut constater une leucopénie avec une neutropénie. Le taux du fer sérique est souvent élevé. Cette élévation est due à la nécrose des hépatocytes.

→ L'échographie doppler hépatique

Elle représente un examen systématique et primordial. Elle est souvent normale ; mettant en évidence un parenchyme hépatique homogène, avec un épaissement indolore de la paroi vésiculaire, sans valeur pathologique.

L'échographie doppler permet d'écarte les autres diagnostics probables, tels qu'une tumeur ou abcès intra hépatique, un obstacle biliaire extra hépatique et un Syndrome de Budd-Chiari. [2]

→ FibroTest, ActiTest et FibroScan

Le FibroTest est caractérisée par sa capacité à montrer le niveau de fibrose en utilisant une combinaison de plusieurs paramètres sanguins : alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine-A1, bilirubine totale, g-glutamyl-transpeptidase.

L'ActiTest se sert des marqueurs du Fibrotest avec le dosage des transaminases ALAT. Elle peut fournir une estimation concernant l'intensité de l'inflammation, et celle de la destruction des cellules hépatiques.

Le FibroScan est caractérisé par sa constatation histologique. Plus le foie est dur, plus la fibrose est importante. Il utilise l'élasticité du foie (élastométrie impulsionnelle) pour prédire le stade de fibrose. Cette technologie repose sur la propagation de vibrations à travers le foie. Plus les vibrations se propagent rapidement, plus le foie est dur, plus la fibrose est substantielle. Les résultats sont difficilement interprétables en cas de surpoids. [2]

B. Bilan de confirmation :

→ Les tests sérologiques :

Les examens pour détecter l'hépatite C commencent par des tests sérologiques « ELISA » qui permettent de détecter les anticorps anti-VHC. Ces anticorps apparaissent environ six semaines après l'infection. Bien que le dosage des anticorps anti-VHC soit généralement très précis pour déterminer l'exposition au virus de l'hépatite C, il peut néanmoins ne pas détecter les patients qui n'ont pas encore développé d'anticorps (séroconversion) ou qui ont des niveaux d'anticorps trop faibles pour être détectés. Il est rare que certaines personnes infectées par le VHC ne développent jamais d'anticorps contre le virus, ce qui signifie qu'elles n'auront jamais de test positif pour les anticorps anti-VHC. [2]

Durant la phase aiguë de la maladie, le dépistage sanguin peut donner un résultat négatif s'il est effectué trop tôt, car les anticorps ne sont détectables en moyenne qu'après environ 10 semaines suivant la contamination. Une deuxième prise de sang plus tardive peut révéler une séroconversion.

Le diagnostic de l'hépatite aiguë doit être confirmé par la recherche de l'ARN viral via la technique de la réaction en chaîne de la transcriptase inverse-polymérase (RT-PCR). La disparition durable de la virémie du virus de l'hépatite C, qu'elle soit spontanée ou suite à un traitement, signifie la guérison de l'infection virale. [2]

La détection fortuite de l'infection chronique C survient souvent lors des dépistages effectués dans les centres de transfusion ou lors d'examens médicaux de routine. Pour diagnostiquer une hépatite chronique, il est nécessaire de détecter la présence d'anticorps antiVHC et d'une virémie VHC positive (par RT-PCR),

avec un contrôle obligatoire après 6 mois. Chez les personnes immunocompétentes, une fois le diagnostic d'infection chronique établi, il est inutile de refaire la sérologie VHC.

→ Les tests de biologie moléculaire :

-La PCR détection qualitative de l'ARN virale : ces méthodes sont plus délicates et plus rapides que les techniques classiques d'amplification. La présence d'anticorps anti-VHC chez les individus ayant deux résultats de dépistage positifs indique une exposition au virus, mais ne permet pas de déterminer si cette exposition est due à une infection en cours ou à une infection antérieure qui a pu guérir spontanément. Toutes les personnes présentant des résultats positifs aux anticorps anti-VHC doivent faire l'objet de tests supplémentaires afin de rechercher la présence du virus de l'hépatite C lui-même et de déterminer si l'infection est en cours.

On détecte la présence du virus en utilisant des méthodes de test des molécules d'acides nucléiques, telles que la Réaction en chaîne par polymérase (PCR) ou d'autres techniques d'amplification. Si le résultat est positif, cela signifie que le sujet est infecté par le virus. Si le résultat est négatif, cela indique qu'il a éliminé le virus (guérison spontanée) et n'est plus infecté. Cependant, la majorité des sujets restent infectés de manière chronique par le virus (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de guérison après 6 mois).

-La quantification de l'ARN du VHC dans le sang : Pour mesurer la quantité d'ARN du VHC dans le sang, il existe des techniques spécifiques qui peuvent être classées en deux groupes : les techniques d'amplification de la cible et les techniques d'amplification du signal. Actuellement, deux tests sont largement utilisés pour quantifier l'ARN du VHC. L'un d'entre eux est basé sur

l'amplification de la cible : il s'agit de la transcription inverse - PCR quantitative non compétitive (Amplicor HCV Monitor). Une autre méthode est basée sur l'amplification de signal et elle utilise désormais la troisième génération du test VERSANT HCV RNA 3.0 Assay (bDNA).

Ces deux tests ont une large zone de linéarité, une haute sensibilité analytique, une bonne reproductibilité et permettent de mesurer la charge virale, indépendamment du génotype viral. La plupart des étapes de manipulation sont automatisées et il existe une bonne corrélation entre les deux méthodes. Tous les tests moléculaires sur les acides nucléiques du virus de l'hépatite C ont la capacité de détecter non seulement la présence du virus, mais également de mesurer la quantité de virus présente dans le sang (charge virale du VHC). [2]

- Génotypage du Virus : On peut utiliser une méthode indirecte de détermination des types viraux en effectuant un sérotypage qui identifie les anticorps dirigés contre les épitopes viraux spécifiques des différents types. Ce test est en accord avec les tests moléculaires dans plus de 90 % des cas, mais il est souvent ininterprétable chez les patients VIH et ne permet pas le sous-typage.

Une méthode directe consiste à mettre en évidence des séquences spécifiques des principaux génotypes et sous-types en utilisant des régions conservées (5'NC, NS5B). Pour ce faire, le génome est d'abord amplifié par RT-PCR.

-Intérêt de la charge virale : Il est en pratique clinique recommandé de mesurer la charge virale avant de débiter un traitement, surtout pour les malades de génotype 1, pour lesquels on observe une différence de réponse thérapeutique en fonction du niveau de la charge virale, en tout cas lors de la bithérapie interféron standard et Ribavirine. C'est dans le contexte de la prise en charge thérapeutique que la mesure de la charge virale trouve sa principale indication.

D'autres méthodes sont actuellement en développement, utilisant une méthodologie de PCR en temps réel. L'une d'entre elles utilise le Taqman™ (Perkin Elmer), tandis que l'autre utilise le Light Cycler™ (Roche Boehringer). Ces méthodes sont susceptibles de devenir les normes de quantification virale de demain car elles permettent de mesurer le nombre de copies produites pendant la phase cinétique de la réaction de PCR.

-Interprétation des résultats :

*Anti-HCV - : pas d'immunité (pas d'infection ancienne ni chronique)

*Anti-HCV - et tests hépatiques perturbés : Avis recommandé

*Anti-HCV + : infection chronique = contagieuse

infection ancienne guérie = non contagieuse

infection aiguë = Contagieuse (rare)

Si Anti HCV positif → test PCR qualitative pour HCV

*Si PCR HCV + : infection chronique ou aigue

*Si PCR HCV - : infection ancienne guérie

→ Ponction biopsie hépatique :

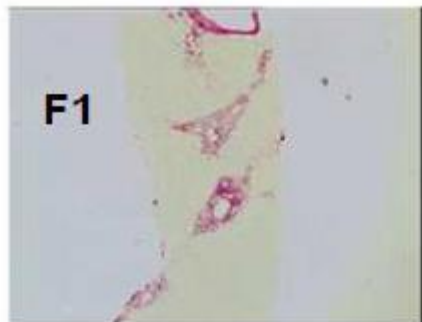
La biopsie hépatique est une méthode historique qui a permis de définir les cinq stades de fibrose selon le score METAVIR, en se basant sur des constatations anatomopathologiques. Ce score évalue à la fois l'activité nécrotico-inflammatoire (cotée de 0 à 3 sous la lettre A) et la fibrose (cotée de 0 à 4 sous la lettre F), qui reflètent respectivement la rapidité d'évolution de l'hépatite et la présence de lésions fibreuses sur le foie. [2]

Tableau III : Score de Métavir :

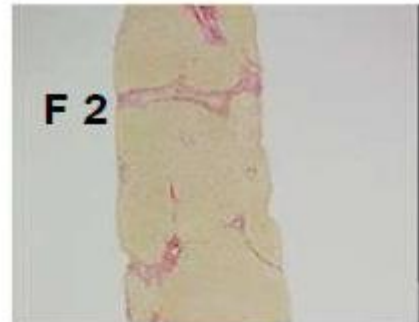
Score de fibrose	F0 : absence de fibrose F1 : fibrose limitée à l'espace porte F2 : fibrose atteignant la lame avec quelques septas F3 : fibrose envahissant le lobule avec plusieurs septas et ponts F4 : cirrhose
Score d'activité	A0 : absence d'activité A1 : activité minimale A2 : activité modérée A3 : activité sévère

Elle est considérée comme le « gold standard » pour l'évaluation de la fibrose hépatique. Elle recherche : une nécrose des hépatocytes, des infiltrats inflammatoires et l'importance de la fibrose ainsi que sa topographie.

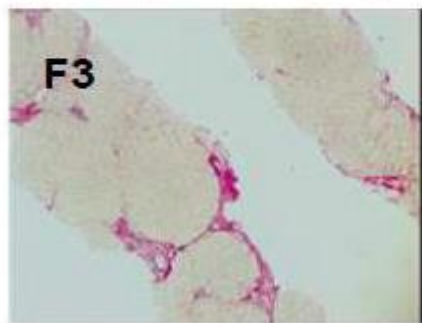
Cependant elle est invasive et peut causer une morbidité de 0,3 à 0,6 % et une mortalité de 0 à 0,05 % et peut également être douloureuse dans 30 % des cas et est souvent mal acceptée par les patients.



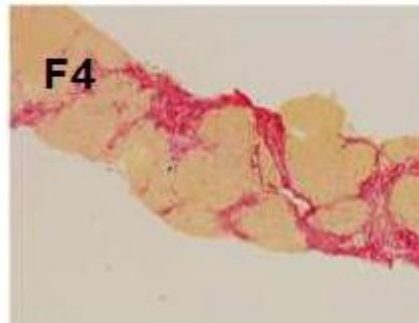
Fibrose portale sans septa



Fibrose portale + septas



Fibrose septale



Cirrhose

Figure 6: résultats de la biopsie hépatique

7. Traitement de l'hépatite C

Environ 3% de la population mondiale, soit entre 130 et 170 millions de personnes, sont estimées être infectées par le virus de l'hépatite C (VHC). Parmi elles, 55% à 85% développeront une hépatite chronique, 30% auront plus tard une cirrhose et 2% auront un hépatocarcinome [118].

L'infection chronique par le VHC est l'une des principales causes de décès liés au foie et dans de nombreux pays, c'est la raison principale pour laquelle une transplantation hépatique est nécessaire. L'objectif principal du traitement antiviral est d'éradiquer le virus, défini comme une ARN viral indétectable par des méthodes hautement sensibles. On considère qu'il y a une réponse virale soutenue (RVS) si cet ARN reste indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12).

Jusqu'à il y a quelques années, la seule stratégie de traitement reposait sur la combinaison d'interféron pégylé et de ribavirine (PEG/RBV) pendant 24 ou 48 semaines en fonction du génotype. Cependant, dans les génotypes 1 et 4, les taux de réponse virale n'ont pas dépassé 50% et étaient légèrement plus élevés dans les autres génotypes.

Une meilleure compréhension du cycle de réplication du VHC a conduit à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. En 2011, l'approbation a été donnée pour les premiers agents antiviraux à action directe (AAD), le boceprevir et le telaprevir, pour le traitement du génotype 1, en association avec une thérapie double traditionnelle [118]. Cette stratégie a réussi à augmenter les taux de RVS chez les patients naïfs et les patients en rechute, mais avec une toxicité, des interactions et des coûts plus importants, ainsi qu'une sécurité moindre chez les patients atteints de maladies avancées, chez qui ce traitement peut déclencher une décompensation ou même la mort [118].

L'incorporation récente et accélérée depuis 2013 de nouveaux AAD plus efficaces, avec des propriétés pan-génomiques et une excellente tolérance, a permis d'augmenter également les taux de RVS (jusqu'à 100%), créant ainsi un nouveau scénario : des thérapies plus courtes, moins toxiques et sans interféron et/ou RBV. Cela a permis leur applicabilité presque généralisée chez tous les patients [118]. Cependant, il convient de noter que la plupart des données scientifiques disponibles reposent sur l'avis d'experts, des séries de cas-contrôle, des études de cohortes et des essais de phase 2 et 3, certains avec un nombre réduit de patients et des groupes sélectionnés.

Peu de données sont actuellement disponibles sur l'utilisation de ces médicaments dans la pratique clinique quotidienne, en particulier en ce qui concerne l'apparition d'effets secondaires et d'interactions avec d'autres médicaments, ou leur utilisation chez des populations spéciales ou des personnes présentant des génotypes moins courants [118].

Cette situation suggère la nécessité de mettre en place des registres généralisés de patients recevant une thérapie antivirale. Le principal inconvénient de ces nouveaux médicaments est leur coût élevé. Cela nécessite la sélection et la priorisation des patients candidats à les recevoir, via des stratégies établies par les différentes organisations nationales, conformément aux recommandations des sociétés scientifiques.

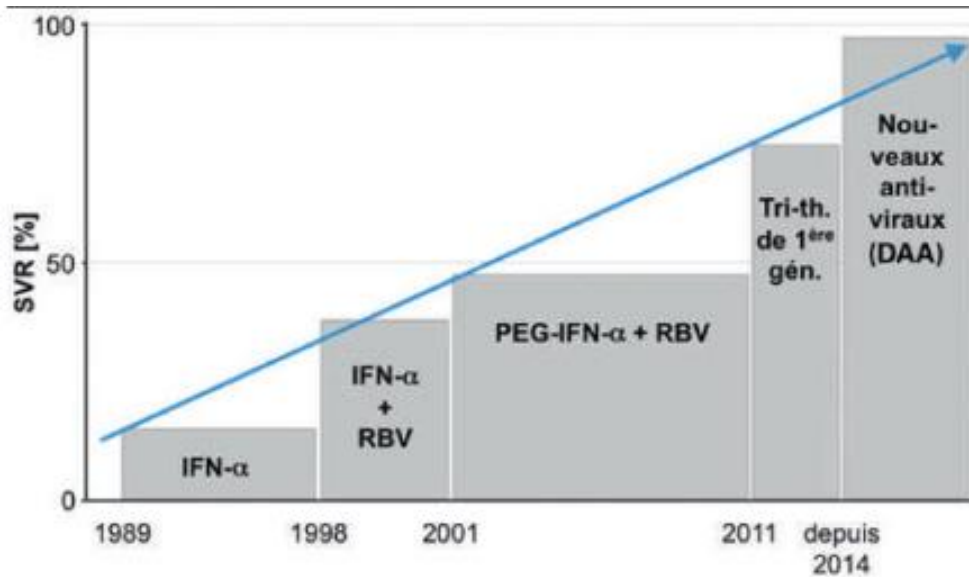


Figure 7:: Evolution du traitement de l'hépatite C [119]

7-1 Moyens thérapeutiques conventionnels :

7- 1-1-Interferon alpha :

a-Mode d'action : [120]

L'IFN- α est une cytokine endogène produite en réponse à différents stimuli, notamment les infections virales. Il agit selon quatre mécanismes :

- Une activité antivirale directe, qui inhibe la réplication et l'assemblage des particules du VHC.
- Une activité immunomodulatrice, qui augmente l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et stimule les lymphocytes CD4 et CD8.
- Une activité antifibrosante, qui réduit les niveaux de transforming growth factor beta
- Une activité antiproliférative

b-Types :

Il existe deux types d'IFN α connus :

- Les IFN α -2a et α -2b sont des protéines composées de 165 acides aminés, ayant un faible poids moléculaire d'environ 19 kDa, et sont rapidement éliminées par l'organisme, avec une demi-vie d'élimination moyenne allant de 4 à 9 heures selon les études. Leur distinction se fait par un acide aminé en position 23.
- L'IFN PEG est le résultat de la liaison entre l'INF α et le polyéthylène glycol. Cette association diminue la clairance de l'IFN par les reins, augmente sa demi-vie et permet d'obtenir une concentration plus stable du médicament. La distinction entre les deux molécules dépend de la qualité et la quantité de polyéthylène glycol conjugué à l'IFN : un polyéthylène glycol linéaire de 12 kD pour l'INF α 2b et un polyéthylène glycol branché de 40 kD pour l'IFN α 2a. [121-123]

c-Modalités thérapeutiques :

L'administration de l'interféron se fait par voie sous-cutanée. La posologie dépend du type d'interféron et du protocole choisi :

- Interféron alpha standard en monothérapie ou en association avec la ribavirine : 3 millions d'unités x3/semaine pendant 12 mois.
- Interféron PEG : *En bithérapie, la posologie de l'interféron PEG alpha 2b est de 1-1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /semaine, et de 180 μg / semaine pour l'interféron PEG alpha 2a.

*En monothérapie, si la ribavirine est contre-indiquée, l'interféron PEG peut être utilisé à une dose de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$ pour l'interféron PEG alpha-2b ou à une dose de 180 $\mu\text{g}/\text{semaine}$ pour l'interféron PEG alpha-2a. [123]

d-Contre-indications :

Les contre-indications sont tellement nombreuses qu'elles doivent être adaptées à chaque malade [124] :

- Dépression sévère non traitée.
- Cirrhose décompensée.
- Grossesse.
- Coronaropathie instable.
- Diabète non contrôlé.
- Hépatite auto-immune.
- Dysthyroïdie incontrôlée.
- Epilepsie non contrôlée.
- Hypertension non contrôlée.

e-Effets secondaires :

Les effets secondaires sont généralement temporaires et réversibles, se produisant spontanément ou après une réduction ou un espacement des doses. En ce qui concerne l'hépatite virale chronique C, le syndrome pseudo-grippal (fièvre, douleurs articulaires, maux de tête, frissons) est le plus fréquent.

D'autres effets secondaires possibles incluent une asthénie, une perte de poids, une perte de cheveux, des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur tels que l'irritabilité, des difficultés de concentration et une sécheresse cutanée.

Certains effets secondaires rares peuvent être graves et doivent être pris en compte, notamment les troubles psychiatriques tels qu'une dépression pouvant survenir dans environ 10% des cas et des décompensations de psychose préexistante, les dysthyroïdies tels qu'une hypo- ou une hyperthyroïdie, les atteintes cardiaques telles que les troubles du rythme et de la conduction et l'ischémie coronarienne, les atteintes respiratoires essentiellement les pneumopathies interstitielles qui se manifestent par un syndrome restrictif, les atteintes auditives telles qu'une diminution de l'audition (35%) et des acouphènes (29%), et les atteintes ophtalmologiques telles que la rétinopathie et la névrite optique.[125]

7- 1-2-Ribavirine :

a-Mode d'action :

La ribavirine est un composé similaire à la guanosine qui, une fois phosphorylé, peut être intégré à l'ARN viral par l'ARN polymérase, entraînant une interruption de la synthèse de l'ARN et une inhibition de la réplication virale.

En plus d'interférer avec la production de guanosine triphosphate nécessaire à la réplication virale, elle peut avoir un effet immunomodulateur en favorisant les réponses cellulaires de type Th1. [126]

b-modalités thérapeutiques :

La ribavirine est utilisée à des doses différentes selon le poids du patient :

- si le poids est inférieur à 65 kg, la dose est de 800 mg/jour.
- si le poids est compris entre 65 et 85 kg, la dose est de 1000 mg/jour.
- si le poids est supérieur à 85 kg, la dose est de 1200 mg/jour.

Ces doses permettent d'obtenir une quantité suffisante de médicament (supérieure à 10,6 mg/kg). Actuellement, il est reconnu que l'adaptation des doses en fonction du poids du patient est importante pour obtenir une réponse efficace au traitement.

De plus, les résultats de l'étude de Manns et al. ont montré qu'une dose de Rebetol® supérieure à 10,6 mg/kg améliore la réponse au traitement (61% contre 50%). La ribavirine est administrée par voie orale et est disponible en deux formulations commerciales, le Rebetol® et le Copegus®. [153]

c-Contre-indications :

Les principales contre-indications à la ribavirine sont : [124]

- L'insuffisance rénale : avec une créatinine > 200µmol/l induisant une majoration de l'anémie.
- Les hémoglobinopathies congénitales et les anémies préexistantes (et les cardiopathies sévères)
- La grossesse et l'allaitement.

d-Effets secondaires :

- Effets secondaires non sévères : éruption cutanée, toux, dyspnée d'effort, élévation de l'uricémie, insomnie, prurit.
- Effets secondaires sévères : toxicité mitochondriale, tératogénicité, anémie hémolytique [124].

7-2 Les agents antiviraux directs :

Les trois principales classes thérapeutiques d'AAD sont :

- Les inhibiteurs de protéase NS3/4A (les -previr).
- Les inhibiteurs NS5A (les -asvir).
- Les inhibiteurs NSSB (les -buvir).

Ces molécules sont caractérisées par une plus grande puissance antivirale, une barrière de résistance virologique plus élevée, une fréquence de prise moindre, moins d'effets secondaires et moins d'interactions médicamenteuses.

Tableau IV :: les antiviraux à action directe

Classes thérapeutiques	Molécules	Mécanisme d'action
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	Paritaprevir/ritonavir Grazoprevir Voxilaprevir Glecaprevir	Liaison au site catalytique de la protéase virale NS3/4A entraînant un blocage de la réplication virale par absence de clivage de la polyprotéine
Inhibiteurs NS5A	Daclatasvir Ledipasvir Ombitasvir Elbasvir Velpatasvir Pibrentasvir	Inhibent le complexe de réplication qui devient non fonctionnel et le cycle de réplication du VHC est interrompu
Inhibiteurs NS5B	Sofosbuvir(analogue nucléoti(si)dique) Dasabuvir (inhibiteur non nucléotidique)	Analogues nucléoti(si)diques agit après activation intracellulaire comme substrats inhibiteurs conduisant à un arrêt de la synthèse de la chaîne d'ARN viral. Inhibiteurs non nucléotidiques se fixent sur l'un des quatre sites allostériques de la polymérase et modifient la conformation enzymatique

7- 2-1- Sofosbuvir (Sovaldi) :

C'est un inhibiteur de la polymérase NS5B nucléotidique essentiel à la réplication virale. La dose est de 400 mg (un comprimé) par jour. C'est un médicament qui subit un métabolisme intracellulaire pour former son métabolite actif.

En 2013, la FDA a approuvé son utilisation pour le traitement du VHC. Bien que son action soit pan génotypique, il est approuvé pour les génotypes 1, 2, 3 et 4, mais toujours en combinaison avec d'autres AAD ou avec PEG/RBV, jamais en monothérapie [118].

7- 2-2- Simeprevir (Olysio) :

C'est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4a qui intervient dans le cycle de vie du VHC. La dose est de 150 mg (une capsule) par jour.

La FDA l'a approuvé en 2014 pour le traitement du VHC de génotype 1, en thérapie combinée.

7- 2-3- Daclatasvir (Daklinza) :

C'est un inhibiteur de la protéine NS5A non structurale faisant partie du complexe de réplication virale. Il inhibe également l'assemblage des virions. La dose est de 60 mg (deux comprimés) une fois par jour.

La FDA a approuvé son utilisation en 2014 pour les génotypes 1, 3 et 4 du VHC [118].

7- 2-4- Sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni) :

C'est une combinaison de sofosbuvir (400 mg) et de ledipasvir (90 mg), puissant inhibiteur de la NS5A (1 comprimé pris une fois par jour).

Approuvé par la FDA pour le traitement du génotype 1 [118], avec des essais dans le génotype 3.

7- 2-5-Ombitasvir-Paritaprevir/Ritonavir et dasabuvir (Viekirax) :

Il s'agit d'un schéma thérapeutique oral combinant quatre médicaments (12,5-75-250-50 mg).

- L'ombitasvir est un inhibiteur pangénotypique de la NS5A
- le paritaprevir inhibe la protéase NS3/4A
- dasabuvir est un inhibiteur de la polymérase NS5B non nucléosidique
- Le ritonavir est un puissant inhibiteur de l'enzyme CYP3A4 qui, administré avec les autres médicaments, peut augmenter la concentration plasmatique, principalement du paritaprevir.

La FDA l'a approuvé en 2014 pour le génotype 1, mais seulement en thérapie combinée. L'utilisation individuelle de chaque médicament n'est pas approuvée [118].

7-3 Indications :

7- 3-1-Genotype 1 :

- **Sofosbuvir + Interféron pégylé + Ribavirine :**

Les données d'efficacité sur la combinaison de bithérapie avec le sofosbuvir (SOF) sont basées sur le registre NEUTRINO, qui comprend des patients naïfs traités avec SOF + PEG/RBV (1000-1200 mg par jour) pendant 12 semaines. Ce régime a obtenu des taux de RVS12 de 90% chez les patients de génotype 1 (un peu plus élevés chez les patients de génotype 1a que chez les patients de génotype 1b), qui sont tombés à 80% chez les patients cirrhotiques, bien que ce ne soit qu'un petit groupe (17%).

Chez les patients naïfs de génotype 1 sans contre-indication à l'interféron, le régime SOF + PEG + RBV a obtenu une RVS d'environ 90% chez les patients non cirrhotiques et de 80% chez les patients cirrhotiques. [118]

- **SOF + RBV :**

Les résultats des études de phase 2 QUANTUM et ELECTRON, avec des taux de RVS faibles chez les patients de génotype 1 traités pendant 12 semaines avec SOF + RBV, en particulier chez les patients ayant déjà été traités, montrent que c'est une option suboptimale, même lorsqu'elle est prolongée pendant 24 semaines. [118]

- **SOF + Simeprevir :**

L'étude de phase 2 COSMOS comprenait une cohorte de patients qui étaient des non-répondeurs au traitement par interféron et RBV avec F0-F2 et une autre cohorte de patients naïfs et non-répondeurs avec F3-F4 (cirrhose compensée).

Ils ont reçu SOF+ Simeprevir (SIM) + RBV pendant 12 ou 24 semaines. Le taux de RVS12 était supérieur à 90%, similaire dans les deux groupes (fibrose légère vs fibrose avancée). Il n'y avait pas de différences dans le RVS12 selon la durée du traitement (12 semaines vs 24 semaines), et cela n'a pas changé avec l'ajout de RBV, même chez les patients F4. Aucune différence n'a été trouvée entre les patients naïfs et ceux traités précédemment.

▪ **SOF + Daclatasvir :**

La combinaison de SOF + Daclatasvir (DCV) a été évaluée dans un essai de phase III ouvert, qui comprenait des patients de différents génotypes. Un groupe de génotype 1 naïf, traité pendant 12 semaines avec ou sans RBV, et un autre groupe de génotype 1 précédemment traité par une triple thérapie avec des inhibiteurs de protéase (IP), chez qui le traitement avec SOF + DCV a été prolongé jusqu'à la semaine 24.

98% des patients naïfs et des patients ayant déjà été traités ont eu une RVS12 avec ce schéma thérapeutique. Les résultats étaient similaires pour les génotypes 1a et 1b, et sont restés inchangés que RBV soit ajouté ou non. [118]

L'importance de ces résultats concerne la RVS obtenue avec SOF + DCV à 24 semaines chez les patients qui ont échoué à une triple thérapie avec IP. Les effets indésirables les plus courants étaient des maux de tête, des nausées et de la fatigue. [118]

Donc SOF et DCV pendant 12 semaines est une bonne option de traitement chez les patients de génotype 1a/1b, avec ou sans RBV, ainsi qu'une bonne alternative (24 semaines) chez les patients ayant échoué après une triple thérapie. [118]

7- 3-2-Genotype 2 :

- **SOF + PEG + RBV :**

La combinaison de SOF plus l'interféron pégylé et RBV pendant 12 semaines chez les patients de génotype 2 a été analysée dans l'étude LONESTAR-2 (essai de phase II qui incluait des patients précédemment traités, y compris des patients cirrhotiques), le taux de RVS était de 96% [118].

- **SOF + RBV :**

Dans l'étude FISSION, le sofosbuvir a été administré en association avec RBV pendant 12 semaines chez des patients de génotype 2 (et 3) naïfs, en analysant la réponse (comparée à la thérapie standard) en fonction du degré de fibrose, bien que seulement 20% avaient une cirrhose. Le taux de RVS12 était de 91% chez les patients cirrhotiques et de 98% chez les patients non cirrhotiques.

Une autre étude (POSITRON) a également inclus des patients naïfs traités avec SOF + RBV, obtenant un taux de RVS d'environ 90%, chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques [118].

Les patients de génotype 2 précédemment traités ont été évalués dans l'étude de phase 3 FUSION, qui a également analysé leur degré de fibrose. Une réponse a été obtenue chez 96% des patients non cirrhotiques traités avec SOF + RBV pendant 12 semaines, mais seulement chez 60% des patients cirrhotiques, bien que cela puisse être augmenté à 76% lorsque le traitement a été prolongé à 16 semaines [118].

7- 3-3-Genotype 3 :

- **SOF + RBV + PEG :**

Les patients de génotype 3 traités avec SOF + PEG + RBV pendant 12 semaines et en rechute, inclus dans l'étude LONESTAR-2, ont présenté un taux de RVS12 de 83%, qu'ils soient atteints de cirrhose ou non [118]. Ce pourcentage augmente si le patient est naïf. S'il n'y a pas de contre-indication à l'interféron, c'est l'une des meilleures alternatives chez les patients de génotype 3.

- **SOF + RBV :**

L'analyse de l'étude FISSION chez les patients de génotype 3 traités avec SOF + RBV pendant 12 semaines a montré des taux faibles de RVS12, d'environ 60% chez les patients non cirrhotiques et de 30% chez les patients cirrhotiques [118].

De même, les patients de génotype 3 de l'étude FUSION ont montré une faible RVS avec SOF + RBV pendant 12 semaines, bien qu'un taux de réponse de 60% ait été atteint s'ils étaient traités pendant 16 semaines, qu'ils soient atteints de cirrhose ou non.

Cependant, les patients de génotype 3 de l'étude VALENCE (naïfs et en rechute), qui ont reçu SOF + RBV pendant 24 semaines, ont atteint un taux de RVS de 94% chez les patients naïfs (cirrhotiques et non cirrhotiques) et de 60% chez les patients cirrhotiques en rechute [118].

En termes généraux, SOF + RBV pendant 24 semaines peut être une option chez les patients de génotype 3, sauf chez les patients cirrhotiques en rechute où il est considéré comme suboptimal.

- **SOF + DCV :**

L'étude ALLY-3 a inclus des patients de génotype 3 naïfs et en rechute qui ont reçu SOF + DCV pendant 12 semaines. Les patients non cirrhotiques ont présenté un taux de RVS12 de 97% s'ils étaient naïfs et de 94% s'ils étaient en rechute. Cependant, les patients cirrhotiques ont présenté une réponse suboptimale, avec un taux de RVS de 58% chez les naïfs et de 69% chez les patients en rechute [118]. SOF + DCV est considéré comme suboptimal chez les patients de génotype 3 atteints de cirrhose.

7- 3-4-Genotypes 4, 5 et 6 :

- **SOF + PEG + RBV**

L'étude de phase 2 ATOMIC, bien que conçue pour analyser les patients de génotype 1, a également inclus un petit groupe de patients de génotypes 4 et 6 traités pendant 24 semaines. Un RVS12 de 82 % a été obtenu chez les patients de génotype 4 et de 100 % chez les patients de génotype 6 [118]. L'étude NEUTRINO a également inclus un petit nombre de patients de génotypes 4, 5 et 6, avec un RVS12 de 96 % à 100 %.

- **SOF + LDV**

Un petit groupe de patients de génotype 4 naïfs et traités auparavant a été évalué dans l'étude SYNERGY. Ceux traités avec SOF + LDV ont eu un RVS de 95 % (33 % étaient cirrhotiques) [118].

Environ 20 patients de génotype 6 ont été inclus dans l'étude ELECTRON-2, la plupart ayant été traités auparavant et 8 % étaient cirrhotiques, avec un RVS de 96 %. Bien que cette combinaison montre une efficacité in vitro chez les patients de génotype 5, aucune étude n'existe encore pour appuyer sa recommandation.

▪ **SOF + RBV**

L'étude d'ascendance égyptienne a regroupé des patients de génotype 4, 50 % traités auparavant et 17 % cirrhotiques, traités avec SOF + RBV pendant 12 ou 24 semaines. Les patients non cirrhotiques traités pendant 12 semaines ont obtenu un RVS similaire à ceux traités pendant 4 semaines (environ 90 %), mais les patients cirrhotiques traités pendant seulement 12 semaines ont eu une réponse moins bonne [118].

7- 3-5-Populations particulières :

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et sous hémodialyse :

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique modérée peuvent suivre les recommandations générales, en gardant à l'esprit qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour le sofosbuvir, le simprevir, le ledipasvir ou le combo Abbvie [118]. Cependant, aucune donnée d'efficacité ou de sécurité n'est disponible pour les patients ayant une clairance < 30 mL/min.

Les patients sous hémodialyse présentent une prévalence élevée d'infection par le VHC, ce qui suggère une possible transmission nosocomiale, avec un impact négatif sur la qualité de vie et une augmentation de la mortalité par rapport aux patients sous hémodialyse sans VHC [118]. Bien que ces patients soient considérés comme des candidats pour une thérapie antivirale, en particulier s'ils sont programmés pour une transplantation rénale, ils devraient recevoir un traitement sans interféron et RBV, bien qu'aucune donnée de sécurité ne soit disponible avec l'utilisation de AAD.

Les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC :

La cryoglobulinémie vasculaire est une indication pour une thérapie antivirale. Comme l'interféron, bien qu'il induise une rémission, peut parfois exacerber les symptômes, des schémas thérapeutiques sans interféron sont recommandés, en utilisant de nouveaux AAD en conjonction avec les mesures habituelles, telles que la plasmaphérèse ou les immunosuppresseurs [118].

Les maladies glomérulaires dues à des dépôts d'immunocomplexes bénéficient également d'une thérapie antivirale, bien que jusqu'à présent, les traitements précédents aient échoué à inverser complètement la maladie [118]. Les nouveaux AAD pourraient avoir une meilleure répercussion sur la maladie rénale compte tenu de la haute RVS, mais aucune donnée n'est encore disponible.

La prévalence du diabète de type 2 augmente chez les patients atteints de VHC, en raison de mécanismes complexes et mal compris, mais en relation avec une augmentation de la résistance à l'insuline [118]. En effet, la négativation du virus après un traitement antiviral est associée à une amélioration des marqueurs de la résistance à l'insuline et à une incidence plus faible de diabète, ainsi qu'à une réduction de la néphropathie diabétique et des complications cardiovasculaires [118]. Par conséquent, l'efficacité élevée des nouveaux AAD peut encore fournir de grands avantages.

8. Prévention

La charge mondiale de la maladie due au virus de l'hépatite C (VHC) est désormais pleinement reconnue, grâce à plusieurs études épidémiologiques et de l'histoire naturelle réalisées au cours des deux décennies suivant la découverte du virus.

La prévention primaire des nouvelles infections et la gestion des infections existantes (prévention secondaire) sont les approches fondamentales pour contrôler l'épidémie de VHC. Malgré les grands progrès réalisés dans le traitement des infections à VHC, la charge de santé publique encore lourde et les limites des thérapies actuellement disponibles soulignent le rôle clé des stratégies de prévention primaire pour réduire la diffusion de la maladie dans le monde entier.

Parmi les mesures qui permettent de réduire le risque de contamination par le virus de l'hépatite c :

- Ne pas partager ni seringues ni matériel utilisé pour l'usage de drogues : cuillers, coton, paille à inhalation...
- Ne pas partager pas vos objets de toilette (brosse à dents) ou des objets coupants (rasoirs, coup-ongles, pince à épiler).
- Placez les objets souillés par du sang (tampons, fil dentaire, aiguilles, pansements) dans un récipient protecteur.
- En cas de plaie infectée ou coupure : nettoyez à l'eau et au savon, et ensuite désinfectez.
- Ne vous faites ni piercing ni tatouage.

Parmi les différentes stratégies de prévention des infections d'une grande importance pour la santé publique, la vaccination s'est avérée être l'approche préventive la plus efficace pour contrôler les maladies infectieuses et interrompre les chaînes de transmission. L'histoire de l'épidémie soutenue par un autre virus hépatotrope, le virus de l'hépatite B, est la démonstration de l'importance fondamentale de la disponibilité d'un vaccin efficace dans la prévention des infections virales et des maladies associées au virus.



Carcinome hépatocellulaire



1. Epidémiologie :

1.1 Incidence :

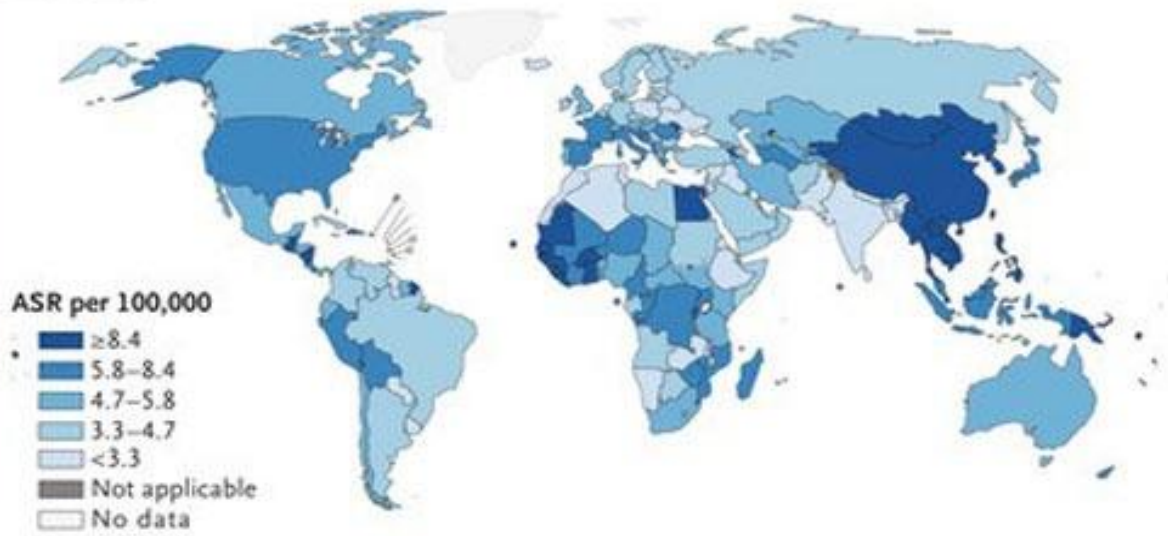
Le cancer hépatocellulaire est la forme la plus courante de cancer primaire du foie, représentant 85 % des cas. Il s'agit du sixième cancer le plus répandu dans le monde, causant environ 800 000 décès en 2017, soit le double de la mortalité enregistrée en 1990. Cette situation en fait un problème de santé publique majeur.

D'importantes variations mondiales de l'incidence et de la mortalité du CHC existent en raison des différences dans le moment et le niveau d'exposition aux facteurs de risque environnementaux et infectieux, de la disponibilité des ressources de soins de santé et de la capacité à détecter plus tôt les stades précoces du CHC et à fournir un traitement potentiellement curatif. [46]

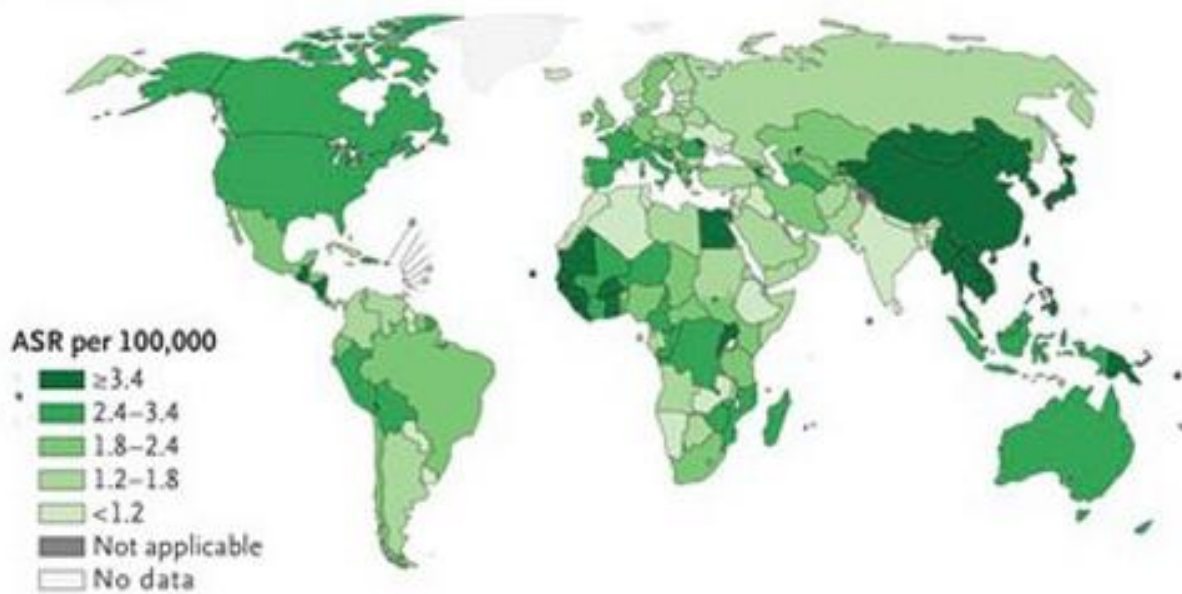
La répartition géographique : [46]

- Incidence supérieure à 20 cas pour 100000 habitants par année : Taiwan, Corée, Hong Kong, Singapour, Malaysia, sud de la Chine, et l'Afrique subsaharienne.
- Incidence est comprise entre 5 et 20 cas pour 100000 habitants/an : Japon, le Moyen orient, l'Europe du sud
- Incidence est inférieure à 5 cas pour 100000 habitants/an : l'Inde, l'Australie, l'Amérique du Sud et l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord, les pays occidentaux, le Maroc.

A Incidence



B Prevalence



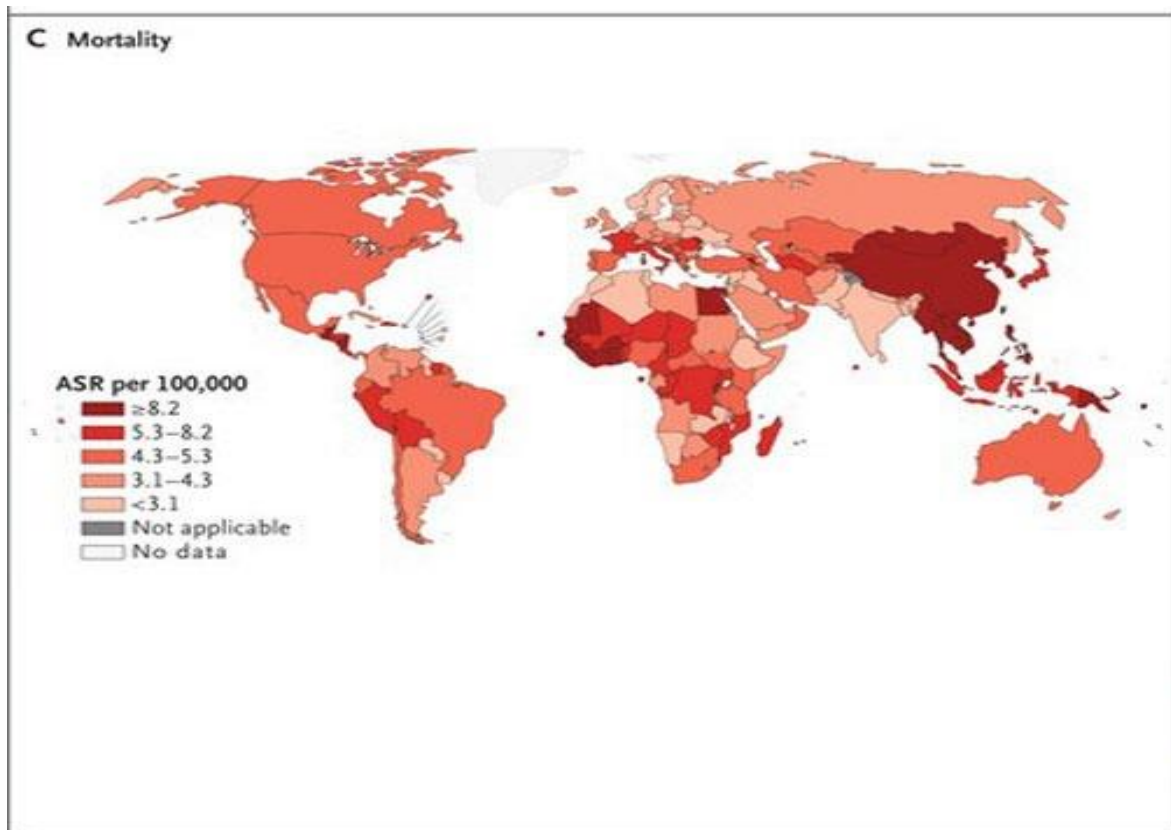


Figure 8 Epidémiologie du CHC dans le monde en 2018 (incidence, prévalence, mortalité)

1.2 L'âge : [47] [48]

La fréquence de l'apparition du CHC augmente de manière linéaire avec l'âge et diffère en fonction de l'origine géographique. La CHC a tendance à se produire plus tard dans la vie au Japon, en Amérique du Nord et dans les pays européens, où l'âge médian de début est supérieur à 60 ans. En revanche, dans certaines parties de l'Asie et dans la plupart des pays africains, la CHC est communément diagnostiquée dans la tranche d'âge de 30 à 60 ans.

L'étude CHC BRIDGE portant sur 18 031 patients atteints de CHC provenant de 42 sites dans 14 pays a montré que l'âge moyen au diagnostic de CHC était de 69, 65 et 62 ans au Japon, en Europe et en Amérique du Nord, respectivement, tandis qu'il était de 59 et 52 ans en Corée du Sud et en Chine, respectivement.

En Afrique, il manque des données de qualité élevée issues d'études basées sur la population, mais une étude de cohorte basée sur des centres de référence tertiaires publiée en 2015 a montré que l'âge de début de la CHC est faible en Afrique subsaharienne. Une étude portant sur 1 552 patients atteints de CHC provenant de 14 centres dans sept pays africains a montré un âge médian au diagnostic de CHC de 45 ans.

1.3 Le sexe : [48]

Le CHC affecte plus souvent les hommes que les femmes, avec un rapport de 2 à 4 hommes pour une femme. En France, en 2018, l'incidence du CHC était de 12,5 pour 100 000 hommes et de 2,5 pour 100 000 femmes.

2. Facteurs étiologiques :

2.1.VHB :

Les infections par le VHB peuvent évoluer en CHC en présence ou en l'absence de cirrhose en raison de la mutation génétique induite par le VHB [49, 50].

L'infection par le VHB dans le foie est la cause de la lésion hépatocytaire et de la nécro-inflammation chronique qui entraînent une prolifération hépatocytaire, une fibrose et une cirrhose [52,53,54]. La régénération incessante

dans la cirrhose persuade la multiplication hépatocytaire, le renouvellement et l'accumulation de mutations dans le génome de l'hôte, ce qui entraîne des changements génétiques, des réarrangements chromosomiques, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs et l'activation des oncogènes [51,54]. Néanmoins, en l'absence de cirrhose, le VHB peut également induire un CHC [55]. Cependant, Il peut également se comporter comme un facteur mutagène en entraînant un réarrangement chromosomique secondaire et une augmentation de la mutabilité génomique en intégrant son ADN dans les cellules de l'hôte [56-63].

2.2 VHC :

Contrairement au VHB qui peut s'intégrer dans le génome de l'hôte et entraîner une activité carcinogène directe, le VHC est connu pour être un virus à ARN avec une incorporation limitée de son information génétique dans le génome de l'hôte [64,65]. Par conséquent, le potentiel carcinogène du VHC est lié à des mécanismes indirects. [66]

Bien que l'élimination du VHC puisse jouer un rôle dans la prévention de la progression de la CHC, d'autres facteurs tels que la surcharge en fer, le stress oxydatif, le stress du réticulum endoplasmique, la stéatose dans les hépatocytes et l'inflammation jouent également un rôle majeur dans la progression de la CHC [67].

Néanmoins, le VHC peut également progresser directement vers le CHC en modifiant diverses voies de régulation de l'hôte nécessaires à la transition épithéliale-mésenchymateuse, à l'angiogenèse, à l'apoptose, à la prolifération et à la réparation de l'ADN. Des études récentes ont identifié des cibles directes des protéines du VHC telles que la protéine de rétinoblastome (Rb) qui est responsable de la restriction de la prolifération cellulaire principalement en supprimant l'activation d'E2F, un facteur de transcription nécessaire dans le cycle viral. [3,68,69,70,71,72]

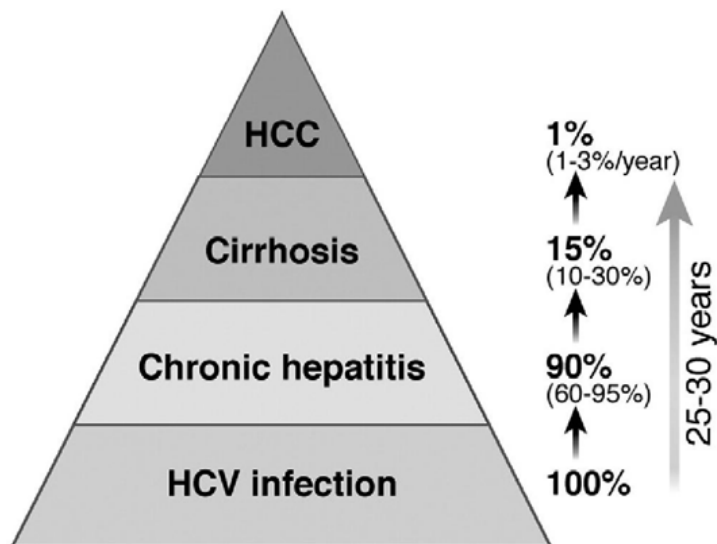


Figure 9: Proportion de malades avec CHC en rapport avec une hépatite virale.[113]

2.3 Alcool :

La consommation d'alcool augmente le risque non seulement de cancer du foie, mais aussi de cancer de l'oropharynx, du côlon, du sein et de l'estomac. Le risque de développer un cancer est proportionnel à la quantité d'alcool consommée. Le risque de cancer du foie augmente de 46% pour une consommation de 50 g d'éthanol par jour et de 66% pour 100 g par jour par rapport aux non-buveurs.[77]

La maladie du foie liée à l'alcool (ALD) représente environ 30% des cas de CHC, y compris les cas de CHC où d'autres facteurs de risque, tels que l'obésité, le diabète, les infections hépatiques peuvent coexister avec l'ALD [78,79]. Le premier signe de lésion hépatique due à l'abus d'alcool est la stéatose ou le foie gras associé à l'alcool (AFL), qui est généralement asymptomatique. Bien que plus de 90% des grands buveurs développent un AFL, il s'agit d'une condition réversible et seulement environ 30% d'entre eux évoluent vers une ALD sévère. [80-84]

2.4 Stéatose hépatique non alcoolique :

La maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD) fait référence à un spectre de conditions hépatiques allant de la stéatose à sa manifestation plus agressive, la stéato-hépatite non alcoolique (NASH).

C'est le trouble du foie le plus courant avec une prévalence mondiale de 25 % [85]. Vingt pour cent des patients atteints de NAFLD précoce ou de stéatose évoluent vers la cirrhose de NASH, dont 2,6 % connaissent une progression ultérieure vers la CHC [86]. Bien que ce nombre soit inférieur à celui d'autres étiologies, le fait que les cas de NAFLD devraient augmenter de 21 % et que la CHC liée à la NASH devrait augmenter de 137 % aux États-Unis entre 2015 et 2030 est préoccupant. [87]

L'obésité et le diabète sont deux facteurs de risque majeurs pour la NAFLD, et l'augmentation des cas de NAFLD au cours de la dernière décennie correspond à une augmentation de l'incidence mondiale de l'obésité et du diabète [88]. Comme son nom l'indique, la pathologie de la NAFLD est similaire à celle de la maladie hépatique liée à l'alcool, sauf que l'étiologie ne peut être attribuée à une consommation d'alcool chronique.

L'hypothèse à deux temps pour la progression de la NAFLD vers la NASH et la cirrhose repose sur la stéatose (premier temps), qui sensibilise les hépatocytes à l'inflammation (deuxième temps), conduisant finalement à la fibrose et à la cirrhose. [89,90]

2.5 Aflatoxine :

Les aflatoxines sont des métabolites secondaires naturellement présents dans les champignons *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus* [73]. On sait qu'elles sont des contaminants alimentaires et des hépatocarcinogènes humains bien connus qui sont des agents principaux dans le processus pathologique de la CHC [74]. Les aflatoxines peuvent être présentes dans un large éventail d'aliments, notamment les arachides, la viande, le lait, les graines oléagineuses, le maïs et les fruits secs.

Il existe de nombreux facteurs qui influencent le développement d'*Aspergillus* et la quantité de contamination par les aflatoxines dans les aliments. L'un des facteurs qui augmente la susceptibilité des plantes à *Aspergillus*, entraînant une contamination par les aflatoxines, est le stress hydrique. Une fois consommée, l'AFB1 est métabolisée en un composé de transition fonctionnel, l'AFB1-exo-8,9-époxyde, qui peut se fixer à l'ADN [75]. L'AFB1 génère une mutation de la sérine 249 dans le suppresseur de tumeurs p53 qui a été diagnostiquée dans 30 à 60% des échantillons de CHC prélevés chez des personnes de la région prévalente en aflatoxines, la plupart d'entre elles souffrant de la maladie de l'hépatite B. [76]

2.6 Facteurs génétiques :

Dans la plupart des cas, le CHC est un résultat secondaire de la condition génétique sous-jacente à l'âge adulte. Ces changements génétiques sont également prédisposants et, généralement, l'interaction avec un facteur de risque secondaire est essentielle au développement du CHC. [9]

L'alpha-1-antitrypsine (A1AT) appartient à la super famille de protéines SERPIN (inhibiteur de sérine protéinase). Les membres de cette famille sont caractérisés par trois feuillets bêta (A, B et C) et une boucle réactive mobile qui inhibe la protéinase cible. Le rôle principal de l'A1AT est d'inhiber l'élastase neutrophile (NE), une protéase majeure qui clive un certain nombre de substrats du tissu conjonctif. [91,92]

La déficience en A1AT est caractérisée par des taux bas d'A1AT sérique et affecte de 1 sur 1800 à 1 sur 2000 naissances vivantes. C'est la cause génétique la plus courante de maladie du foie chez les enfants et augmente le risque de cirrhose et de CHC [93]. Les troubles pulmonaires associés à l'A1AT surviennent en raison d'une diminution de l'A1AT circulant et sont attribués à un mécanisme de perte de fonction, tandis que les anomalies hépatiques surviennent par un mécanisme de gain de fonction toxique. [94,95,96]

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie hépatique chronique dans laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules du foie chez les personnes génétiquement prédisposées. C'est une maladie polygénique et multifactorielle qui ne suit pas un schéma d'hérédité typique. L'HAI est liée à une mutation dans un gène du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II humaine - DR bêta 1 (DRB1), qui est impliqué dans la présentation d'antigènes aux lymphocytes T CD4+. De plus, des mutations dans les gènes récepteurs de mort de surface Fas (FAS), TNFA et protéine associée aux lymphocytes T cytotoxiques 4 (CTLA4) sont également liées à l'HAI [97]. Il existe deux principaux types d'HAI en fonction des auto-antigènes qui sont les médiateurs de cette maladie. Le type 1 d'HAI est observé chez les enfants et les adultes et se caractérise par la présence d'anticorps antimuscle lisse et antinucléaires. Le type

2 d'HAI est principalement observé chez les enfants et se caractérise par la présence d'anticorps anti-cytosol hépatique de type 1 et/ou anti-microsome hépatique/rénal de type 1 (anti-LKM1) [98]. La production d'auto-anticorps peut être expliquée par un phénomène appelé "mimétisme moléculaire". Par exemple, l'anti-LKM1 reconnaît l'auto-antigène cytochrome P450IID6, qui est moléculairement similaire aux antigènes du VHC [99,100]. La prévalence de l'HAI est de 11 à 25/100 000 par an, avec plus de femmes que d'hommes touchés. Une méta-analyse de 11 études indique que le pourcentage de cirrhose chez les patients atteints d'HAI varie de 12 % à 83 % et que 5 à 6 % des patients atteints d'HAI développent un CHC [101].

L'hémochromatose est un trouble de surcharge en fer caractérisé par une absorption accrue de fer provenant de l'alimentation et une accumulation de fer dans des organes tels que le foie, le cœur, le pancréas et les articulations. Il existe deux types d'hémochromatose : héréditaire (HH) ou primaire (qui est ensuite classé en types 1, 2, 3 et 4) et non héréditaire ou secondaire.

Le type 1 d'hémochromatose héréditaire est le plus courant (90 %) et résulte de mutations dans le gène du régulateur de fer hémostatique (HFE) [102]. HFE code pour une protéine de surface cellulaire ayant un rôle dans le maintien de l'homéostasie du fer en régulant indirectement la fonction de deux protéines : ferroportine et transferrine. La ferroportine est un exportateur de fer principalement trouvé dans l'épithélium intestinal où elle transporte le fer alimentaire absorbé hors de la cellule et dans le flux sanguin, augmentant la concentration de fer dans le plasma. L'hepcidine est une protéine qui diminue la livraison de fer au plasma en se liant et en détruisant la ferroportine. Dans l'HH,

HFE est muté, ce qui entraîne des niveaux bas d'hépcidine, une expression élevée de ferroportine, une augmentation de l'absorption de fer et une surcharge en fer systémique [103]. La transferrine est le ligand lié au fer du récepteur de la transferrine 1 impliqué dans l'absorption cellulaire du fer. HFE se lie également au récepteur de la transferrine 1 bloquant son interaction avec la transferrine, empêchant l'absorption du fer par les cellules [104,105]. Une augmentation des niveaux de fer circulants et de l'absorption cellulaire de fer conduit à sa déposition dans divers organes, y compris le foie. La surcharge en fer peut favoriser la croissance tumorale en augmentant la prolifération cellulaire, causant des dommages à l'ADN.

L'incidence de la cirrhose chez les patients HH est de 10 à 25 % et l'incidence de l'CHC chez les patients HH est de 8 à 10 %. L'augmentation du risque de développement de l'CHC a été rapportée être 20 fois supérieure à celle des individus sains. [106,107]

3. Stratégie diagnostique :

3.1 signes cliniques :

Le CHC apparaît et se développe généralement de manière silencieuse, rendant sa découverte difficile avant le stade avancé de la maladie. Les diverses présentations cliniques sont généralement liées à l'étendue de la réserve hépatique au moment du diagnostic.

Les patients cirrhotiques ont tendance à avoir moins de tolérance à l'infiltration maligne dans le foie et présentent fréquemment des signes et des symptômes non spécifiques de décompensation hépatique tels que la jaunisse,

l'encéphalopathie hépatique et l'anasarque. L'ascite, les hémorragies variqueuses ou d'autres manifestations compatibles avec une hypertension portale peuvent indiquer une invasion maligne du CHC dans les structures portales.

Les patients non cirrhotiques atteints de CHC présentent généralement un tableau différent, comme c'est souvent le cas en Afrique subsaharienne et dans d'autres zones à forte incidence. Leurs tumeurs ont souvent la possibilité de croître avec beaucoup moins de restriction. Les symptômes sont souvent liés à une malignité de longue date et à la croissance tumorale, notamment le malaise, l'anorexie, la cachexie, les douleurs abdominales du quadrant supérieur droit et la distension. L'examen physique peut révéler une masse abdominale ou une hépatomégalie avec des bords durs et irréguliers pouvant présenter un bruit vasculaire. Une jaunisse obstructive indolore peut indiquer un envahissement tumoral des structures biliaires extra-hépatiques adjacentes.

Une complication rare et catastrophique de la CHC est la rupture tumorale, qui survient lorsqu'une grosse tumeur vasculaire à la périphérie du foie dépasse son alimentation sanguine. Ces patients présentent une douleur abdominale sévère soudaine, une irritation péritonéale et une hypotension. [127,128,129,130]

Les manifestations extra-hépatiques du CHC sont bien décrites et peuvent être liées soit à des métastases à distance, soit à des phénomènes paranéoplasiques. Le CHC avancé peut métastaser vers n'importe quel système d'organes par voies hématogène ou lymphatique, et se propage le plus souvent vers l'os, le poumon et les viscères abdominaux. La douleur osseuse ou d'autres complications liées à la métastase peuvent être le premier signe de présentation du CHC.

Les manifestations paranéoplasiques surviennent rarement dans le CHC et comprennent l'hypoglycémie, l'hypocalcémie, la polyglobulie.

La diarrhée aqueuse a été montrée comme étant significativement plus fréquente avec la cirrhose et le CHC qu'avec la cirrhose seule et peut être un symptôme de présentation initial.

Diverses manifestations cutanées sont bien décrites dans le CHC, notamment le signe de Leser-Trelat, la dermatomyosite, le pemphigus foliacé et le pityriasis rotunda, mais ne sont pas nécessairement spécifiques de la maladie. [131,132]

La porphyrie cutanée tarda (PCT) est fréquemment associée à l'hépatite C chronique. Plusieurs études ont lié sa présentation à un risque accru de développer un CHC.

La surveillance de routine des patients à haut risque a rendu la découverte du CHC asymptomatique plus courante. Ces individus dont les tumeurs sont identifiées avant le développement d'une décompensation hépatique ou d'autres complications décrites ci-dessus sont plus susceptibles d'être de meilleurs candidats pour des interventions agressives prouvées pour prolonger la survie. [133,134,135]

3.2 marqueurs tumoraux :

L'alpha-foeto-protéine (AFP) :

C'est une glycoprotéine sérique qui a été identifiée pour la première fois comme marqueur du CHC en 1957 et qui a depuis été décrite comme détectant le CHC préclinique.

Le sac vitellin fœtal et le foie fœtal produisent des niveaux élevés d'AFP, qui diminuent à moins de 10 ng/dl dans les 300 jours suivant la naissance. Des élévations sériques par la suite suggèrent une pathologie sous-jacente qui peut être maligne.

Tout tumeur provenant d'organes dérivés du même revêtement endodermique que le diverticule hépatique peut être associé à des élévations des taux sériques d'AFP, y compris les cancers de l'estomac, du pancréas et de l'arbre biliaire. La grossesse et les tumeurs germinales non séminomateuses doivent également être prises en compte.

Sa concentration est étroitement liée à la taille de la tumeur puisqu'on ne retrouve pas une élévation du taux d'AFP dans 80% des petits CHC.

Sa sensibilité est de 50% pour des CHC de taille > 3 cm mais chute à 25 % pour ceux de taille < 3 cm. Sa spécificité est faible car on observe son augmentation en cas d'hépatite chronique et de cirrhose, mais les valeurs sont < 400 ng/ml. Cependant, une concentration d'AFP > 400 ng/ml est fortement évocatrice d'un CHC.[136]

Son manque de sensibilité (39-64 %), de spécificité (75-91 %) rend son utilisation pour le dépistage précoce limité par rapport à sa valeur importante pour le diagnostic.

- **La décarboxyprothrombine (DCP) :**

Egalement appelée PIVKA II (protéine induite par l'absence de vitamine K), est un marqueur tumoral largement utilisé au Japon qui a été décrit pour la première fois comme une forme anormale de prothrombine hautement spécifique pour le CHC. [10]

Chez les patients occidentaux, la spécificité a été décrite comme élevée à 95 % dans une étude ; cependant, d'autres études ont montré une faible sensibilité pour les tumeurs de moins de 3 cm, ce qui limite son utilisation clinique.

Comme l'AFP, sa concentration dépend du volume tumoral, ce qui réduit son intérêt dans le dépistage. Son augmentation est indépendante de celle de l'AFP, donc leur association apporte un gain de sensibilité pour le dépistage du CHC.

- **L'Alpha-L-fucosidase (AFU)**

AFU est une enzyme lysosomiale dont la concentration est augmentée au cours du CHC. Une étude avec des résultats prometteurs (sensibilité : 82%, spécificité : 100%), a souligné son importance dans le cadre du dépistage précoce du CHC chez les cirrhotiques mais cela reste à être confirmé [137].

- **Autres :**

On souligne une augmentation de la concentration de l'alpha-1-antitrypsine, ferritine, et des protéines porteuses de la vitamine B12 au cours du CHC [137].

3.3 Imagerie :

▪ Echographie :

Elle a un double rôle dans l'algorithme de diagnostic du CHC. En plus d'être une modalité de dépistage primaire chez les patients à risque, l'échographie de contraste offre la possibilité d'un diagnostic définitif [138]. Bien que l'aspect le plus courant des petits CHC (<3 cm) en échographie soit une masse hypoéchogène bien définie, il existe une grande variabilité dans l'apparence du CHC, et toute masse ou nodule détecté dans le foie cirrhotique doit être considéré avec méfiance [138]. Une revue systématique évaluant la précision de l'échographie pour détecter le CHC a démontré une sensibilité de 60% et une spécificité de 97%. [139]

L'imagerie Doppler en couleur révèle les flux pulsatoires artériels tels qu'un flux en forme de panier et un flux en forme de « tache » pour la différenciation tumorale hépatique [140]. Cependant, elles ont certaines limites, notamment une faible sensibilité pour détecter les micro-flux dans les nodules.

L'échographie de contraste avec microbulles fournit une imagerie des micro-flux des nodules et montre des caractéristiques vasculaires détaillées du CHC[141]. Le CHC présente généralement une forte amélioration intratumorale en phase artérielle (PA), suivie d'un lavage rapide avec une apparence isoéchogène ou hypoéchogène en phase veineuse porte (PVP) ou en phases retardées (PR). Le Sonazoid, qui est un nouvel agent de contraste échographique de deuxième génération, fournit des caractéristiques de perfusion détaillées de la tumeur pendant la phase vasculaire, ainsi qu'une imagerie de Kupffer dans la phase post-vasculaire [142]. Des études récentes ont démontré que l'échographie de contraste a des sensibilités, spécificités et valeurs prédictives positives de plus de 90% pour le diagnostic du CHC. [141,142]

Plus récemment, l'élastographie échographique a été introduite et est une nouvelle technique pour évaluer la propriété élastique (stiffness) du tissu et a montré des promesses dans la discrimination des lésions malignes des lésions bénignes et dans l'amélioration de la visibilité des nodules malins. [143]

▪ **La tomodensitométrie :**

C'est la modalité d'imagerie la plus couramment utilisée pour diagnostiquer le carcinome hépatocellulaire en raison de sa disponibilité généralisée et de son temps d'examen court. La technologie MDCT (scanner à rangées de détecteurs multiples) a considérablement amélioré les performances de la tomodensitométrie dans l'imagerie du foie. Comme la fenêtre temporelle idéale d'imagerie pour détecter le carcinome hépatocellulaire à l'aide d'un agent de contraste extracellulaire est très courte (10 s), l'imagerie dynamique du foie nécessite une résolution temporelle et spatiale élevée [144]. Le MDCT offre une amélioration substantielle de la résolution temporelle et également de la résolution spatiale [145,146].

L'aspect typique de CHC à la TDM est celui d'un nodule classiquement iso ou hypodense en contraste spontané. Il se rehausse au temps artériel, de façon relativement homogène pour les nodules de moins de 3 cm, de façon souvent hétérogène pour les tumeurs plus volumineuses. Au temps portal et/ ou tardif, le lavage de la lésion ou « washout » (aspect hypodense) est caractéristique du CHC, mais il est inconstant (Figure 10).

Une revue systématique a estimé que la sensibilité était de 68 % et la spécificité de 93 % par rapport à l'examen pathologique [147]. Cependant, malgré des avancées technologiques substantielles, la TDM reste relativement insensible pour la détection des CHC subcentimétriques (33-45 %) [148]. Un certain nombre de lésions bénignes, y compris des hémangiomes, une fibrose focale confluyente, une peliose, des nodules régénératifs bénins et une différence d'atténuation hépatique transitoire peuvent simuler de petites lésions de CHC sur la TDM, et la valeur prédictive positive des résultats de la TDM varie de 59 à 88 %. [149]

Le développement le plus récent dans les applications de TDM pour l'imagerie hépatique est l'imagerie de perfusion volumétrique. La TDM de perfusion fournit des données quantitatives sur les paramètres de perfusion, peut différencier différents tissus tumoraux en fonction de leur comportement de perfusion et peut donc améliorer la capacité de surveiller la thérapie et de classer les tumeurs. Les CHC ont été rapportés pour montrer des valeurs de perfusion élevées (flux sanguin élevé, volume sanguin et perméabilité élevés et temps de transit moyen faible) par rapport au tissu normal. De plus, la TDM de perfusion révèle que le CHC a une diminution du flux sanguin, du volume sanguin et de la perméabilité après un traitement anti-angiogénique ou une chimioembolisation, mais le problème actuel est la dose de radiation élevée. [150,151]



Figure 10: *aspect typique du carcinome hépatocellulaire en TDM. .[114]*

a Scanner avec injection de produit de contraste iodé au temps artériel. Aspect typique d'un carcinome hépatocellulaire : hypervascularisation artérielle
b Scanner avec injection de produit de contraste iodé au temps portal. Lavage du produit de contraste dès le temps portal. [109]

▪ **-IRM :**

Le CHC présente généralement un aspect typique de nodule hypointense en T1, hyperintense en T2, avec une augmentation de contraste au temps artériel et/ou tardif suite à une injection de produit de contraste. Toutefois, cet aspect caractéristique n'est observé que dans 70% des cas et seulement dans 62% des cas pour les nodules mesurant entre 1 et 2 cm. Pour les lésions de petite taille, une isointensité en T1 et T2 est souvent décrite. [152]

Des études ont montré que le signal en IRM est corrélé à la différenciation tumorale : un aspect hyperintense en T1 est en faveur de tumeurs bien différenciées, tandis qu'un aspect hypointense en T1 et hyperintense en T2 est corrélé à des lésions moyennement ou peu différenciées.

Les éléments d'orientation à rechercher :

- La pseudo capsule : évocatrice de CHC, elle est présente dans 75% de CHC de >2cm, elle est visible et rehaussée au temps tardif après gadolinium ou en T2.
- les septas intratumoraux : responsables de l'aspect en mosaïque, rehaussés au temps tardif après gadolinium, ou en pondération T2.
- Les nodules satellites : retrouvés dans 5 % des cas de CHC>3cm.

Donc l'association d'une masse hépatique évoquant un CHC à l'échographie, à la TDM ou à l'IRM et d'un taux élevé d'AFP en présence d'une cirrhose ou d'antécédents d'hépatite virale suffisent au diagnostic.

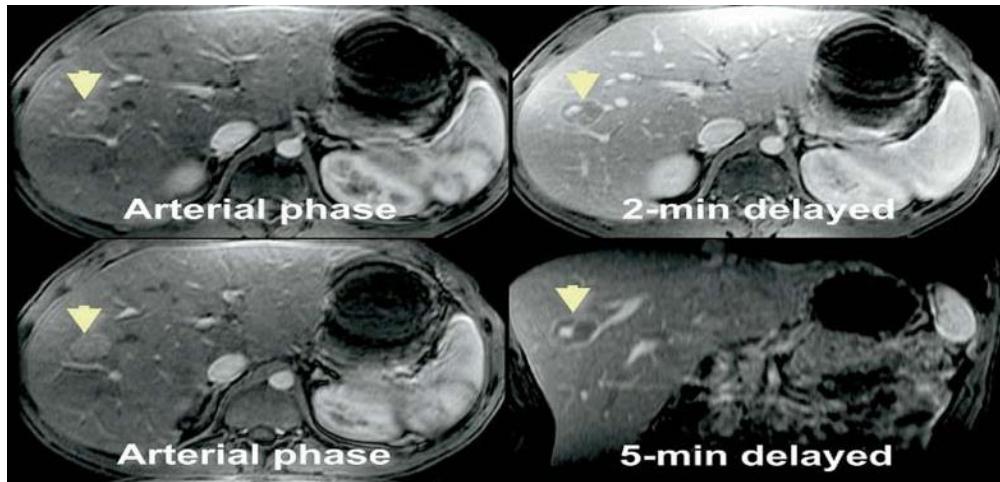


Figure 11 : Aspect typique de CHC à l'IRM

3.4 Histologie (Ponction biopsie du foie ou PBF) :

L'évaluation diagnostique des lésions hépatiques avec une biopsie du foie est pratiquée depuis plus d'un demi-siècle. Lorsqu'elle est réalisée dans des centres spécialisés, la biopsie du foie offre un moyen sûr et efficace de confirmer les lésions suspectes de CHC. Des échantillons cytologiques et histologiques peuvent être obtenus par aspiration fine à l'aiguille percutanée (FNA) et par biopsie à l'aiguille, respectivement, sous guidage échographique ou tomodensitométrie. [10]

La précision diagnostique de la biopsie du foie est supérieure lorsque les techniques FNA et biopsie à l'aiguille sont utilisées simultanément plutôt que lorsqu'une seule est utilisée. La sensibilité et la spécificité sont supérieures à tout autre test diagnostique, à 96% et 95%, respectivement. Des procédures de biopsie chirurgicale ouverte peuvent parfois être réalisées lorsque des lésions de CHC suspectées ne peuvent pas être localisées avec précision par des méthodes radiographiques. [10]

Les caractéristiques microscopiques de la CHC comprennent un rapport nucléaire-cytoplasmique élevé, une architecture trabéculaire, des noyaux nus atypiques et un enrobage endothélial périphérique. L'aspect histologique varie des hépatocytes d'apparence presque normale dans les tumeurs bien différenciées aux cellules géantes multinucléées largement anaplasiques caractéristiques des CHC peu différenciées. La découverte histologique la plus reconnaissable de pré-malignité est la dysplasie.

La biopsie du foie n'a pas besoin d'être effectuée dans des circonstances où le diagnostic de CHC est certain après évaluation clinique, de laboratoire et radiographique. La confirmation de la CHC par biopsie du foie joue un rôle plus important dans divers autres scénarios émergents. L'un de ces scénarios est avant une transplantation hépatique orthotopique ou une résection hépatique.

Les programmes de surveillance de routine identifient plus fréquemment des tumeurs chez des patients asymptomatiques plus jeunes, avec des lésions plus petites et une meilleure réserve hépatique. Beaucoup de ces patients sont éligibles à des interventions chirurgicales qui peuvent améliorer considérablement la survie. [10]

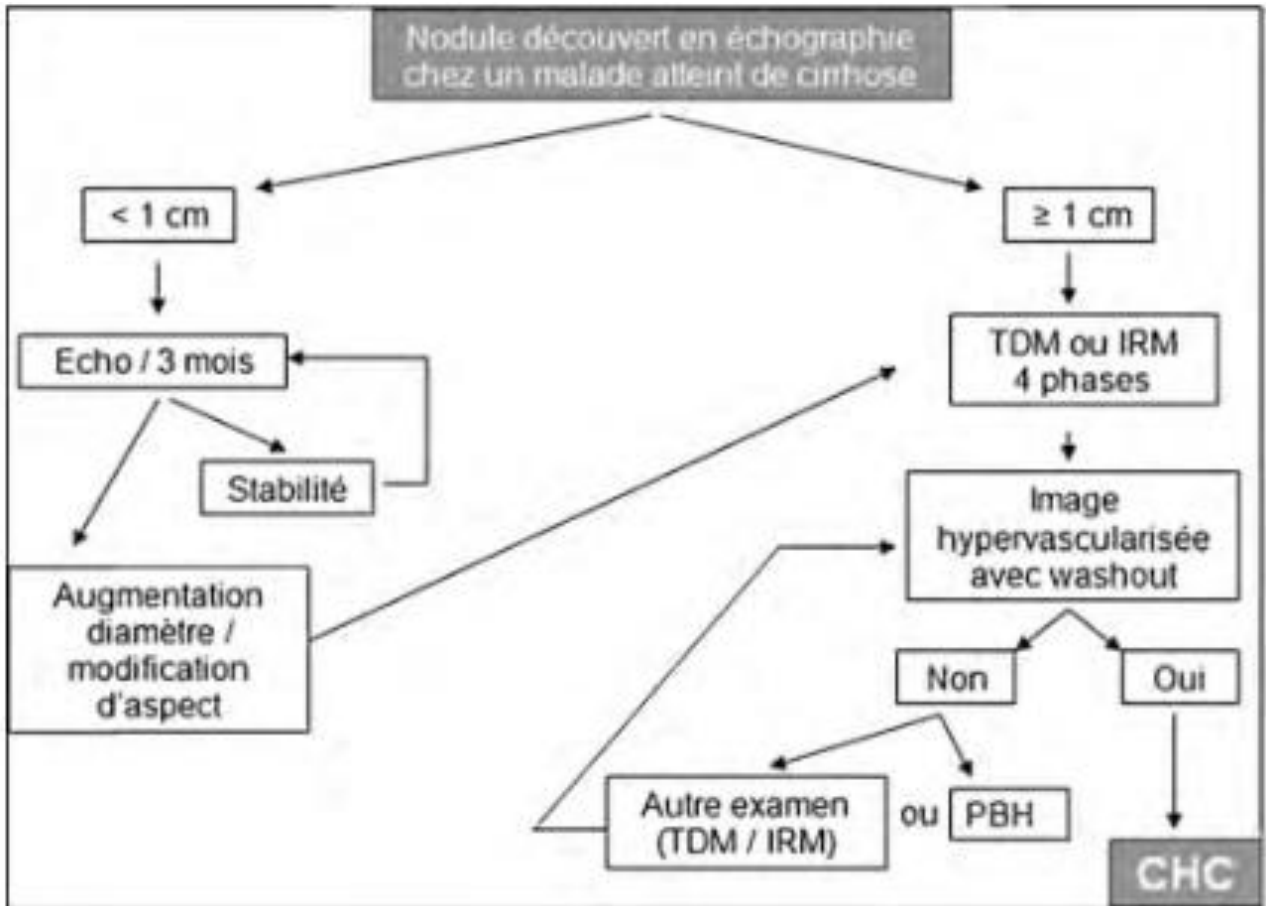


Figure 12 : stratégie diagnostique du CHC [115]

4. Classifications pronostiques :

4.1 La classification d'Okuda : [11]

Le système de score pronostique proposé par Okuda et ses collègues inclut la taille de la tumeur et la gravité de la cirrhose, mesurée par la quantité d'ascite, les taux d'albumine sérique et de bilirubine. La survie des patients non traités avec les stades I, II et III d'Okuda était respectivement de 8,3, 2,0 et 0,7 mois. Le système d'Okuda ne prend pas en compte les caractéristiques pathologiques, telles que l'invasion vasculaire ou la présence ou l'absence de métastases nodales, et les patients classés selon ce système avaient surtout un CHC non résécable, limitant ainsi son utilisation en tant que système de score clinique. Ainsi ont défini 3 stades d'OKUDA

Stade I : score 0 = survie à 11,5 mois

Stade II : score 1 ou 2 = survie à 3 mois

Stade III : score 3 ou 4 = survie à 0,9 mois

Tableau V :: Classification d'Okuda [136]

Variable	0 point	1 point
Taille de la tumeur	< 50 % du volume du foie	≥ 50 % du volume du foie
Ascite	Absente	Présente
Albuminémie	> 30 g/L	< 30g/L
Bilirubinémie	< 50 mmol/L	> 50 mmol/L

4.2 La classification de TNM :

Le système de classification TNM de l'AJCC pour le CHC, révisé en 2010, identifie les facteurs pronostiques les plus importants : le nombre de tumeurs et la présence et l'étendue de l'invasion vasculaire dans la tumeur [11]. Notamment, le système de classification TNM de l'AJCC n'utilise ni la présence de la cirrhose du foie ni ne prend en compte la classification histologique pour attribuer le stade final de la tumeur, mais adopte plutôt le score de fibrose du foie sous-jacent en tant que facteur pronostique cliniquement significatif. Les taux de survie à 5 ans pour les stades TNM I, II et III sont respectivement de 55%, 37% et 16%. La valeur pronostique du système de classification TNM de l'AJCC a été validée prospectivement chez les patients subissant une résection chirurgicale ou une transplantation hépatique pour CHC. Cependant, les patients atteints de CHC non résécable ne peuvent pas être classés de manière précise par ce système, limitant ainsi l'utilisation de la classification TNM de l'AJCC dans cette population de patients. [11]

4.3 La classification de Child-Pugh :

La cirrhose se caractérise par une cicatrisation progressive du tissu hépatique, qui peut finalement conduire à une insuffisance hépatique complète. Pour évaluer l'état du patient atteint de cirrhose, les médecins utilisent une évaluation standardisée appelée score de Child-Pugh.

C'est un système de notation en cinq points basé sur cinq critères différents : la présence ou non d'une encéphalopathie, l'existence d'une ascite, la bilirubinémie, le taux de prothrombine et l'albuminémie. Ces critères sont utilisés pour évaluer la gravité de la maladie, ainsi que le pronostic du patient. La présence d'une encéphalopathie est un signe de complications graves de la maladie, ce qui

peut indiquer une insuffisance hépatique aiguë et nécessiter une intervention médicale immédiate. L'ascite peut être un signe de lésions hépatiques importantes et d'une pression accrue dans les vaisseaux sanguins du foie.

Le score de Child-Pugh est un outil clinique utile pour évaluer la gravité de la cirrhose chez un patient donné. Il peut aider les médecins à déterminer le traitement le plus approprié et à prédire le pronostic du patient. Les scores plus élevés sont associés à des taux de survie plus faibles, tandis que les scores plus faibles sont associés à des taux de survie plus élevés. En général, les patients ayant un score de Child-Pugh élevé ont besoin de soins intensifs et peuvent être candidats à une transplantation hépatique, tandis que les patients ayant un score plus faible peuvent être traités avec des médicaments et des interventions moins invasives. [154]

Tableau VI :: Classification de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine (µmol/l)	<35	35-50	>50
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
TP	>50%	40-50%	<40%
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1 ou 2)	Sévère (stade 3 ou 4)
Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du nombre total des points			
Child A : score à 5-6 points			
Child B : score à 7-9 points			
Child C : score à 10-15 points			

4.4 Classification BCLC :

Le système de classification BCLC identifie les stades cliniques en fonction de l'étendue de la tumeur primitive, de l'invasion vasculaire et de la propagation extra-hépatique de la tumeur, de l'état de santé général des patients et de la fonction hépatique initiale (stade Child-Pugh). Ce système est davantage basé sur la pratique clinique et permet l'application d'une stratégie de traitement appropriée à chaque stade BCLC. [11]

Marrero et ses collègues (2005) ont comparé les différents systèmes de classification) et ont conclu que le système BCLC offrait la meilleure stratification pronostique pour une cohorte de 244 patients atteints de cirrhose et de CHC. [11]

Tableau VII : Classification pronostic BCLC :

Stade		OMS	Tumeur	Okuda	Fonction hépatique
Précoce	A1	0	Unique, <5cm	I	HTP(-), bili N
	A2	0	Unique, <5cm	I	HTP(+), bili N
	A3	0	Unique, <5cm	I	HTP(+), bili>N
	A4	0	3 lésions, <3cm	I-II	HTP(+), Child A-B
Intermédiaire	B	0	Multinodulaire	I-II	Child A-B
Evolué	C	1-2	Invasion vx, métas	I-II	Child A-B
Terminal	D	3-4	Indifférente	III	Child C

Stade A et B tous les critères doivent être remplis
Stade C et D un seul critère suffit

5.Traitement :

Le but du traitement est d'augmenter la survie tout en maintenant la meilleure qualité de vie possible. Très fréquemment, la décision de traitement dépend de ce qui peut être fait, plutôt que de ce qui vaut la peine d'être fait. Pour cette raison, il est primordial d'évaluer la force des preuves scientifiques de toute approche de traitement pour sélectionner l'option la plus appropriée pour chaque patient à chaque stade de la tumeur. De plus, l'obtention de la meilleure efficacité thérapeutique nécessite la sélection soigneuse des candidats pour chaque option de traitement et l'application experte de ces traitements.

Étant donné la complexité de la maladie et le grand nombre de traitements potentiellement utiles, les patients diagnostiqués avec un carcinome hépatocellulaire devraient être référés à des équipes multidisciplinaires comprenant des hépatologues, des chirurgiens, des radiologues (y compris des radiologues interventionnels), des pathologistes et des oncologues.

L'indication de traitement devrait être évaluée individuellement et, si les patients ne sont pas des candidats pour une thérapie de première ligne en fonction du stade, la prochaine option la plus appropriée dans le même stade ou le traitement pour une tumeur à un stade plus avancé (migration de stade de traitement) devrait être considérée. [12]

5.1 La transplantation hépatique

Elle consiste en l'ablation complète du foie (donc en la suppression de la tumeur et de la cirrhose) suivie du remplacement hépatique par un greffon provenant d'un donneur cadavérique ou, plus rarement, d'un donneur vivant.

Théoriquement, la TH est la meilleure option de traitement car elle pourrait guérir simultanément la tumeur et la cirrhose sous-jacente. La probabilité de survie du patient après la transplantation demeure le critère essentiel pour indiquer ce traitement pour le carcinome hépatocellulaire. [12]

Les critères de Milan (un seul nodule ≤ 5 cm ou jusqu'à trois nodules ≤ 3 cm) sont la référence pour offrir la meilleure survie après la transplantation hépatique dans le carcinome hépatocellulaire ($>70\%$ de survie à 5 ans avec un taux de récurrence $<10-15\%$). Ces critères restreints sont devenus les critères de sélection acceptés aux États-Unis et en Europe. [12]

Les résultats après une transplantation hépatique peuvent être prédits en fonction de différentes combinaisons de taille et de nombre de tumeurs. Toutes les évaluations de l'expansion de la charge tumorale montrent que le dépassement des critères de Milan est associé à une augmentation de la prévalence de paramètres liés à un risque accru de récurrence (invasion vasculaire microscopique ou satellites) et donc à une altération du résultat à long terme.

. La principale limitation de la transplantation hépatique est la pénurie de donneurs. Cette pénurie impose un temps d'attente avant la transplantation, et pendant ce temps, la tumeur pourrait progresser et empêcher la transplantation, compromettant ainsi l'efficacité du traitement lorsqu'il est considéré selon l'intention de traiter. [12]

Ainsi si le délai moyen d'attente dépasse 12 mois, les patients avec un petit CHC initialement candidats à la TH seront contestés. C'est alors la résection, la chimioembolisation artérielle et les traitements percutanés qui sont suggérés. [12]

Certes la chimioembolisation permet de diminuer la taille de la tumeur et freiner sa progression, mais elle ne peut pas être appliquée chez les patients ayant une décompensation de leur cirrhose.

Si le temps d'attente dépasse les 6 mois, le traitement ablatif percutané est bénéfique mais si le CHC est situé à la périphérie du foie, il existe un risque de dissémination de la tumeur sur le trajet de la ponction.

Seuls les CHC développés sur un foie cirrhotique sont considérés comme candidats pour une éventuelle transplantation puisque les CHC sur foie non cirrhotique présente généralement une maladie extra-hépatique qui interdit la greffe.

Parmi les contre-indications de la TH, on note les métastases extra-hépatiques et l'envahissement vasculaire.

Pour réaliser une TH, deux interventions s'imposent :

- chez le donneur : le prélèvement est réalisé dans les meilleures conditions chirurgicales et de conservation pour que ce greffon reprenne ses fonctions antérieures.
- chez le receveur : 2 étapes : en premier, il faut sectionner les attaches ligamentaires du foie, les vaisseaux sanguins venant au foie (artère hépatique et veine porte), ceux le quittant (veines hépatiques affluentes de la veine cave inférieure) ainsi que la voie biliaire principale puis une implantation hépatique par 4 anastomoses:
 - les veines hépatiques du greffon à la veine cave inférieure du receveur.
 - la veine porte du greffon à la veine porte du receveur.
 - l'artère hépatique du greffon à l'artère hépatique du receveur.
 - la voie biliaire principale du greffon à la voie biliaire principale du receveur.

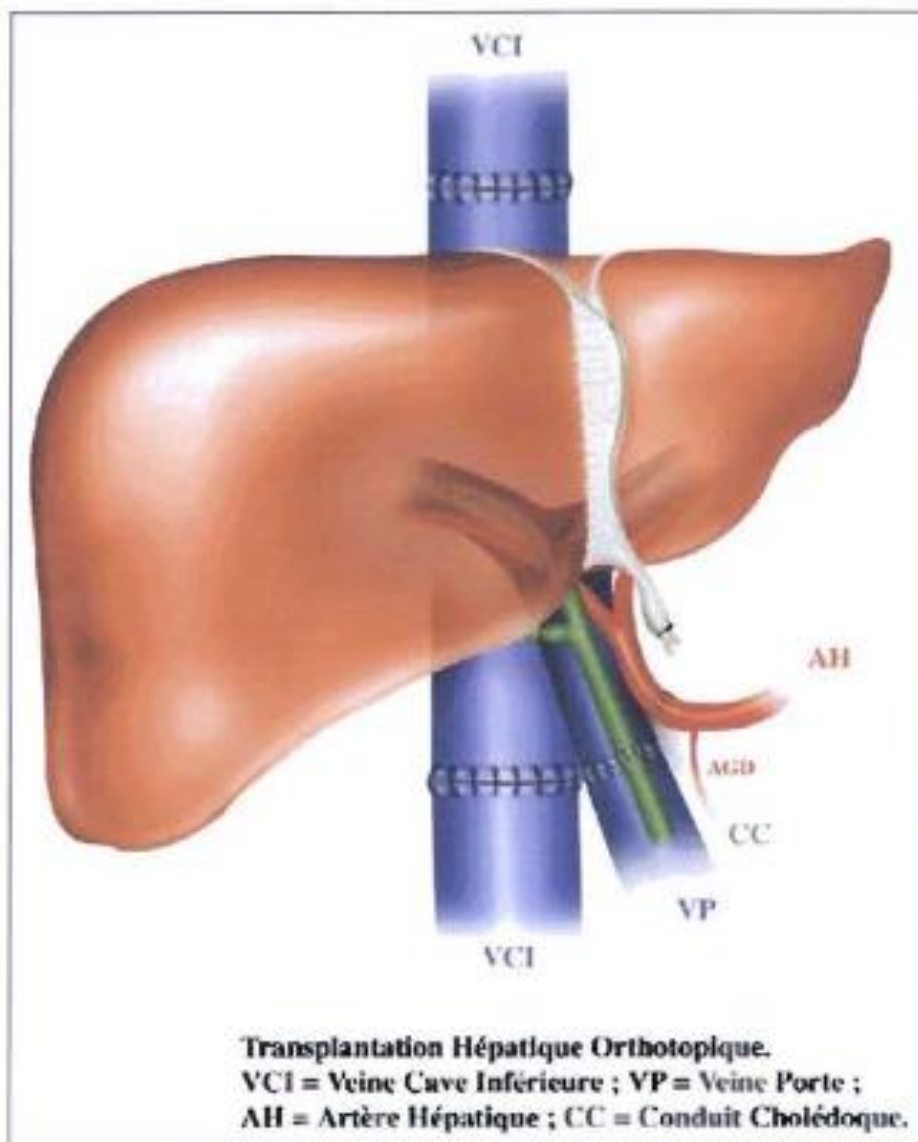


Figure 13: les anastomoses réalisées lors de la transplantation hépatique

5.2 La résection hépatique

La résection hépatique est le traitement de choix pour le carcinome hépatocellulaire chez les patients sans cirrhose, chez qui des résections majeures peuvent être effectuées sans complications mettant la vie en danger. Chez les patients atteints de cirrhose décompensée, la résection hépatique est formellement contre-indiquée et la transplantation hépatique doit être envisagée.

Les patients atteints de cirrhose compensée doivent être soigneusement évalués pour éviter les complications liées au traitement et atteindre une survie à long terme. Les groupes japonais utilisent le taux de rétention de l'indocyanine verte pour identifier les candidats appropriés, tandis que la pression portale et la bilirubine sont les variables utilisées en Europe et aux États-Unis. [12]

L'hypertension portale cliniquement significative (CSPH) est définie comme la présence d'un gradient de pression de la veine hépatique supérieure supérieur à 10 mm Hg. La présence de varices œsophagiennes ou d'ascite confirme la présence de CSPH. Cependant, la splénomégalie associée à un nombre de plaquettes inférieur à 100×10^9 cellules/l n'est pas suffisante pour l'identification de la CSPH. La rigidité hépatique mesurée par élastographie transitoire peut identifier la CSPH et prédire le résultat. Par rapport à l'absence de CSPH, la présence de CSPH augmente le risque de mortalité à 3 et 5 ans et augmente également le risque de décompensation clinique postopératoire. Les patients sans CSPH et une bilirubine normale atteignent une survie de 70% à 5 ans, tandis que la survie est de 50% ou moins lorsque les deux facteurs défavorables sont présents. [12]

La plupart des groupes restreignent l'indication de la résection aux patients atteints d'une tumeur unique, car la multifocalité est associée à un taux de récurrence plus élevé et à une survie altérée. Bien que la multifocalité ne puisse pas être considérée comme une contre-indication, une évaluation minutieuse pour estimer l'espérance de survie (et les risques associés) qui pourrait être offerte par d'autres options, telles que la transplantation, l'ablation ou la chimioembolisation, est obligatoire.

L'invasion vasculaire maligne doit être considérée comme une contre-indication à la résection. Avec l'application de ces critères, la proportion de candidats à la chirurgie est de 5 à 10 %. Malheureusement, la récurrence tumorale, y compris la véritable récurrence due à la dissémination et les nouveaux cancers dans le foie oncogène, complique 70 % des cas à 5 ans.

Il n'existe pas d'option néoadjuvante ou adjuvante acceptée pour réduire le risque de récurrence. L'immunothérapie adjuvante avec des cellules tueuses induites par cytokines autologues a été démontrée pour augmenter la survie sans récurrence et la survie globale après un traitement curatif dans un essai de phase 3 multicentrique, randomisé et ouvert, en attente de validation mais indiquant le potentiel de l'immunothérapie dans le carcinome hépatocellulaire. [12]

Le principe de la RH est de retirer la tumeur avec une zone de parenchyme non tumoral passant à plus d'1 cm de la lésion.

Le parenchyme est subdivisé en huit segments selon la classification de Couinaud. Un consensus international existe quant à la dénomination des différentes résections. On parle de :

- l'hépatectomie droite ou gauche lorsque la résection emporte respectivement les segments V-VIII ou II-IV +/- I. Ces deux masses sont séparées par la scissure principale.
- la lobectomie gauche lorsqu'elle comporte l'ablation des segments II-III
- la lobectomie droite lorsqu'elle correspond à une hépatectomie droite élargie au segment IV.

L'embolisation portale préopératoire, réalisée 15 jours à 1 mois avant intervention, a pour but d'hypertrophier le foie sain. En effet le risque hémorragique est réel en raison de l'hypertension portale et des anomalies de l'hémostase. De plus, les conséquences de l'ischémie hépatique sur le foie restant malade peuvent précipiter l'évolution vers l'insuffisance hépatique aiguë postopératoire.

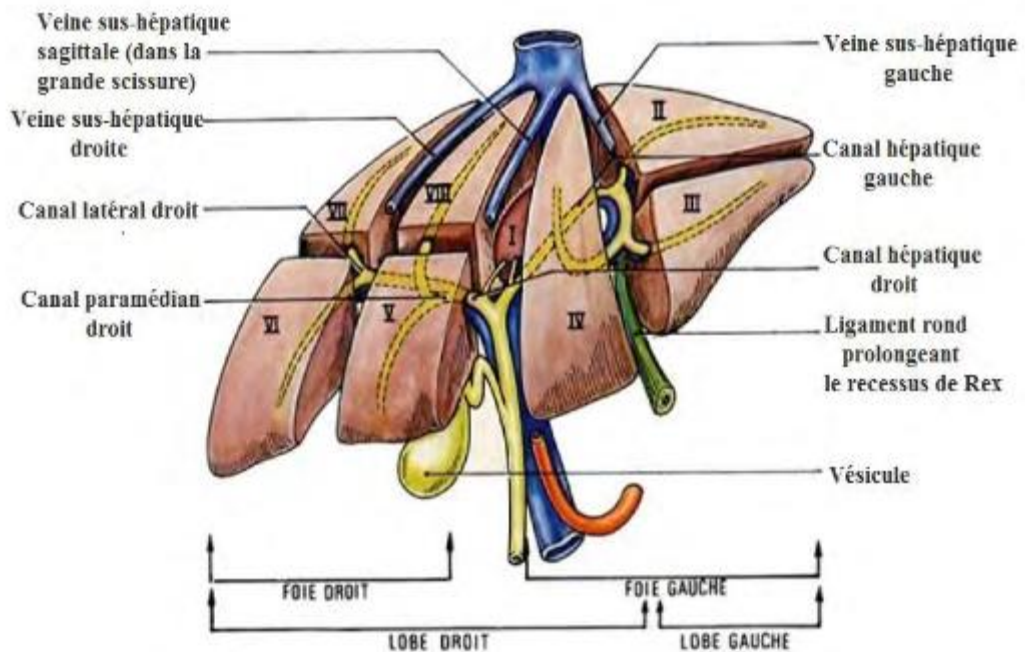


Figure 14: La segmentation hépatique selon la nomenclature de Couinaud

5.3 Ablation tumorale :

L'ablation tumorale est une option de traitement largement acceptée pour les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire à un stade précoce. L'ablation induit la nécrose tumorale par modification de la température (radiofréquence, micro-ondes, laser ou cryoablation) ou injection d'agents chimiques (le plus souvent de l'éthanol).

La radiofréquence est la technique d'ablation de première intention, car elle offre un meilleur contrôle de la maladie et de meilleurs résultats que l'injection percutanée d'éthanol. Cette différence est évidente dans les nodules de plus de 2 cm de diamètre, tandis que dans les lésions plus petites, l'efficacité et les résultats à long terme sont très similaires. [12]

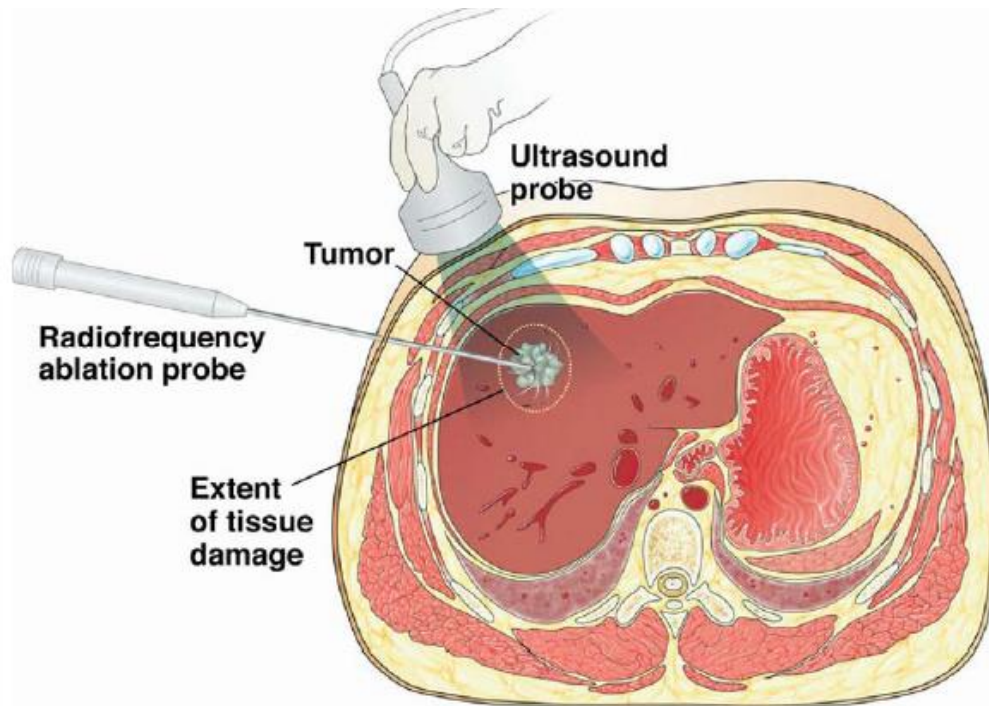


Figure 15 : ablation percutanée du CHC en utilisant la radiofréquence [116]

L'injection percutanée d'éthanol a toujours un rôle dans le traitement du CHC car la radiofréquence ne peut pas être appliquée à proximité de la vésicule biliaire, de l'estomac, du côlon ou d'autres viscères. [12]

Le micro-onde est une technique prometteuse, avec des taux de réponse encourageants dans les tumeurs de 3 à 5 cm de taille et dans les tumeurs adjacentes aux vaisseaux et à la vésicule biliaire. Elle nécessite moins de séances et la survie globale n'est pas inférieure à celle obtenue avec la radiofréquence. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique de stade A de Child-Pugh, la survie après ablation est similaire à la survie après résection chirurgicale, remettant en question la résection comme thérapie de première intention chez les patients atteints d'un petit carcinome hépatocellulaire solitaire.

5.4 Thérapie tumorale :

Les thérapies tumorales transcathéter guidées par imagerie ont pour but d'induire la nécrose tumorale et reposent sur la vascularisation artérielle prédominante du carcinome hépatocellulaire par rapport au parenchyme hépatique environnant. Cette différence de vascularisation permet l'administration intravasculaire sélective de médicaments, de particules emboliques ou de dispositifs radioactifs. [12]

De ces thérapies, la seule option qui a montré un bénéfice en termes de survie est la chimioembolisation transartérielle, qui associe l'injection de chimiothérapie au blocage de l'apport sanguin artériel. Plus de la moitié des patients atteignent une réponse objective avec cette procédure, comme en témoigne une nécrose tumorale importante, et ce taux de réponse objective se traduit par une amélioration de la survie. Le développement de sphères en polyvinyle d'alcool permettant une obstruction calibrée des vaisseaux avec une libération lente de chimiothérapie a permis de standardiser la procédure tout en conservant l'efficacité et en réduisant les effets indésirables liés aux médicaments.

La survie médiane dans les anciennes séries était d'environ 20 mois, mais avec une sélection appropriée des patients et une administration optimale du traitement, la survie médiane actuelle dépasse 30 à 40 mois. Les patients ayant une fonction hépatique compensée avec un carcinome hépatocellulaire multifocal asymptomatique ou de grande taille qui ne peuvent pas être réséqués sont des candidats optimaux pour la chimioembolisation transartérielle. La thrombose de la veine porte, même segmentaire, et les symptômes liés au cancer modérés sont des facteurs prédictifs d'une mauvaise tolérabilité et d'un pronostic altéré, et une thérapie systémique devrait être envisagée pour les patients présentant ces anomalies.

Après le succès initial de la chimioembolisation transartérielle, la vascularisation augmente dans les tumeurs traitées, et ces tumeurs pourraient avoir besoin d'être traitées de nouveau. La décision de quand interrompre la thérapie de chimioembolisation transartérielle est complexe. La chimioembolisation transartérielle ne doit pas être répétée lorsque la nécrose substantielle n'est pas atteinte après deux cycles de traitement ou lorsque le traitement de suivi ne parvient pas à induire une nécrose notable dans les sites qui ont progressé après une réponse tumorale initiale. De plus, la chimioembolisation transartérielle ne doit pas être répétée en cas de progression irréversible : c'est-à-dire, une progression tumorale associée à un profil clinique qui empêche un nouveau traitement. Les définitions de la progression irréversible peuvent inclure une progression majeure, une implication hépatique extensive, une métastase extra-hépatique ou une invasion vasculaire mais aussi une progression intra-hépatique mineure associée à une fonction hépatique et un état de performance altérés. [12]

La combinaison de thérapies ciblées moléculaires avec une activité anti-angiogénique, telles que le sorafénib et le brivanib, plus la chimioembolisation transartérielle, n'a pas donné de bénéfice. Une grande importance a été accordée à l'efficacité potentielle de la radioembolisation transartérielle avec des sphères marquées au ⁹⁰Y. Dans les études de cohorte, la radioembolisation transartérielle a montré des taux de réponse tumorale entre 40 % et 90 %, et la survie était comparable à celle obtenue avec la chimioembolisation transartérielle et le sorafénib. Malheureusement, les essais contrôlés randomisés chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire à un stade avancé n'ont pas démontré de bénéfice en termes de survie avec la radioembolisation transartérielle par rapport au sorafénib, et les essais en cours testent le bénéfice de la radioembolisation

transartérielle combinée au sorafénib. Le retard observé dans la progression tumorale pourrait être utile pour les patients en attente d'une transplantation hépatique. [12]

5.5 Thérapie systémique

Grâce aux progrès récents en biologie moléculaire, il est maintenant possible d'identifier les étapes précises qui mènent au développement du CHC et de déterminer les cibles spécifiques dont l'inhibition peut conduire à la mort cellulaire (apoptose) ou à la diminution de l'apport ou de l'efficacité des stimulants de la croissance tumorale.

En 2008, seul le Sorafénib avait démontré son intérêt avec une survie globale médiane d'un an. Toutefois, depuis 2017, la prise en charge et le pronostic ont évolué grâce à l'arrivée de plusieurs nouveaux traitements systémiques efficaces et des perspectives prometteuses offertes par les immunothérapies, dont les résultats préliminaires sont encourageants.

La capacité à recourir à plusieurs lignes de traitements systémiques annonce le début d'une nouvelle ère, et ses conséquences sont déjà observées sur la survie des patients à un stade avancé, pouvant atteindre plus de 2 ans chez ceux qui ont accès à deux lignes ou plus de traitements systémiques.

Le Sorafénib (Nexavar®)

Le Sorafénib est un inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases, qui entraîne un effet anti-prolifératif, pro-apoptotique et anti-angiogène. D'après une étude internationale multicentrique, le Sorafénib a permis d'augmenter de manière significative la durée de survie des patients, passant d'une moyenne de moins de 8 mois sous placebo à près de 11 mois sous traitement au Sorafénib. Par ailleurs,

la période de survie sans progression de la maladie a également connu une amélioration remarquable, presque doublée, passant de 2,8 mois sous placebo à 5,5 mois sous Sorafénib. [155]

Comme la plupart des ITK, le Sorafénib peut causer des effets secondaires tels que l'asthénie, l'hypertension artérielle, le syndrome main-pied et la diarrhée, qui peuvent altérer la qualité de vie de patients déjà fragiles.

Les nouveaux traitements systémiques validés en phase III

Première ligne : le lenvatinib

Le lenvatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase à effet anti-angiogénique indiqué dans le traitement du cancer de la thyroïde. L'essai REFLECT [156] a évalué son efficacité en première ligne par rapport au sorafénib chez des patients atteints d'un CHC inopérable. L'étude a démontré la non-infériorité du lenvatinib avec une survie globale de 13,6 mois contre 12,3 mois pour le sorafénib, avec une amélioration de la survie de 7,4 mois contre 3,7 mois. Les profils de sécurité des deux médicaments étaient similaires, mais le lenvatinib était associé à un taux d'hypertension artérielle plus élevé (23 % contre 14 %) et à un taux plus faible de syndrome main-pied (3 % contre 11 %).

Bien qu'il n'y ait pas d'argument indiscutable pour choisir entre sorafénib et lenvatinib en première ligne, le taux de réponse plus élevé et la fréquence plus élevée des HTA sévères sous lenvatinib pourraient témoigner de son effet anti-angiogène plus important. En pratique, le choix du médicament pourrait dépendre de la fragilité du terrain cardiovasculaire du patient ou de son intolérance précoce au sorafénib [157].

Seconde ligne : 3 nouveaux médicaments efficaces dans les études de phase III

Le Régorafénib

Le régorafénib est un inhibiteur de tyrosine kinase multi-cibles ayant un spectre plus large que le sorafénib.

Il a été approuvé en France dans le traitement du CHC en cas d'échec du sorafénib, suite aux résultats de l'étude RESORCE [164]. Cette étude de phase III versus placebo, a été menée chez des patients présentant une fonction hépatique préservée (CHILD A), un OMS 0-1 et une tolérance au sorafénib, mais ayant une progression radiologique sous sorafénib. Les patients traités avec le régorafénib ont une survie médiane de 10,7 mois. Le profil de tolérance est similaire à celui du Nexavar, mais avec des effets secondaires moins fréquents. Les patients ayant reçu la séquence sorafénib puis régorafénib ont une médiane de survie globale approchant les 20 mois, ce qui représente un gain significatif en survie jamais observé auparavant à un stade avancé.[158]

Le Cabozantinib

Le cabozantinib est un médicament inhibiteur des récepteurs VEGFR 1-3, c-met et AXL. Des recherches ont montré que les cellules exposés au sorafénib, présente une surexpression de c-met, ce qui peut conduire à une résistance au sorafénib. Par conséquent, l'utilisation d'inhibiteurs anti-c-met en deuxième ligne de traitement peut être justifiée [159].

Dans l'essai clinique randomisé de phase III CELESTIAL [160], le cabozantinib a été comparé à un placebo chez des patients atteints d'un CHC avancé, avec une fonction hépatique préservée (CHILD A) et un score OMS de 0-1, qui avaient déjà été traités avec le sorafénib. Les résultats ont montré que la

survie globale était significativement plus longue sous cabozantinib (10,2 mois vs 8 mois avec placebo). La survie sans progression était également significativement plus longue avec le cabozantinib (5,2 mois vs 1,9 mois avec placebo). Les effets secondaires les plus fréquents étaient le syndrome main-pied (17 %), l'hypertension artérielle (16 %) et la fatigue/asthénie (17 %).

Le ramucirumab

Le Ramucirumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui cible le récepteur 2 du VEGF. Dans l'essai REACH de phase III, portant sur 565 patients CHILD A, OMS 0-1, il n'y avait pas de différence significative en termes de survie médiane (9,2 mois vs 7,6 mois pour le placebo), bien qu'un effet antitumoral soit observé par l'amélioration de la survie sans progression et du taux de réponse (7 % vs 0 %).

Une analyse de sous-groupe a cependant suggéré un bénéfice en survie globale chez les patients ayant un taux d'AFP > 400 ng/ml, ce qui a conduit à l'essai REACH 2. Ce dernier a été consacré aux patients avec un taux d'AFP > 400 ng/ml, CHILD A, OMS 0-1, et a impliqué 292 patients randomisés pour recevoir du Ramucirumab ou un placebo. La survie globale était significativement meilleure avec le Ramucirumab (8,51 vs 7,29 mois).

Le Ramucirumab a un profil de tolérance favorable, avec comme effets indésirables une hypertension artérielle dans 12 % des cas et des saignements digestifs dans 3,5 % des cas. Son AMM européenne dans l'indication CHC est en attente. [161,162,163]

5.6 Soins palliatifs, Best Supportive Care (BSC)

Lorsque les patients atteints d'hépatocarcinome sont diagnostiqués au stade terminal, cela signifie souvent que leur état de santé est déjà très avancé et que les options de traitement curatif sont limitées. Dans de tels cas, la priorité est de maintenir la qualité de vie des patients et de soulager leur douleur autant que possible. La gestion de la douleur chez les patients atteints d'hépatocarcinome est souvent complexe en raison de la nature de la maladie et des traitements associés. Le paracétamol est un analgésique couramment utilisé pour soulager la douleur légère à modérée chez les patients atteints de cancer. Cependant, les patients atteints de cirrhose devraient éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en raison du risque accru de saignement et de complications gastro-intestinales.

Dans les cas de douleur sévère, les opioïdes sont souvent utilisés pour soulager la douleur. Cependant, leur utilisation à long terme peut entraîner une dépendance et des effets secondaires tels que la somnolence, la constipation et la nausée. Les patients doivent être surveillés attentivement pour détecter tout signe de dépendance ou d'abus.

En fin de compte, la gestion de la douleur chez les patients atteints d'hépatocarcinome en phase terminale est un défi important pour les professionnels de la santé. Une approche multidisciplinaire qui prend en compte les besoins physiques, émotionnels et psychologiques des patients peut aider à améliorer leur qualité de vie et à soulager leur douleur autant que possible. [164].

6. Indications thérapeutiques : [165]

6.1 CHC sur foie sain :

La résection chirurgicale consiste à enlever la partie affectée du foie chirurgicalement, ce qui peut offrir une chance de guérison complète si elle est effectuée tôt et que la tumeur est localisée. Elle est considérée comme le traitement de référence.

D'autres traitements peuvent être envisagés, tels que la destruction percutanée ou la chimioembolisation. Ces traitements alternatifs ne sont généralement considérés que lorsque la résection chirurgicale est impossible ou contre-indiquée. La résection offre toujours le meilleur espoir de guérison et est souvent recommandée pour les patients qui répondent à certaines conditions, notamment l'absence de métastases et la préservation de suffisamment de foie fonctionnel.

6.2 CHC sur foie cirrhotique :

Pour une prise en charge optimale du cancer du foie, il est recommandé d'utiliser la classification de Barcelone BCLC pour déterminer le pronostic et l'attribution du traitement en fonction de facteurs pronostiques tels que le statut tumoral, la fonction hépatique et l'état de santé général. Les traitements curatifs comprennent la résection chirurgicale, l'ablation par radiofréquence et la transplantation hépatique, tandis que pour les patients atteints de CHC plus avancés, le sorafénib et la chimio-embolisation transartérielle sont recommandés. Les options thérapeutiques doivent être discutées en réunion multidisciplinaire pour une prise en charge optimale. [166,167]

- Stade 0 : lésion <2 cm de diamètre, sans évidence d'invasion vasculaire chez les patients présentant une cirrhose stable (classe A de Child-Pugh) ---> Traitement curatif.
- Les patients du stade A peuvent être atteints soit d'une lésion solitaire, soit jusqu'à 3 lésions de <3 cm de diamètre. Leur fonction hépatique est relativement préservée (Child-Pugh classe A ou B) avec un bon état fonctionnel (PS 0-2). Ils sont caractérisés d'un taux de survie à 5 ans de 40-70 %. ---> Traitement curatif (TH ou Radiofréquence).
- Les patients de stade B présentent une cirrhose de classe A ou B de Child-Pugh, avec un bon état fonctionnel (PS 0) et un CHC multinodulaire, sans signe d'invasion vasculaire. ---> Traitement palliatif (Chimioembolisation).
- La présence de signes d'invasion vasculaire ou de propagation extrahépatique : stade C. Ces patients ont un état fonctionnel plus mauvais (PS 1 ou 2) ---> Sorafénib.
- Les patients de stade D sont atteints d'une cirrhose décompensée (Child-Pugh classe C), un mauvais état fonctionnel (PS > 2) et une croissance tumorale marquée. Malheureusement, ces patients ne reçoivent aucun bénéfice des thérapies actuellement disponibles, et la survie est généralement d'environ 3 mois.

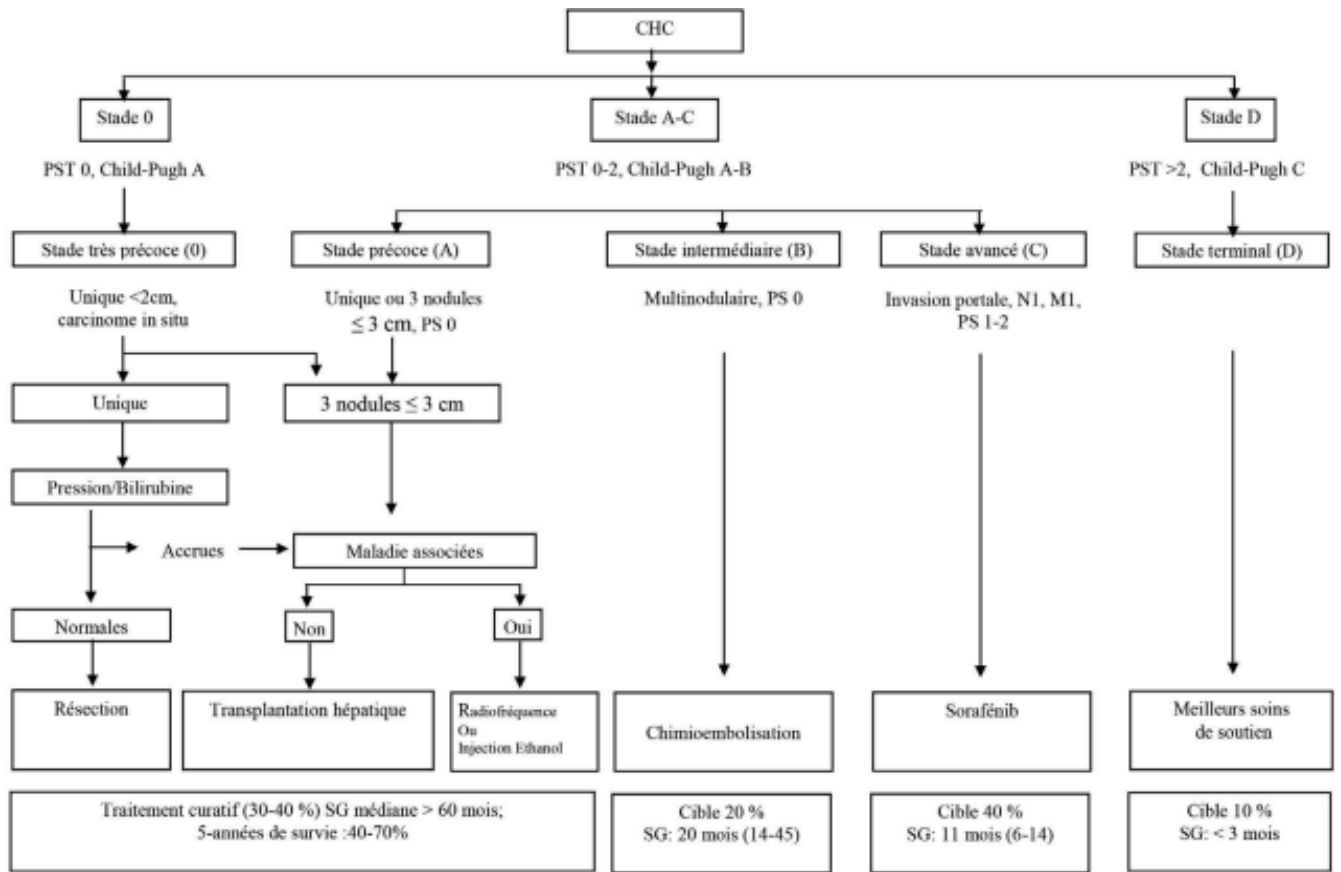


Figure 16: Stratégie thérapeutique du CHC en fonction de la classification BCLC [117]

7. Prévention [7] :

7.1 Prévention du portage chronique des infections virales :

Prévenir le portage chronique du VHB et du VHC. D'un point de vue global, plusieurs approches existent pour prévenir le CHC. La prévention primaire est essentielle et peut-être la seule approche réaliste et durable pour réduire la charge du CHC dans les pays à faibles ressources où l'hépatite virale est endémique et où les ressources pour la prise en charge de l'hépatite virale et du CHC sont limitées.

Bien que la vaccination néonatale contre le VHB soit disponible et recommandée dans la plupart des pays, la couverture vaccinale n'est que de 40 à 70 % pour les plus grands et les plus peuplés des pays africains ayant une forte incidence de CHC, offrant une fenêtre d'opportunité claire pour l'amélioration de la prévention.

La prévention du VHC par la vaccination n'est pas actuellement possible, mais la minimisation de la transmission de l'hépatite virale grâce au dépistage des produits sanguins avant la transfusion, à l'utilisation d'aiguilles jetables et d'autres fournitures incidentelles, ainsi qu'à la stérilisation des instruments chirurgicaux et dentaires sont des stratégies fondamentales pour réduire la transmission iatrogène du VHB et du VHC. Bien que le dépistage de masse de l'hépatite B et du VHC et la fourniture d'un traitement antiviral aux personnes infectées dans les zones fortement endémiques soient actuellement absents, la mise en œuvre d'une stratégie d'élimination mondiale de l'hépatite virale chronique d'ici 2030 a le potentiel de soulager considérablement la charge de la maladie CHC.

7.2 Hygiène de vie :

Le maintien d'un mode de vie sain et l'évitement des facteurs de risque du CHC sont des stratégies supplémentaires pour la prévention de la CHC. Éviter une consommation excessive d'alcool et un régime hypercalorique menant à l'obésité et au syndrome métabolique réduira les lésions hépatiques liées à la stéatose hépatique et à la cirrhose, ainsi que la charge associée à la CHC. Le tabagisme est un facteur de risque avéré de CHC et les données regroupées de 14 cohortes prospectives aux États-Unis suggèrent que le risque de CHC chez les personnes ayant arrêté de fumer il y a plus de 30 ans était presque équivalent à celui des non-fumeurs, ce qui suggère que l'arrêt du tabagisme réduit le risque de CHC. Minimiser l'exposition alimentaire à l'aflatoxine est une étape cruciale pour réduire la charge de la CHC dans les zones à forte endémicité. Une méta-analyse de 19 études a estimé le risque attribuable à la population de la CHC liée à l'aflatoxine à 17 %, étant plus élevé chez les porteurs du VHB (21 à 23 %) que chez les non-porteurs (8 à 9 %). Les études incluses dans la méta-analyse ont utilisé des adduits d'albumine AFB1, des métabolites urinaires de l'aflatoxine, des adduits AFB1-ADN et l'historique alimentaire (consommation de beurre de cacahuète et de maïs) comme substituts d'exposition à l'aflatoxine.

En 2014, le Groupe de travail de l'Agence internationale de recherche sur le cancer a évalué l'efficacité de diverses stratégies d'intervention pour réduire l'exposition humaine aux aflatoxines. Ces mesures comprennent la sélection de graines génétiquement résistantes, l'amélioration du traitement post-récolte, la prévention primaire avec des enterosorbants piégeant les mycotoxines et des possibilités de chimioprévention. Les mesures post-récolte, en particulier, peuvent entraîner une diminution marquée des niveaux de biomarqueurs de la contamination par l'aflatoxine chez les personnes participant à ces interventions.

7.3 Surveillance :

La surveillance du CHC est une stratégie de prévention secondaire visant à réduire le fardeau du CHC grâce à une détection précoce des tumeurs et une prise en charge précoce appropriée.

L'échographie hépatique est le test standard de surveillance de la CHC recommandé par l'Association américaine pour l'étude des maladies du foie (AASLD), l'EASL et l'Association de la région Asie-Pacifique pour l'étude du foie. L'intervalle de surveillance optimal est de 6 mois.

Parmi les tests de surveillance sanguine, la détection de niveaux élevés d'AFP sérique est couramment utilisée comme complément à l'échographie hépatique, bien que son utilisation comme test de surveillance pour la CHC reste controversée en raison de sa faible sensibilité de 40 à 60 % avec une spécificité de 80 à 90 % à un seuil de 20 ng/ml. Une étude portant sur 1 597 patients atteints de cirrhose à Taïwan a montré que la mesure des taux d'AFP en complément de l'échographie standard améliore considérablement la sensibilité de la surveillance par rapport à l'échographie seule sans perte substantielle de la spécificité. L'échographie seule a atteint une sensibilité de 92,0 % et une spécificité de 74,2 %, tandis que la combinaison de l'échographie et de l'AFP a atteint une sensibilité et une spécificité de 99,2 % et 68,3 %, respectivement.

Suite aux avancées des technologies moléculaires et de la génomique, des biomarqueurs circulants du cancer tels que les microARN, des peptides spécifiques identifiés par protéomique, des mutations de l'ADN et des régions méthylées différemment ont montré un potentiel d'utilisation pour la surveillance et la détection précoce de la CHC. Cependant, ces biomarqueurs candidats n'ont pas encore été utilisés en pratique clinique.

Bien que les avantages de la surveillance de la CHC aient été largement étudiés, la sélection des personnes appropriées pour la surveillance reste très importante pour éviter un surdiagnostic de la CHC. Par exemple, les patients atteints de cirrhose et de dysfonction hépatique sévère (classe C selon le score de Child-Pugh) ne devraient subir une surveillance de la CHC que s'ils sont éligibles pour une transplantation hépatique, car leur survie prévue est très courte en raison de leur risque élevé de décès par insuffisance hépatique en l'absence de transplantation. La tentative de détecter une CHC précoce dans ce groupe de patients est considérée comme un surdiagnostic de la CHC, ce qui peut conduire à un surtraitement, à une augmentation des coûts, à des effets physiques et psychologiques indésirables sans améliorer la survie globale ou la qualité de vie.



Perspectives à venir



1. Impact de la nouvelle thérapie par AAD :

Le traitement avec les nouveaux antiviraux, tel que pratiqué actuellement, vise à réduire les complications liées à la maladie, telles que l'évolution vers la cirrhose et ses décompensations, et/ou l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire. De plus, des données existent concernant une amélioration de la fonction hépatique après traitement avec AAD voire même la possibilité de retirer les patients de la liste d'attente active pour une transplantation hépatique

L'impact de l'utilisation des AAD chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire établi n'est cependant pas encore clair. En conséquence, leur indication devrait être individualisée, en tenant compte des caractéristiques du patient, de sa situation clinique et des options de traitement particulières disponibles pour le traitement de l'hépatocarcinome.

Néanmoins, des plans stratégiques devraient être établis pour détecter les porteurs du VHC, pour un diagnostic précoce et un traitement adapté.

2. La Vaccination :

D'après des études précliniques et cliniques, il a été constaté que les vaccins thérapeutiques contenant divers adjuvants et basés sur différentes formes de protéines recombinantes du VHC peuvent réguler les réponses immunitaires cellulaires et humorales chez les patients atteints du VHC. Pour la première fois, il a été démontré qu'un vaccin contre le VHC pouvait induire une réponse T qui protégeait un chimpanzé contre une hépatite aiguë provoquée par un virus hétérologue. Dans cette étude, la suppression de la virémie aiguë chez les chimpanzés vaccinés est attribuée au développement massif de lymphocytes T CD8+ dans les niveaux périphériques et intrahépatiques, qui réagissent de manière croisée avec le vaccin et les épitopes du virus

Deux perspectives de vaccins sont envisageables dans un avenir proche :

-Un vaccin préventif qui maximise les réponses cellulaires et humorales en cherchant à offrir une protection contre les différentes souches du VHC grâce à un cocktail d'immunogènes dérivés de celui-ci, permettant ainsi la production d'anticorps neutralisants cross-réactifs.

-Un vaccin thérapeutique qui stimule les réponses immunitaires des patients déjà infectés, en complément des traitements actuels et futurs, qui ne seront jamais optimaux en raison de l'émergence de mutants résistants.

Le développement d'un vaccin préventif contre le VHC constitue un outil irremplaçable pour contrôler la propagation du VHC, mais plusieurs obstacles majeurs entravent la réalisation de cet objectif important. Comme déjà observé, le VHC est caractérisé par une grande diversité et variabilité génétique, en raison de l'absence d'activité de correction de sa polymérase : en tant que tel, l'infection est soutenue par une quasi-espèce de virus multiples étroitement liés mais distincts, avec la capacité de persister chez les personnes infectées en échappant au contrôle immunitaire des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et des anticorps dirigés contre différentes régions de l'enveloppe virale. De plus, le VHC est capable d'altérer la réponse des cellules T CD4+ au début de l'infection et de provoquer un épuisement immunitaire rapide des cellules T CD8+ à mesure que l'infection perdure.

Les stratégies pour développer un vaccin préventif contre le VHC devraient prendre en compte ces aspects : en particulier, un vaccin efficace contre le VHC devrait provoquer à la fois une forte réponse immunitaire humorale, en induisant des anticorps neutralisants ciblant de multiples épitopes conservés des cellules B et T, et une réponse immunitaire cellulaire, en stimulant une activation rapide des lymphocytes T-helper 1 ainsi que des CTL.

De plus, les étapes fondamentales pour le développement d'un vaccin contre le VHC seront la définition de corrélats de protection appropriés et l'évaluation de la protection croisée contre les différents génotypes du VHC. Le manque de modèles expérimentaux pratiques constitue un autre défi important pour la compréhension complète de la pathogenèse virale et de la réponse immunitaire à l'infection par le VHC. Seulement récemment, la disponibilité d'un modèle de VHC dérivé de la culture cellulaire (HCVcc), composé de lignées de cellules hépatiques humaines infectées par la souche 2a du VHC, et d'un système de culture cellulaire qui permet la production de VHC infectieux dans des hépatocytes humains physiologiquement pertinents (HCVpc) fournissent des outils utiles pour l'étude des interactions du VHC avec les cellules hôtes et pour tester le potentiel neutralisant et protecteur croisé des anticorps induits par divers candidats vaccinaux contre le VHC.

Néanmoins, ces systèmes *in vitro* ne permettent pas l'étude de la réponse des cellules T à l'infection par le VHC, et un modèle animal approprié est toujours nécessaire pour étudier les réponses immunitaires innées et adaptatives *in vivo*. Les chimpanzés constituent le seul modèle animal acceptable pour l'analyse du VHC, mais des problèmes éthiques, des coûts élevés et une offre limitée limitent l'utilisation de ces animaux ; de plus, les chimpanzés ont des différences majeures

dans les réponses immunologiques à l'infection par rapport aux humains, de sorte que les résultats obtenus avec ce modèle doivent être interprétés avec prudence, en particulier en ce qui concerne l'immunité protectrice.

Un autre modèle animal couramment utilisé pour la recherche sur le VHC est un modèle de souris chimérique, dans lequel des souris génétiquement modifiées greffées avec des hépatocytes humains peuvent être infectées par le VHC soit à partir de sérums de patients, soit produits in vitro : les principales limites de ce modèle sont un taux de mortalité élevé chez la souris et l'absence de réponse immunitaire adaptative au VHC.

Des modèles de souris améliorés caractérisés par un système immunitaire humain partiellement reconstitué et un foie humain, une susceptibilité à l'infection par le VHC et une capacité à générer une réponse spécifique contre le virus ont été récemment décrits. Bien qu'ils soient très utiles pour la compréhension de la pathogenèse virale et le développement de vaccins, les modèles animaux ne peuvent pas se substituer à une évaluation précise chez l'homme.

La conception d'essais de vaccins préventifs présente plusieurs défis, en particulier dans le cas du VHC : le nombre de sujets inscrits doit être très élevé pour garantir une puissance adéquate à l'essai, les résultats de l'étude peuvent ne pas être applicables à d'autres pays que ceux où l'essai a été réalisé, des facteurs tels que la prévalence du VHC, la fréquence d'exposition, l'infectiosité et la chronicité peuvent affecter la signification de l'essai, les critères d'évaluation et les corrélats d'immunité protectrice doivent être clairement définis.

L'expérience acquise dans le domaine du développement de vaccins contre le VIH, avec plusieurs échecs récents de grande envergure, souligne la nécessité d'études précises sur la conception de vaccins contre le VHC. Plusieurs approches

ont été adoptées pour développer un vaccin préventif efficace contre le VHC : elles peuvent être classées sur la base de l'immunité ciblée (immunité humorale, immunité cellulaire ou les deux) ou de la stratégie employée (vaccins à base de protéines recombinantes ou de peptides viraux, vaccins à particules virales similaires, vaccins à base d'ADN/recombinants, vaccins à base d'ADN/vecteurs viraux).



Conclusion :



L'hépatite virale C est l'une des maladies infectieuses les plus fréquentes dans le monde, elle pose un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale vu le risque d'évolution grave vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Le VHC est un virus à ARN qui présente une forte diversité génétique inter et intra-individuelle, il regroupe 6 génotypes principaux dont le génotype 1 qui connaît la plus grande prévalence mondiale.

Pour le diagnostic de la maladie, il est essentiel de mettre en évidence l'anticorps anti-VHC, et l'ARN viral dans le plasma, mais aussi de déterminer le génotype pour pouvoir administrer un traitement adéquat. Le succès du traitement sera apprécié par l'absence d'ARN viral dans le sang 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Les agents antiviraux à action directe (AAD) ont révolutionné le traitement de l'infection par le VHC, avec des taux de guérison élevés et des effets secondaires minimes. Plusieurs études ont démontré que l'éradication réussie du VHC par une thérapie à l'aide d'AAD réduit significativement le risque de développement et de récurrence du CHC, soulignant l'importance d'un diagnostic précoce et d'un traitement de l'infection.

Cependant, le CHC reste un défi majeur dans la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques du foie. Donc sa détection précoce est cruciale pour les options de traitement curatif, telles que la résection chirurgicale, la transplantation hépatique et les thérapies d'ablation locale.

Selon le Ministère de la Santé et la Protection sociale, le Mercredi 28 juillet 2022, a été lancé un plan stratégique national de lutte contre les hépatites virales 2022-2026, dans le but de réduire les nouvelles infections et la mortalité liée à l'HVC de 50% d'ici 2026.

La mise en œuvre des activités de dépistage et de prise en charge de l'HVC contribuera, en outre, à l'atteinte des objectifs d'élimination de l'HVC dans notre pays et ce, dans la perspective d'un Maroc sans hépatite C d'ici 2030, ce qui permettra de sauver plus de 4000 vies humaines et d'éviter 2300 cancers liés à l'HVC.



Résumés



RESUME

Titre : L'hépatite C et le Carcinome hépatocellulaire

Auteur : BENAMAR Aghiles

Rapporteur : Professeur ZOUHDI Mimoun

Mots clés : Hépatite C, Carcinome hépatocellulaire, Dépistage, Sensibilisation, Prévention

L'hépatite C est une maladie infectieuse transmissible surtout par le sang, due au virus de l'hépatite C qui se multiplie dans les cellules du foie. Elle est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale en raison de sa fréquence et sa gravité liée au risque important d'évolution vers la cirrhose et le CHC.

Au Maroc, l'hépatite C représente un problème de santé publique significatif. En 2022, le ministère a indiqué qu'au niveau national, la prévalence de l'hépatite C est estimée à 0,5% dans la population générale, et que 125 000 personnes sont atteintes d'HVC chronique.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des tumeurs primitives du foie. Il est responsable de 500 000 à 1 millions de décès par an, se plaçant ainsi à la 3ème place des causes de décès par cancer dans le monde.

La détection du CHC est difficile car les patients sont asymptomatiques pendant longtemps et les symptômes sont généralement masqués par la maladie cirrhotique sous-jacente. Seul le dépistage autorisant la découverte précoce de lésions peu évoluées, permet d'envisager un traitement curatif et donc d'espérer une meilleure survie.

Notre travail s'intègre dans le cadre de la sensibilisation de la population ainsi que les professionnels de santé contre l'hépatite C afin de contribuer au renforcement du dépistage et d'encourager à suivre les différentes mesures préventives pour éviter la contamination.

ABSTRACT

Title : Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma

Author : BENAMAR Aghiles

Supervisor : Professor ZOUHDI Mimoun

Keys words : Hepatitis C, Hepatocellular carcinoma, Screening, Awareness, Prevention

Hepatitis C is an infectious disease transmitted mainly by blood, caused by the hepatitis C virus which multiplies in the cells of the liver. It is considered a major public health problem worldwide because of its frequency and its severity linked to the significant risk of progression to cirrhosis and Hepatocellular carcinoma.

In Morocco, hepatitis C represents a significant public health problem. In 2022, the ministry indicated that at the national level, the prevalence of hepatitis C is estimated at 0.5% in the general population, and that 125,000 people have chronic HCV.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver tumour. It is responsible for 500,000 to 1 million deaths per year, thus placing itself at the 3rd place of causes of death by cancer in the world.

Detection of HCC is difficult because patients are asymptomatic for a long time and symptoms are usually masked by the underlying cirrhotic disease. Only screening allowing the early discovery of lesions that are not very advanced, makes it possible to envisage a curative treatment and therefore to hope for better survival.

Our work is part of raising awareness of the population as well as health professionals against hepatitis C in order to contribute to the strengthening of screening and to encourage people to follow the various preventive measures to avoid contamination.

ملخص

العنوان: التهاب الكبد C وسرطان الخلايا الكبدية

المؤلف: بن أعمار أغيلاس

المقرر: الأستاذ زهدي ميمون

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد C، سرطان الخلايا الكبدية، الفحص، التوعية، الوقاية

إن الإلتهاب الكبد C مرض معد ينتقل بشكل رئيسي عن طريق الدم وينتج عن فيروس التهاب الكبد C الذي يتكاثر في خلايا الكبد. تعتبر مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع أنحاء العالم بسبب إنتشاره الواسع وخطورته المرتبطة بالمخاطر العالية للتطور إلى تليف الكبد وسرطان الخلايا الكبدية.

يمثل التهاب الكبد C في المغرب مشكلة صحية عامة مهمة. في عام 2022، أشارت الوزارة إلى أنه على المستوى الوطني، يقدر انتشار التهاب الكبد C بنسبة 0.5 ٪ بين عموم السكان، وأن 125000 شخص يعانون من التهاب الكبد المزمن.

إن سرطان الخلايا الكبدية هو أكثر أورام الكبد الأولية شيوعاً. إنه مسؤول عن 500.000 إلى 1 مليون حالة وفاة سنوياً، مما يضع نفسه في المرتبة الثالثة من بين أسباب الوفاة بسبب السرطان في العالم. يعد اكتشاف سرطان الكبد أمراً صعباً لأن المرضى لا يظهرون أي أعراض لفترة طويلة وعادة ما يتم إخفاء هذه الأعراض عن طريق مرض تليف الكبد. إن الفحص هو الذي يسمح بالاكتشاف المبكر للآفات ضعيفة التطور، مما يجعل من الممكن توفير العلاج وبالتالي إطالة الأمل في البقاء على قيد الحياة.

يتعلق عملنا بتحديد خطورة هذا المرض وتحليل عواقبه من أجل توعية السكان وكذلك المهنيين الصحيين ضد التهاب الكبد C من أجل المساهمة في تعزيز الفحص وتشجيع الناس على اتباع التدابير الوقائية المختلفة لتجن انتقال فيروس التهاب الكبد C.



Références



- [1] Mag. Juliana Habib. Prevention, control, and therapy of hepatitis C virus infection in Austria and Egypt. Medical University of Graz. Institute of Hygien. March 2009
- [2] Mostefaoui Mohamed Amine. Les hépatites virales C et B. Institut National d'Enseignement Supérieur des Sciences Médicales Université Aboubekr Belkaid. Centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji. Service des maladies infectieuses.
- [3] Jindal A, Thadi A, Shailubhai K. Hepatocellular Carcinoma: Etiology and Current and Future Drugs. *J Clin Exp Hepatol*. 2019 Mar-Apr;9(2):221-232. doi: 10.1016/j.jceh.2019.01.004. Epub 2019 Jan 25. PMID: 31024205; PMCID: PMC6477125.
- [4] Choi BI, Lee JM. Advancement in HCC imaging: diagnosis, staging and treatment efficacy assessments: imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Jul;17(4):369-73. doi: 10.1007/s00534-009-0227-y. Epub 2009 Dec 8. PMID: 19967573.
- [5] Havens W. Viral hepatitis: multiple attacks in a narcotic addict. *Ann Int Med* 1956;44:199-203
- [6] Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):98-112. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80419-5. PMID: 10728798.

- [7] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;16(10):589-604. doi: 10.1038/s41575-019-0186-y. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31439937; PMCID: PMC6813818.
- [8] Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med*. 2016;67:103-17. doi: 10.1146/annurev-med-090514-013832. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26473416.
- [9] Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*. 2021;149:1-61. doi: 10.1016/bs.acr.2020.10.001. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33579421; PMCID: PMC8796122.
- [10] Eldad S, Bialecki, Adrian M, Di Bisceglie. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB Journal (Hepato-Pancreato-Biliary)*. Elsevier March 2005
- [11] Liu CY, Chen KF, Chen PJ. Treatment of Liver Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jul 17;5(9):a021535. doi: 10.1101/cshperspect.a021535. PMID: 26187874; PMCID: PMC4561392.
- [12] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29307467.

- [13] Mosley JW, Redeker AG, Feinstone SM, Purcell RH. Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis. *N Engl J Med* 1977;296:75-78
- [14] Purcell R, Walsh J, Holland P, Morrow A, Wood S, Chanock R, Seroepidemiological studies of transfusion-associated hepatitis. *J Infect Dis* 1971;123:406-413
- [15] Purcell R, Walsh J, Holland P, Morrow A, Wood S, Chanock R, Seroepidemiological studies of transfusion-associated hepatitis. *J Infect Dis* 1971;123:406-413
- [16] Bradley D, McCaustland K, Cook E, Schable C, Ebert J, Maynard J. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small enveloped virus. *Gastroenterology* 1985;88:773-779
- [17] Choo QL, Kuo G, Weiner A, Overby L, Bradley D, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362
- [18] Kuo G, Choo Q-L, Alter H, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-364
- [19] Houghton M, Weiner A, Han J, et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991;14:381-388

- [20] Linnen J, Wages J, Zhang J, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: transfusion-transmissible agents. *Science* 1996;271:505-509
- [21] Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol* 1994;75:1755-1760
- [22] Op De Beeck A, Dubuisson J. Topology of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *Rev Med Virol* 2003;3(4):233-41. Available at: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/9/96/HCV_structure.png
- [23] Kato N. Genome of human hepatitis C virus (HCV): gene organization, sequence diversity, and variation. *Microb Comp Genomics* 2000;5(3):129-151
- [24] Jubin R. Hepatitis C IRES: translating translation into a therapeutic target. *Curr Opin Mol Ther* 2001;3(3):278-87
- [25] Dubuisson J. Hepatitis C virus proteins. *World J. Gastroenterol* 2007;13(17):2406-15
- [26] Purcell RH. Hepatitis C Virus. In: Webster RG, Granoff A, eds. *Encyclopedia of Virology*. London, Academic Press Ltd, 1994;569-574
- [27] Zignego AL, De Carli M, Monti M, et al. Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients. *J Med Virol* 1995;47:58-64

- [28] Okuda M, Hino K, Korenaga M, Yamaguchi Y, Katoh Y, Okita K. Differences in hypervariable region 1 quasispecies of hepatitis C virus in human serum, peripheral blood mononuclear cells, and liver. *Hepatology* 1999;29:217-222
- [29] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-567. Available at:<http://infection.thelancet.com>
- [30] Theodore Sy, Jamal MM. Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Sci* 2006;3(2):41-46. Available at: www.medsci.org
- [31] Kew M, Francois G, Lavanchy D, Margolis H, Van Damme P, Grob P, Hallauer J, Shouval D, Leroux-Roels G, Meheus A. Prevention of hepatitis C virus infection. *Journal of viral hepatitis* 2004;11:198-205
- [32] Haushofer AC, Koptly C, Hauer R, Brunner H, Halbmayr WM. HCV Genotypes and age distribution in patients of Vienna and surrounding areas. *Journal of Clinical Virology* 2001;20:41-47
- [33] Neumayer G, Propst A, Schwaighofer H, Judmaier G, Vogel W. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *Q J Med* 1999;92:505-508
- [34] Ruiz-Moreno M, Leal-Oranzco A, Millan A. Hepatitis C Virus Infection in Children. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):124-9
- [35] Marcellin I. Hepatitis C: clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl. 1): 991-6.

- [36] Gonzalez-Peralta RP, Davis GL, Lau JY. Pathogenetic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1994; 21: 255-9.
- [37] Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282: 938-41.
- [38] Shimizu YK, Hijikata M, Iwamoto A, Alter HJ, Purcell RH, Yoshikura H. Neutralizing antibodies against hepatitis C virus and the emergence of neutralization escape mutant viruses. *J Virol* 1994; 68: 1494-500.
- [39] Farci P, Alter HJ, Wong DC. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees after antibody-mediated in vitro neutralization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7792-6.
- [40] Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995;15: 41-63.
- [41] Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Ohkoshi S, Shimotohno K. Hypervariable regions in the putative glycoprotein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 175: 220-g.
- [42] Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J, Richman KH, Tung J, Crawford K, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Gastroenterology* 1999; 117: 408-13.

- [43] Minute110 MA, Pileri P, Unutmaz D, Censini S, Kuo G, Houghton M, et al. Compartmentalization of T-lymphocytes to the site of the disease: intrahepatic CD4+ T-cells specific for the protein 109 N. Boyer & P. Marcellin NS4 of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C. *J Exp Med* 1993; 178: 17-25.
- [44] Napoli J, Bishop GA, McGuinness PH, Painter DM, McCaughan GW. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. *Hepatology* 1996; 24: 759965.
- [45] Lauer GM, Walker B D. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2001; Vol 345(1):41-52 available at: www.nejm.org
- [46] Jean-Luc Raoul, Judith Raimbourg, Sandrine Hiret, Xavier Adhoute, H el ene Senellart.  pid miologie du carcinome hépatocellulaire : simple augmentation d'incidence ou futur drame ? *Bulletin du Cancer*, Elsevier, Date: May 2018
- [47] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2557-76. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.061. PMID: 17570226.
- [48] McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Feb;19(1):3-23. doi: 10.1016/j.bpg.2004.10.004. PMID: 15757802.

- [49] Liu S, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(15):1066–1082.
- [50] Jiang Z, et al. The effects of hepatitis B virus integration into the genomes of hepatocellular carcinoma patients. *Genome Res.* 2012;22(4):593–601.
- [51] Gowans EJ, et al. Patterns of single- and double-stranded hepatitis B virus DNA and viral antigen accumulation in infected liver cells. *J Gen Virol.* 1983;64(Pt 6):1229–1239.
- [52] Brown A, Goodman Z. Hepatitis B-associated fibrosis and fibrosis/cirrhosis regression with nucleoside and nucleotide analogs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(2):187–198.
- [53] Arora G, Keeffe EB. Chronic hepatitis B with advanced fibrosis or cirrhosis: impact of antiviral therapy. *Rev Gastroenterol Disord.* 2007;7(2):63–73.
- [54] Fung J, et al. Prevalence of fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: implications for treatment and management. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1421–1426.
- [55] Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncol.* 2010;15(suppl 4):14–22.

- [56] McGaughan GW, Shackel NA, Gorrell MD. Discussion on differential gene expression between chronic hepatitis B and C hepatic lesion. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1263–1264.
- [57] Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. *J Hepatol*. 2010;52(4):594–604.
- [58] Ayub A, Ashfaq UA, Haque A. HBV induced HCC: major risk factors from genetic to molecular level. *BioMed Res Int*. 2013; 2013:810461.
- [59] Zhang X, Zhang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on the development of liver cancer. *J Lab Clin Med*. 2006;147(2):58–66.
- [60] Hwang GY, et al. Detection of the hepatitis B virus X protein (HBx) antigen and anti-HBx antibodies in cases of human hepatocellular carcinoma. *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5598–5603.
- [61] Forgues M, et al. Interaction of the hepatitis B virus X protein with the Crm1-dependent nuclear export pathway. *J Biol Chem*. 2001;276(25):22797–22803.
- [62] Weil R, et al. Direct association and nuclear import of the hepatitis B virus X protein with the NF-kappaB inhibitor IkappaBalpha. *Mol Cell Biol*. 1999;19(9):6345–6354.
- [63] Sirma H, et al. Cytosol is the prime compartment of hepatitis B virus X protein where it colocalizes with the proteasome. *Oncogene*. 1998;16(16):2051–2063.
- [64] de Oliveria Andrade LJ, et al. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *J Global Infect Dis*. 2009;1(1):33–37.

- [65] El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology*. 2014;60(5):1767–1775.
- [66] Goossens N, Hoshida Y. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2015;21(2):105–114.
- [67] Kanda T, Yokosuka O, Omata M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. *Biology*. 2013;2(1):304–316.
- [68] Vescovo T, et al. Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(10):853–861.
- [69] Mitchell JK, Lemon SM, McGivern DR. How do persistent infections with hepatitis C virus cause liver cancer? *Curr Opin Virol*. 2015;14:101–108.
- [70] Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J Hepatol*. 2014;61(1 suppl 1):S14–S25.
- [71] Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Canc*. 2013;13(2):123–135.
- [72] Bartosch B, et al. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol*. 2009;51(4):810–820.
- [73] Kew MC. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013;22(3):305–310.

- [74] Magnussen A, Parsi MA. Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health. *World J Gastroenterol*. 2013;19(10):1508–1512.
- [75] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264–1273 e1.
- [76] Shen HM, Ong CN. Mutations of the p53 tumor suppressor gene and ras oncogenes in aflatoxin hepatocarcinogenesis. *Mutat Res*. 1996;366(1):23–44.
- [77] Turati, F., Galeone, C., Rota, M., Pelucchi, C., Negri, E., Bagnardi, V., et al. (2014). Alcohol and liver cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*, 25(8), 1526–1535.
- [78] Ganne-Carrie, N., & Nahon, P. (2019). Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 70(2), 284–293.
- [79] Gao, B., & Bataller, R. (2011). Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*, 141(5), 1572–1585.
- [80] Donohue, T. M., Jr. (2007). Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World Journal of Gastroenterology*, 13(37), 4974–4978.
- [81] Brooks, P. J., & Theruvathu, J. A. (2005). DNA adducts from acetaldehyde: Implications for alcohol-related carcinogenesis. *Alcohol*, 35(3), 187–193.

- [82] Setshedi, M., Wands, J. R., & Monte, S. M. (2010). Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(3), 178–185.
- [83] Lackner, C., & Tiniakos, D. (2019). Fibrosis and alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 70(2), 294–304.
- [84] Schuppan, D., Ashfaq-Khan, M., Yang, A. T., & Kim, Y. O. (2018). Liver fibrosis: Direct antifibrotic agents and targeted therapies. *Matrix Biology*, 68–69, 435–451.
- [85] Maurice, J., & Manousou, P. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Medicine (London, England)*, 18(3), 245–250.
- [86] Ascha, M. S., Hanouneh, I. A., Lopez, R., Tamimi, T. A., Feldstein, A. F., & Zein, N. N. (2010). The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 51(6), 1972–1978.
- [87] Estes, C., Razavi, H., Loomba, R., Younossi, Z., & Sanyal, A. J. (2018). Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*, 67(1), 123–133.
- [88] Younossi, Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease—A global public health perspective. *Journal of Hepatology*, 70(3), 531–544.
- [89] Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 65(8), 1038–1048.

- [90] Pierantonelli, I., & Svegliati-Baroni, G. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease: Basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH. *Transplantation*, 103(1), e1–e13.
- [91] Topic, A., Ljubic, M., & Radojkovic, D. (2012). Alpha-1-antitrypsin in pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Hepatitis Monthly*, 12(10 HCC), e7042
- [92] Stockley, R. A. (2015). The multiple facets of alpha-1-antitrypsin. *Annals of Translational Medicine*, 3(10), 130.
- [93] Eriksson, S., Carlson, J., & Velez, R. (1986). Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha 1-antitrypsin deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 314(12), 736–739.
- [94] Ghouse, R., Chu, A., Wang, Y., & Perlmutter, D. H. (2014). Mysteries of alpha1-antitrypsin deficiency: Emerging therapeutic strategies for a challenging disease. *Disease Models & Mechanisms*, 7(4), 411–419.
- [95] Perlmutter, D. H. (2002). Liver injury in alpha1-antitrypsin deficiency: An aggregated protein induces mitochondrial injury. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(11), 1579–1583
- [96] Wu, Y., Whitman, I., Molmenti, E., Moore, K., Hippenmeyer, P., & Perlmutter, D. H. (1994). A lag in intracellular degradation of mutant alpha 1-antitrypsin correlates with the liver disease phenotype in homozygous PiZZ alpha 1-antitrypsin deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(19), 9014–9018.

- [97] Liberal, R., Longhi, M. S., Mieli-Vergani, G., & Vergani, D. (2011). Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 25(6), 653–664.
- [98] Sucher, E., Sucher, R., Gradistanac, T., Brandacher, G., Schneeberger, S., & Berg, T. (2019). Autoimmune hepatitis-immunologically triggered liver pathogenesisdiagnostic and therapeutic strategies. *Journal of Immunology Research*, 2019, 9437043.
- [99] Manns, M. P., Johnson, E. F., Griffin, K. J., Tan, E. M., & Sullivan, K. F. (1989). Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. *The Journal of Clinical Investigation*, 83(3), 1066–1072.
- [100] Zanger, U. M., Hauri, H. P., Loeper, J., Homberg, J. C., & Meyer, U. A. (1988). Antibodies against human cytochrome P-450db1 in autoimmune hepatitis type II. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(21), 8256–8260.
- [101] Valean, S., Acalovschi, M., Dumitrascu, D. L., Ciobanu, L., Nagy, G., & Chira, R. (2019). Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis—A systematic review of the literature published between 1989 2016. *Medicine and Pharmacy Reports*, 92(2), 99–105.
- [102] Radford-Smith, D. E., Powell, E. E., & Powell, L. W. (2018). Haemochromatosis: A clinical update for the practising physician. *Internal Medicine Journal*, 48(5), 509–516.

- [103] Pietrangelo, A. (2006). Hereditary hemochromatosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1763(7), 700–710.
- [104] Roy, C. N., Penny, D. M., Feder, J. N., & Enns, C. A. (1999). The hereditary hemochromatosis protein, HFE, specifically regulates transferrin-mediated iron uptake in HeLa cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(13), 9022–9028.
- [105] Kowdley, K. V. (2004). Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 127(5 Suppl. 1), S79–S86.
- [106] Kew, M. C. (2014). Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*, 3(1), 31–40.
- [107] Elmberg, M., Hultcrantz, R., Ekbom, A., Brandt, L., Olsson, S., Olsson, R., et al. (2003). Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*, 125(6), 1733–1741.
- [108] F Helle, L Cocquerel, Entry of HCV into target cells. *Virologie (Montrouge)* . 2008 Apr 1;12(2):105-116. doi: 10.1684/12-2.2011.105-116-article-1.
- [109] François Penin 1, Jean Dubuisson, Felix A Rey, Darius Moradpour, Jean-Michel Pawlotsky. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* . 2004 Jan;39(1):5-19. doi: 10.1002/hep.20032.
- [110] Paul Lemarquis. Éradication du virus de l'hépatite C en France à l'horizon 2025 : place du pharmacien d'officine. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2020. ffdumas-02954621f

- [111] Pawlotsky JM. Virus de l'hépatite C et réponse immunitaire [Hepatitis C virus and immune response]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001 Apr;25(4 Suppl):B123-33. French. PMID: 11449153.
- [112] Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):47-52. doi: 10.7150/ijms.3.47. Epub 2006 Apr 1. PMID: 16614742; PMCID: PMC1415841.
- [113] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2557-76. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.061. PMID: 17570226.
- [114] Luciani A, Allice O, Zegai B, Djabbari M, Anglade MC, Rahmouni A, Cherqui D, Tran-Van-Nhieu J, Aubé C. Nodules sur foie de cirrhose: quelle imagerie? pourquoi? comment? [Imaging nodules within cirrhotic liver: how do I do it?]. *J Radiol*. 2007 Jul-Aug;88(7-8 Pt 2):1073-90. French. doi: 10.1016/s0221-0363(07)89920-3. PMID: 17762836.
- [115] European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908-43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001. Erratum in: *J Hepatol*. 2012 Jun;56(6):1430. PMID: 22424438.

- [116] El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1752-63. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.090. PMID: 18471552.
- [117] European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908-43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001. Erratum in: *J Hepatol*. 2012 Jun;56(6):1430. PMID: 22424438.
- [118] González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1421-32. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1421. PMID: 26819511; PMCID: PMC4721977.
- [119] Heim MH. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jul;13(7):535-42. doi: 10.1038/nri3463. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23743475.
- [120] FOURNIER C, SOUVIGNET C, MERLE P, MIAILHES P, LACK P, TREPO C. Traitement de l'hépatite C. *EMC hépatologie* 2008 [7-015-B-50]
- [121] MACQUIN-MAVIER I, HEZODE C, DHUMEAUX D Les interférons pégylés : bases pharmacologiques *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:742-7

- [122] ARNAUD R Les différents interférons : pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires *Revue de medecine interne* 2002;23(4):449s-458s
- [123] CACOUB P, BENHAMOU Y Place des interférons dans le traitement des infections par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C *Revue de médecine interne* 2002;23(4):459s-474s
- [124] GOURNAY J, RICHOU C Traitement de l'hépatite chronique C: effets secondaires, tolérance et qualité de vie *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:B60-B75
- [125] ASSELHAL T, BOYER N, MARCELLIN P Traitement de l'hépatite C *EMC Hépatologie* 2003;7-015-B-51
- [126] FELD JJ, HOOFNAGLE JH Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C *Nature* 2005;436(18):967-72
- [127] Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999;353:1253-7
- [128] Di Bisceglie AM. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(9 Pt2):S169-S171
- [129] Murata K, Shiraki K, Kawakita T, Yamamoto N, Okano H, Sakai T, et al. Hepatocellular carcinoma presenting with obstructive jaundice: a clinicopathological study of eight patients. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2057-60

- [130] Chen ZY, Qi QH, Dong ZL. Etiology and management of hemorrhage in spontaneous liver rupture: a case report of 70 cases. *World J Gastroenterol* 2002;8:1063–6
- [131] Si MS. Prevalence of metastasis in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival. *Am Surg* 2003;69:879
- [132] Luo JC. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1315.
- [133] Bruix J, Castells A, Calvet X, Feu F, Bru C, Sole M, et al. Diarrhea as a presenting symptom of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1990;35:681–5.
- [134] Steiner E, Velt P, Gutierrez O, Schwartz S, Chey W. Hepatocellular carcinoma presenting with intractable diarrhea. A radiologic-pathologic correlation. *Arch Surg* 1986; 121:849–51
- [135] Ackerman D. Cutaneous metastasis from hepatocellular carcinoma. *Int J Dermatol* 2001;40:782.
- [136] Trinchet JC, Ganne-Carrié N. Faut-il dépister le carcinome hépatocellulaire? [Should we screen for hepatocellular carcinoma?]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Jun-Jul;30(6-7):880-6. French. doi: 10.1016/s0399-8320(06)73336-x. PMID: 16885873.

- [137] Patrick Pham,Raphaël Saffroy,Maámar Reffas,Mohamed Takka,Antoinette Lemoine,Brigitte Debuire. Dépistage, diagnostic et suivi biologique du carcinome hépatocellulaire. Revue Francophone des Laboratoires. Elsevier. Date: December 2006
- URL:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773035X06805010>
- [138] Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007;16:343–68.
- [139] Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance and alph-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systemic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:513–23
- [140] Tanaka S, Kitamra T, Fujita M, Kasugai H, Inoue A, Ishiguro S. Small hepatocellular carcinoma: differentiation from adenomatous hyperplastic nodule with color Doppler flow imaging. *Radiology.* 1992;182:161–5
- [141] Wilson SR, Burns PN. An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR.* 2006;186:1401–12.

- [142] Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, et al. Differential diagnosis of hepatic tumors: value of contrast-enhanced harmonic sonography using the newly developed contrast agent, Sonazoid. *Intervirol.* 2008;51(Suppl 1):61–9
- [143] Fahey BJ, Nelson RC, Bradway DP, Hsu SJ, Dumont DM, Trahey GE. In vivo visualization of abdominal malignancies with acoustic radiation force elastography. *Phys Med Biol.* 2008;53:279–93
- [144] Zech CJ, Reiser MF, Herrmann KA. Imaging of hepatocellular carcinoma by computed tomography and magnetic resonance imaging: state of the art. *Dig Dis.* 2009;27:114–24.
- [145] Lencioni R, Cioni D, Pina CD, Crocetti L, Bartolozzi C. Hepatocellular carcinoma: imaging diagnosis. *Semin Liver Disease.* 2005;25:162–70
- [146] Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed-phase multi-detector row helical CT in patients with cirrhosis. *Radiology.* 2005;234:460–7.
- [147] Kim SH, Choi BI, Lee JY, et al. Diagnostic accuracy of multi-/ single-detector row CT and contrast-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas meeting the Milan Criteria before liver transplantation. *Intervirol.* 2008;51(Suppl 1):52–60.
- [148] Ariff B, Lloyd CR, Khan S, et al. Imaging of liver cancer. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1289–300.

- [149] [Brancatelli G, Baron RL, Peterson MS, Marsh W. Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: frequency and causes of false-positive interpretation. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:1007–14.
- [150] Sahani DV, Holalkere NS, Mueller PR, Zhu AX. Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue—initial experience. *Radiology.* 2007;243:736–43
- [151] Zhu AX, Holalkere NS, Muzikansky A, Horgan K, Sahani DV. Early antiangiogenic activity of bevacizumab evaluated by computed tomography perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2008;13:120–5.
- [152] Luciani A, Alice O, Zegai B, Djabbari M, Anglade MC, Rahmouni A, Cherqui D, Tran-Van-Nhieu J, Aubé C. Nodules sur foie de cirrhose: quelle imagerie? pourquoi? comment? [Imaging nodules within cirrhotic liver: how do I do it?]. *J Radiol.* 2007 Jul-Aug;88(7-8 Pt 2):1073-90. French. doi: 10.1016/s0221-0363(07)89920-3. PMID: 17762836.
- [153] MANNS MP, MCHUTCHISON JG, GORDON SC, RUSTGI VK, SHIFFMAN M, REINDOLLAR R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial *Lancet* 2001;358:958–65

- [154] DILOU N, PATOUILLARD B, AUDIGIER JC ; Les classifications de prédiction de survie du carcinome hépatocellulaire ; *Gastroenterol Clin Biol*, 2004; 28: 359-366.
- [155] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857. PMID: 18650514
- [156] Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163-73
- [157] Finn RS, Kudo M, Cheng AL, Wyrwicz L, Ngan R, Blanc JF, et al. Final analysis of serum biomarkers in patients (pts) from the phase III study of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [REFLECT]. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supplement 8):59PD.
- [158] Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.

- [159] Bouattour M, Raymond E, Qin S, Cheng AL, Stammerger U, Locatelli G, et al. Recent developments of c-Met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(3):1132-49.
- [160] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54-63.
- [161] Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):859-70.
- [162] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol* 2018. 2018;36:(suppl; abstr 4003).
- [163] Zhu AX, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Blanc JF, Okusaka T, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib: patient reported outcome results across two phase 3 studies (REACH-2 and REACH) *Annals of Oncology*. 2018;29(Issue suppl 8):A 1812.

- [164] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 69, 182–236 (2018)
- [165] Patrick Pham, Voreak Suybeng, Mohamed Takka, Nelly Bosselut, Rodolphe Sobesky, Jocelyne Hamelin, Didier Samuel, Raphaël Saffroy, Antoinette Lemoine, Cirrhose et carcinome hépatocellulaire : diagnostic et suivi biologique, *Revue Francophone des Laboratoires*, Volume 2017, Issue 490, 2017
- [166] Fartoux L, Chazouillères O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):82-7. doi: 10.1002/hep.20519. PMID: 15690484.
- [167] Zarski JP, Doffoel M, Filoche B, Marcellin P, Samuel D, Bedossa P. Hépatite C, cirrhose et carcinome hépatocellulaire [Hepatitis C, cirrhosis and hepatocellular carcinoma]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Mar;32(3 Pt 2):S117-20. French. doi: 10.1016/S0399-8320(08)73274-3. PMID: 18675181.

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:

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 165

سنة : 2023

التهاب الكبد C وسرطان الخلايا الكبدية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023/

من طرف

السيد أغيلاس بن أعمار

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التهاب الكبد C؛ سرطان الخلايا الكبدية؛ الفحص؛ التوعية؛ الوقاية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة
مدير الأطروحة
عضو
عضو

السيد أحمد كاوي
أستاذ في طب الأطفال
السيد ميمون زوهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيدة مريم الشادلي
أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
السيدة سعيدة طلال
أستاذة في الكيمياء الحيوية