



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

ANNEE 2016

THESE N° 109

Les effets indésirables du traitement de l'hépatite C chronique

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/06/2016

PAR

Mme. CHERKAOUI NADA

Née le 16 Mars 1990 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Hépatite C – Chronique – Traitement – Bithérapie

Effets indésirables – Prise en charge

JURY

Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
Mme.	K. KRATI Professeur de Gastro-entérologie	RAPPORTEUR
Mme.	Z. SAMLANI Professeur agrégée de Gastro-entérologie	} JUGES
Mme.	S. OUBAHA Professeur agrégée de Physiologie	
Mme.	S. ZAOUI Professeur agrégée de Pharmacologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





LISTE DES
PROFESSEURS

UNIVERSITÉ CADI AYYAD
FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

:Pr Badie Azzaman MEHADJI

:Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

:Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

:Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

:Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

:Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologieobstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANHoussine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale

ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKR AOUI	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumatologie orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumatologie orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
FIKRY Tarik	Traumatologie orthopédie A		

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- reanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICH Mohamed	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed	Traumatologie -	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire

BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENOUF Rachid	Pneumo-	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSI	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- reanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed	Anesthésie-	SORAA Nabila	Microbiologie - virology
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie-	TAZI Mohamed	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virology
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

PROFESSEURS ASSISTANTS

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation	LAFFINTI Mahmoud	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay	Chirurgie Thoracique



DEDICACES

*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*



✿ Je dédie cette thèse ... ✍

*A Mes Très Chers Parents Mr Jamal
CHERKAOUI et Mme Souad MAAROUFI*

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Vous êtes les meilleurs, vous avez su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

*J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves
Que Dieu vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie afin que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin...*

Ce travail est votre œuvre, vous qui m'avez donné tant de choses et vous continuez à le faire... J'aimerais pouvoir vous rendre tout l'amour que vous m'avez offert, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie.

Sans vous, je ne suis rien, je vous dois tout.

Je vous aime papa et maman

A mon cher époux Mehdi,

Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments envers toi.

Merci pour ton amour, ton affection, ton attention et ta patience.

Merci pour tes encouragements qui ont toujours été pour moi d'un grand réconfort.

Merci pour tout.

Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et nous procurer une longue vie paisible

A ma très chère petite sœur Oumnia

Aucun mot ne saurait décrire à quel point je t'aime et je vous suis fière d'être ta sœur aînée

Je te souhaite tout ce qu'il ya de meilleur au monde et je serais toujours là pour t'épauler dans tout ce que tu entreprends.

Puissions-nous rester unies dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue.

A mes beaux parents, et à ma belle soeur
Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous
me portez, de votre bonté exceptionnelle.
Puisse Dieu le tout puissant vous donner santé, bonheur et
longue vie

A mes grands parents
Je sais que vous êtes fiers de voir cet accomplissement se
concrétiser
Puisse dieu vous accorder santé et longue vie pour être témoins
du reste et de vous en réjouir

A mes chers oncles et tantes et leur époux
Je vous dédie ce travail en gage de mon amour et de mon
respect, et en souvenir aux bons moments de famille.

A la mémoire de Najate et Faïçal
La vie a fait que vous ne soyez plus là aujourd'hui
Je sais que vous auriez été fiers ...
Là où vous êtes reposez en paix

A toute ma famille
En témoignage de mon attachement et de ma grande
considération.
J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de
mes sentiments les plus chaleureux.
Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à
votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours
pour vous honorer.
Tous mes vœux de bonheur et de santé

*A mes chères amies amies Khaoula, Yasmína, Karíma, Síham,
Houda, Amal, Leíla, Ghíta*

*Nous avons partagé ensemble plein de moments de joie et
surmonté des moments de frustration*

*Nos vie ont parfois pris des chemins parallèles, mais sans
jamais vraiment se séparer*

*Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient
éternelles.*

A moi-même,

*Sans aucune prétention, pour que je sache rester égale à moi-
même et à mes valeurs profondes*

Pour avoir le luxe de rester intègre

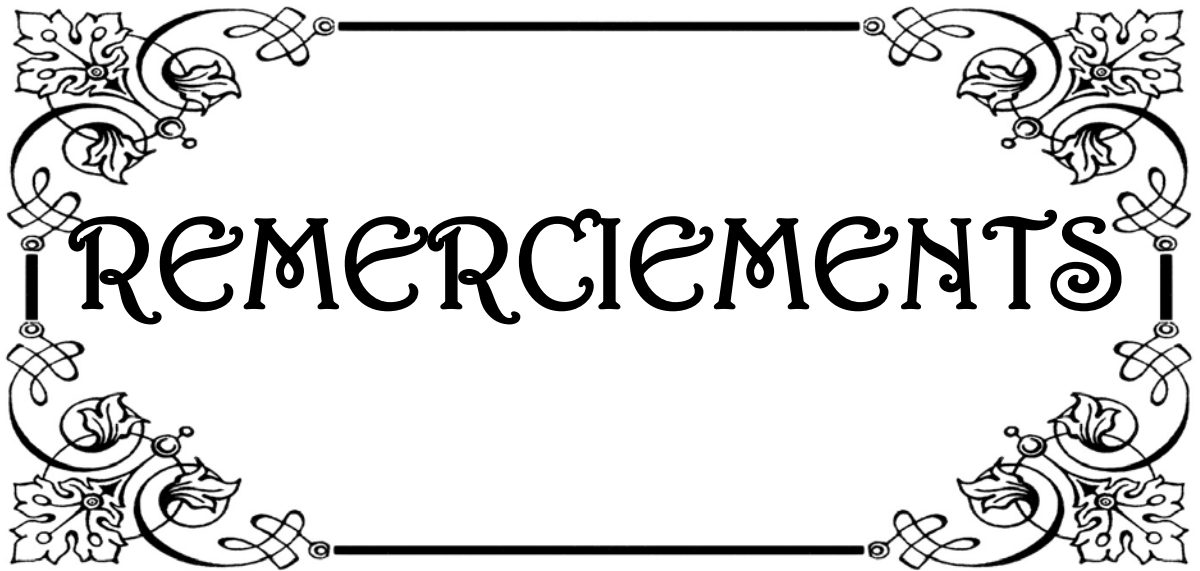
Et pour garder en tête que le dur labeur paie

*A tous ceux qui d'une manière ou d'une autre ont forgé ce que
je suis aujourd'hui*

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

A tous mes enseignants tout au long de mes études

*À tous ceux qui ont choisi cette pénible voie et continuent de
s'en féliciter*



REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR LAMIA ESSAADOUNI

Chef de service de Médecine interne

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de présider ma thèse et de siéger parmi cet honorable jury.

Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi votre modestie qui restent exemplaires. Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grand estime.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR KHADIJA KRATI

Chef de service de Gastro-entérologie

Nous vous remercions pour la gentillesse et Le sérieux avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide. Vous nous avez reçus en toute circonstance avec sympathie et bienveillance.

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE

MADAME LE PROFESSEUR ZOUHOUR SAMLANI

Professeur agrégé de Gastro-entérologie

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de collaborer à ce travail. Nous vous en remercions profondément. Votre rigueur, votre sérieux et votre dévouement sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale. Veuillez croire, chère Maître, à l'expression de notre profonde reconnaissance et notre grand respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR SOFIA OUBAHA

Professeur agrégé de Physiologie

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

***A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Madame LE PROFESSEUR SANAA ZAOUI***

Professeur agrégé de Pharmacologie

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.



ABREVIATIONS

Liste d'abréviations

Ac	:	Anti-corps
AFEF	:	Association Française d'Etude du Foie
AINS	:	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALAT	:	Alanine Amino Transférase
ARN	:	Acide RiboNucléique
ASAT	:	Aspartate Amino Transférase
ATCD	:	Antécédent
CHC	:	Carcinome Hépatocellulaire
EPO	:	Erythropoïétine
FDR	:	Facteur De Risque
FOGD	:	Fibroscopie Oeso Gastro Duodénale
G-CSF	:	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GM-CSF	:	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HAS	:	Haute Autorité de Santé
Hb	:	Hémoglobine
HTP	:	HyperTension Portale
IL	:	Interleukine
INF	:	Interféron
IP	:	Inhibiteur de Protéase
IRCT	:	Insuffisance Rénale Chronique Terminale
IRSS	:	Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine
LKM1	:	Liver Kidney Microsomal Type 1
NFS	:	Numération Formule Sanguine
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PBH	:	Ponction Biopsie Hépatique
PCR	:	Polymerase Chain Reaction
PEG	:	PolyEthylène Glycol

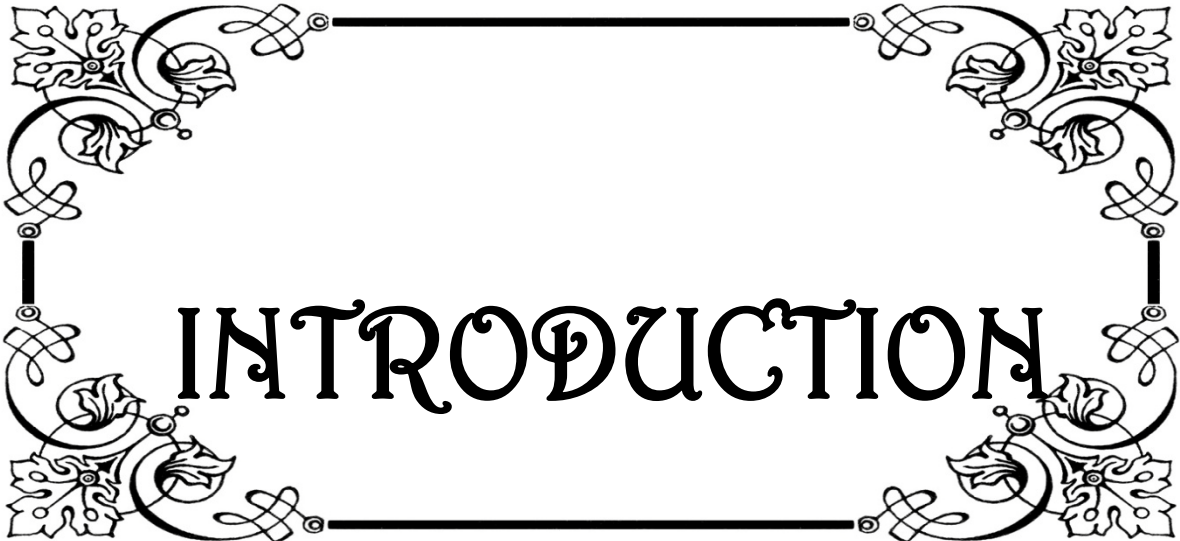
PNN	:	PolyNucléaire Neutrophile
PLQ	:	Plaquette
RVL	:	Réponse Virologique Lente
PVP	:	Réponse Virologique Prolongée
RVR	:	Réponse Virologique Rapide
RVS	:	Réponse virologique Soutenue
SC	:	Sous Cutané
TNF	:	Tumor Necrosis Factor
TP	:	Taux de Prothrombine
TPO	:	Thyroperoxydase
TSH	:	ThyroStimulating Hormone
VHB	:	Virus de l'hépatite B
VHC	:	Virus de l'hépatite C
VIH	:	Virus de l'Immunodéficience Humaine



PLAN

Introduction	01
Patients et méthodes	04
Résultats : Etude descriptive	08
I. les caractéristiques de la série	09
1. Le nombre de patients	09
2. L'âge	09
3. Le sexe	10
4. Le niveau socio-économique et la couverture sociale	11
5. Les facteurs de risque hépatitiques et le mode de contamination	12
6. Les Comorbidités	13
7. Les caractéristiques virologiques	14
8. Le profil évolutif	17
II. Le Traitement	23
1. Les moyens thérapeutiques	23
2. Les indications	24
3. La surveillance thérapeutique	24
4. La réponse thérapeutique	25
III. Les effets indésirables	27
1. Type et prévalence	27
2. Caractéristiques et gestion	28
IV. Impact des effets indésirables sur le traitement	41
V. Impact des effets indésirables sur la réponse thérapeutique	44
Résultats : Etude analytique	46
I. Corrélation entre effets secondaires et l'âge	47
II. Corrélation entre effets secondaire et le sexe	48
III. Corrélation entre effets secondaires et antécédents	48
IV. Corrélation entre effets secondaires et la cytolyse	48
V. Corrélation entre effets secondaires et la fibrose hépatique	49
VI. Corrélation entre effets secondaires et la charge virale	50
VII. Corrélation entre les effets secondaires et le génotype	51
VIII. Corrélation entre les effets secondaires et le schéma thérapeutique	51
IX. Corrélation entre les modifications thérapeutiques et la réponse virologique	52
<i>Synthèse de l'analyse bivariée des effets secondaires</i>	52
Discussion	53
I. Le traitement de l'hépatite virale C chronique	54

1. L'évolution du traitement dans le temps	54
2. Les modalités thérapeutiques	55
3. Le bilan pré-thérapeutique	63
4. La surveillance du traitement	65
X. Les effets indésirables au cours du traitement de l'hépatite C chronique	66
1. Les effets indésirables liés à l'interféron	66
2. Les effets indésirables liés à la ribavirine	79
III. Impact des effets indésirables sur le traitement	81
IV. Impact des effets indésirables sur la réponse virologique	81
V. Place de la gestion des effets indésirables dans l'optimisation de la bithérapie	82
1. Mesures globales	83
2. Gestion spécifique	83
3. Hépatite C et Interactions médicamenteuses	92
Conclusion	94
Résumés	97
Annexes	101
Bibliographie	108



INTRODUCTION

L'hépatite virale C (HVC) est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale mais aussi à l'échelle nationale. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 185 millions de porteurs chroniques de VHC (soit 3% de la population générale) sont présents dans toutes les régions du monde mais avec des variations géographiques entre l'Afrique (5.3%), l'Amérique (1.7%), la Méditerranée Orientale (4.6%), l'Europe (1%), l'Asie du Sud-est (2.2%) et le Pacifique Occidentale (3,9%). [1,2] Au Maroc, Sa prévalence serait de 0,9 à 1,2 % [3,4].

Sa gravité découle non seulement de sa fréquence mais essentiellement de son potentiel évolutif. En effet, l'affection reste pauci symptomatique durant plusieurs décennies, et n'entraîne durant cette période aucune complication et de ce fait, et dans la majorité des cas, le diagnostic et la prise en charge des patients infectés surviennent à un stade tardif de l'infection. Le VHC, bien que non cytopathique induit une réponse immunitaire contre les hépatocytes infectés, entraînant des lésions hépato cellulaires et une hépatite chronique évoluant à bas bruit pouvant aboutir au développement d'une cirrhose et d'un carcinome hépato cellulaire. [5]

En matière d'hépatite virale C chronique, le principal objectif du traitement quand ce dernier est indiqué est la guérison de l'infection, à savoir l'éradication virale. Cet objectif primaire est un paramètre quantifiable, il est d'ailleurs considéré comme le critère de jugement principal dans les études cliniques évaluant les nouvelles molécules antivirales dans l'hépatite C. On parle d'obtention d'une réponse virologique prolongée.

La norme des soins en matière de VHC est en perpétuelle évolution, et si à l'heure actuelle les antiviraux à action directe sont entrain de révolutionner le traitement, ce dernier a longtemps été bien codifié, reposant sur la bithérapie combinant interféron et ribavirine [6] permettant une guérison dans plus de la moitié des cas. Les résultats sont encore meilleurs lorsque le traitement est optimisé. [7]

Malgré ces succès thérapeutiques, un pourcentage non négligeable de patients reste en échec thérapeutique, au moins sur le plan virologique. Parmi les causes de cet échec, le traitement souvent contraignant mais aussi et surtout une mauvaise observance et une

diminution des doses optimales du traitement ou de la durée de celui-ci secondaire aux effets indésirables de la bithérapie antivirale. [8]

Les principaux effets secondaires de la bithérapie antivirale sont le syndrome pseudo grippal, l'asthénie, les troubles psychiatriques, les manifestations dermatologiques et les perturbations hématologiques et thyroïdiennes.

Ces divers effets secondaires peuvent modifier considérablement la qualité de vie des malades. Il est donc important de les prendre en charge rapidement après leur apparition, au mieux tenter de les anticiper. Il apparait essentiel d'assurer une éducation thérapeutique bien adaptée de façon à ce que le malade puisse mieux comprendre son traitement et y adhérer plus facilement afin d'obtenir une plus grande chance de guérison .

Par la présente étude, nous allons décrire et analyser les effets secondaires des traitements anti viraux au cours de l'HVC et nous proposons aussi de mettre le point sur les difficultés qu'engendre le traitement de cette population particulière de malades au sein du CHU Mohammed 6 de Marrakech et essayer d'en tirer des solutions pratiques visant à prévenir et à gérer ces derniers afin d'optimiser le traitement et de ce fait améliorer le cours évolutif de la pathologie .

❖ **Notre travail a pour objectif de :**

- ✚ Evaluer la prévalence des effets secondaires chez les patients traités par bithérapie pégylée et situer leur moment de survenue par rapport à la chronologie du traitement.
- ✚ Déterminer l'existence ou non d'une éventuelle corrélation entre les effets secondaires et les caractéristiques virologiques, biochimiques, radiologiques et histologiques des hépatites virales C; ainsi que la corrélation avec la réponse thérapeutique.
- ✚ Proposer des solutions pour ces effets secondaires afin de prévenir et mieux gérer ces manifestations pour une meilleure adhésion des patients au traitement.



MATERIEL ET
METHODES

I. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive et analytique conduite au service d'hépatogastroentérologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

II. Date de l'étude :

Cette étude s'est étendue sur une période de 12 ans, du mois de Janvier 2002 Au mois de Janvier 2014

III. Population cible

Critères d'inclusion :

Patients ayant une hépatite C chronique porteurs d'anti-corps anti VHC déterminés par Elisa 3^{ème} génération dont l'ARN du VHC a été mis en évidence par PCR et traités par bithérapie pégylée.

Critères d'exclusion :

- ✓ Patients recevant un autre protocole thérapeutique.
- ✓ Patients diagnostiqués mais non traités.
- ✓ Patients ayant une hépatite virale C aigue.

IV. Méthodes

Pour aborder notre étude, nous avons utilisé une fiche d'exploitation comportant les variables suivantes :

- Données :
Epidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, endoscopiques et histologiques.
- Le bilan pré-thérapeutique.
- Les protocoles thérapeutiques :

1. Molécules et posologies :

- Interféron α -2a (180 μ g/sem, 135 μ g/sem)
- Interféron α -2b (1 à 1,5 μ g/sem)
- Interféron standard (3MUI x3/sem)
- Ribavirine (800 à 1200 mg/j)

2. Durée du traitement :

- Patients naïfs :
 - ◆ Si génotype 2 ou 3 (24semaines)
 - ◆ Si génotype 1 (48 semaines en cas de réponse rapide = ARN du VHC négatif à S4 de traitement) et (72 semaines si réponse lente = diminution de l'ARN du VHC < 2 log de 10 à S12 de traitement)
- Patients rechuteurs :
 - ◆ Génotype 2 (48semaines)
 - ◆ Génotype 1 (72semaines)
- La Surveillance du traitement :
 - Surveillance de l'efficacité : ARN du VHC à S4, S12, S24 et 6 mois après la fin du traitement
 - Tolérance :
 - ◆ Hémogramme et transaminases à J15 de traitement et ensuite tous les mois jusqu'à la fin du traitement.
 - ◆ TSH, glycémie, acide urique de façon trimestrielle.

V. Collecte des données

Notre source de données était :

- Les registres d'hospitalisation.

- Les dossiers médicaux du service de gastro-entérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Le système informatisé d'archivage.
- La collaboration du personnel médical et paramédical.

Notre fiche d'exploitation nous a permis de recueillir les données sur les variables à l'étude.

VI. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 19.0. L'analyse descriptive a consisté au calcul des fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives, et des paramètres de positionnement et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, écart-type).

La distribution normale des variables a été étudiée par le test de Kolmogorov-Smirnov. En analyse bivariée, la comparaison des variables qualitatives a fait appel au test statistique de Chi² de Pearson et celui de Fisher si nécessaire. Le test t de Student ou le test de Mann Whitney ont été utilisés pour comparer les variables continues.

Le seuil de significativité était retenu pour un $p < 0,05$.

VII. Considérations éthiques

L'anonymat et la confidentialité des données ont été respectés.



RESULTATS :
ETUDE
DESCRIPTIVE

I. Caractéristiques de la série :

1. Nombre de patients :

Notre série comporte 97 cas de patients porteurs d'hépatite C chronique et répondant à nos critères d'inclusion, recrutés entre Janvier 2002 et Janvier 2014.

2. L'âge :

Nous avons réparti les patients de notre série par classes d'âge à l'aide du diagramme suivant. L'âge retenu chez nos patients est celui au moment du début du traitement antiviral.

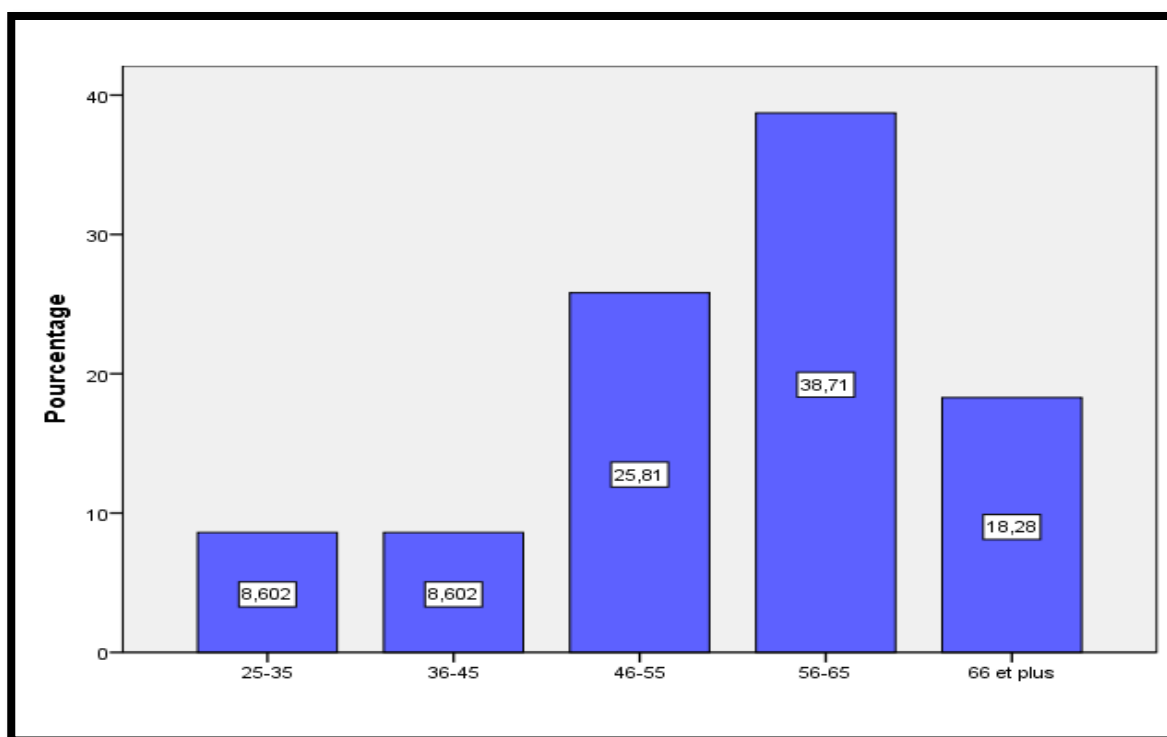


Figure1 : Répartition des patients selon l'âge

La répartition en fonction de la tranche d'âge a objectivé que 38,71% (n=36) de nos patients avaient un âge entre 56-65 ans. (Figure 1)

L'âge moyen de nos patients sous traitement antiviral pour une HVC et répondant à nos critères d'inclusion, était de 56,10 ans, avec des extrêmes qui se situaient entre 26 et 80 ans, une médiane de 58 ans et un écart-type de 11,80. (Tableau I)

Tableau I : Les caractéristiques de dispersion selon l'âge

Moyenne (année)	56,10
Médiane (année)	58,00
Ecart-type (année)	11,80
Minimum (année)	26
Maximum (année)	80

3. Le sexe :

Nous avons noté une légère prédominance féminine au sein de notre série. (figure 2)

- 51 femmes soit 52.69 %
- 46 hommes soit 47.31 %
- Sex- ratio (Homme/Femme) = 0,90

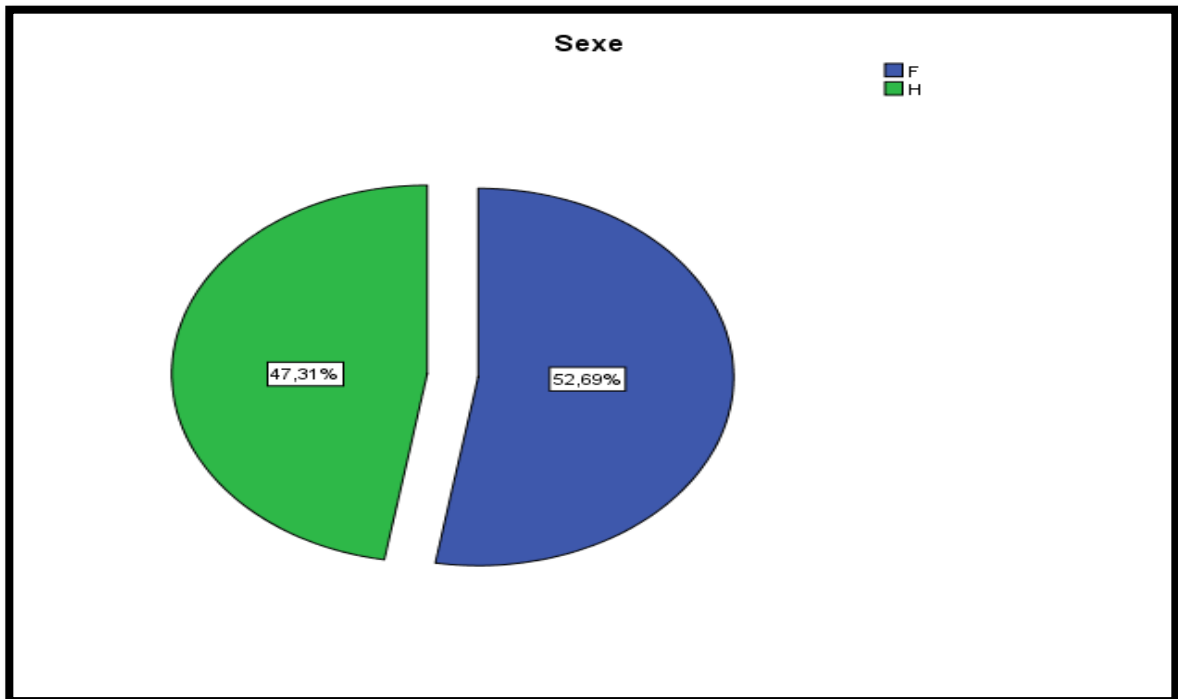


Figure 2: Répartition selon le sexe

4. Le niveau socio-économique et la couverture sociale :

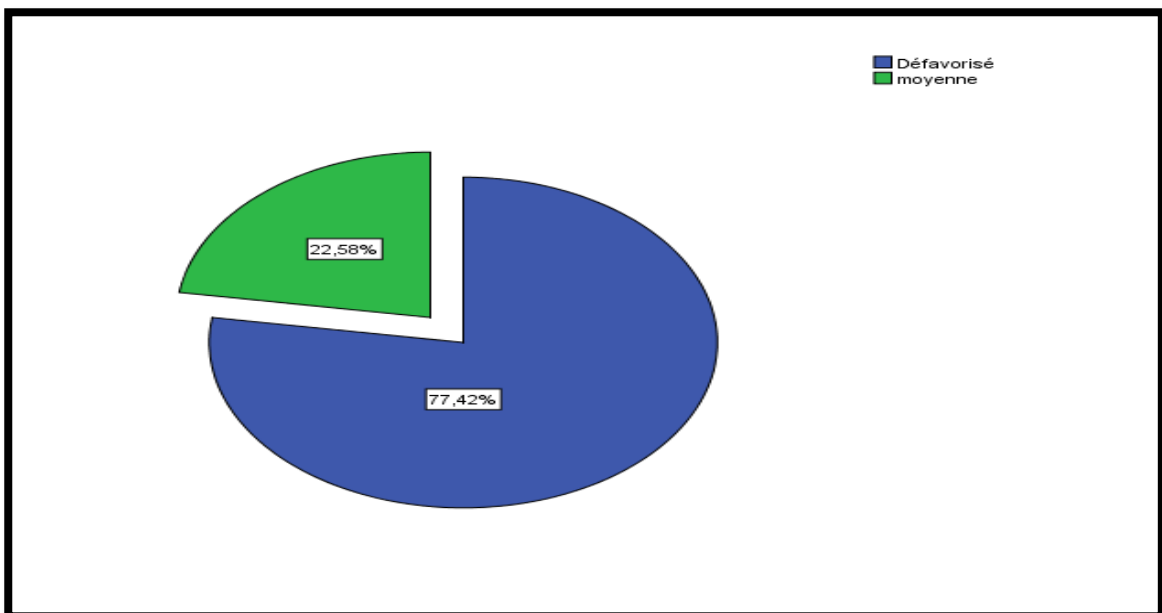


Figure 3: Répartition selon le niveau socio économique

La majorité de nos patients : 77,42 % (n=75) sont issus de milieux défavorisés, tandis que 22,52 % (n=22) sont issus de la classe moyenne. (Figure 3)

En termes de couverture sociale, 33,30 % (n=32) des malades étaient Ramedistes versus 33,30% (n=32) mutualistes, tandis que 33,40 % (n=33) n'avaient aucune couverture médicale (le système RAMED n'a été mis en place qu'à partir de 2011)

5. Les Facteur de risque hépatitiques et le mode de contamination :

Un ou plusieurs facteurs de risque hépatitiques ont été retrouvés chez 94,6% (n=88) de nos patients

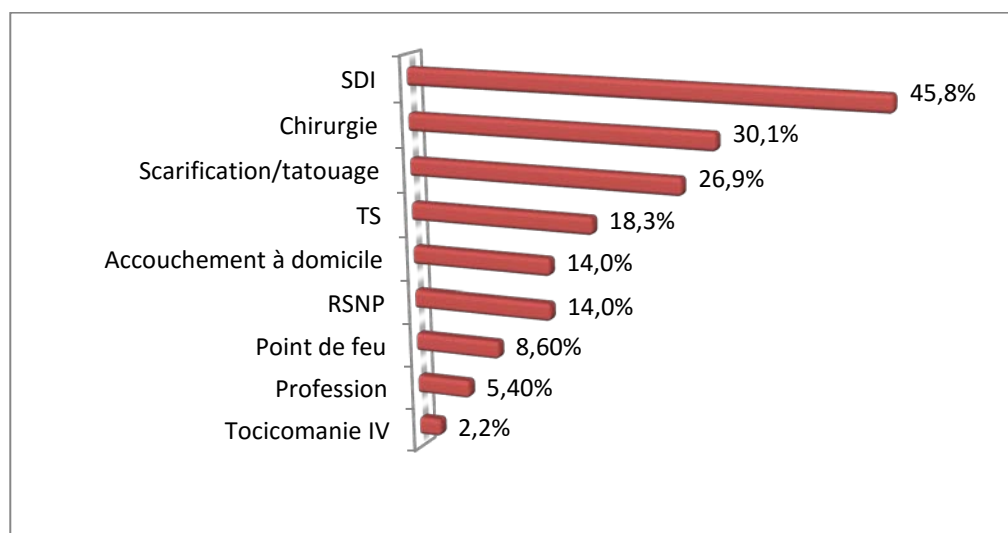


Figure 4 : Répartition selon les FDR hépatitiques

Parmi les FDR hépatitiques dénombrés au sein de notre série, les soins dentaires—principalement informels, restent le principal facteur retrouvé avec un pourcentage de 45,8% (n=44). Il faut noter cependant que chez la majorité de nos patients plusieurs FDR sont retrouvés chez le même sujet. (Figure 4, tableau 2)

Tableau II : Autres FDR retrouvés

	Effectifs	Pourcentage
Conjoint HVC positif	1	1,1 %
Enfant HVC+	1	1,1 %
Frère et sœur HVC+	1	1,1 %
Mère HVC+	1	1,1 %

6. Les co-morbidités

Les antécédents que nous nous sommes acharnés à relever dans notre série, sont ceux susceptibles d'avoir un impact pronostic sur le cours évolutif de l'infection et la réponse au traitement antiviral. Aussi, ceux susceptibles d'être décompensés ou d'induire un effet indésirable au cours du traitement. (Figure 5)

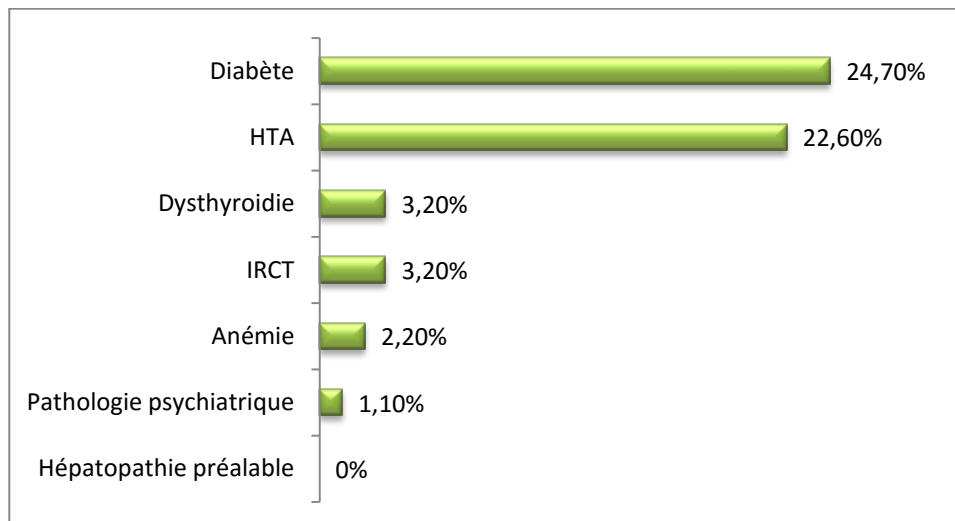


Figure 5 : Répartition selon les comorbidités associées

Les habitudes toxiques sont souvent intriquées de façon intime à certains FDR hépatitiques, mais aussi et surtout, certaines habitudes toxiques conditionnent la réponse thérapeutique au traitement antiviral.

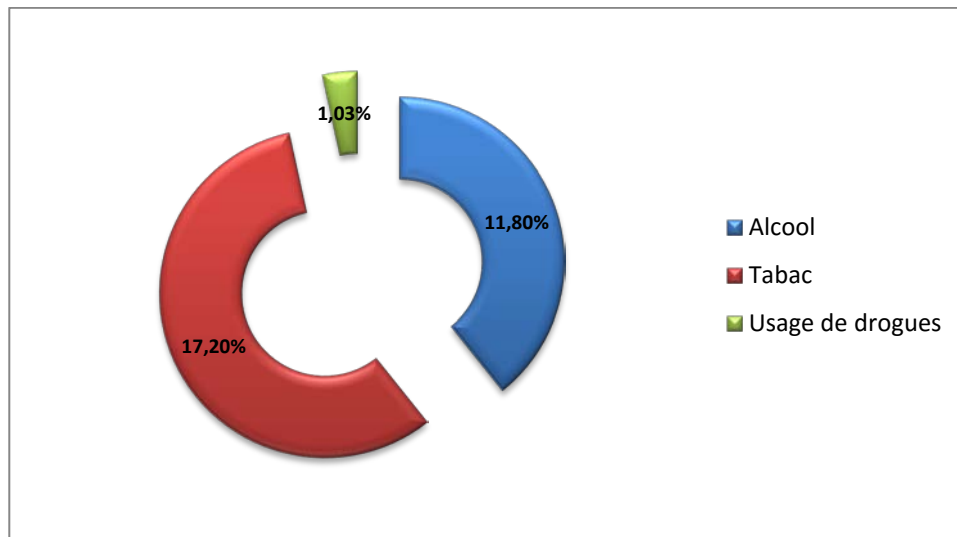


Figure 6 : Répartition selon les habitudes toxiques

Le tabagisme et l'usage d'alcool représentent les 2 habitudes toxiques les plus fréquemment retrouvées dans notre série avec des pourcentages respectifs de 17,20 % (n=17) et de 11,80 % (n=12). (Figure 6)

7. Les caractéristiques virologiques :

La découverte d'une sérologie HVC positive (Ac anti-HVC) impose de réaliser une quantification de l'ARN viral par Polymerase Chain Reaction (charge virale) ainsi qu'un génotypage.

7.1. Génotype viral :

Nous avons trié, nos patients, selon leur génotype viral, les résultats sont résumés sur le graphique ci-dessous.

7.1.1. Type

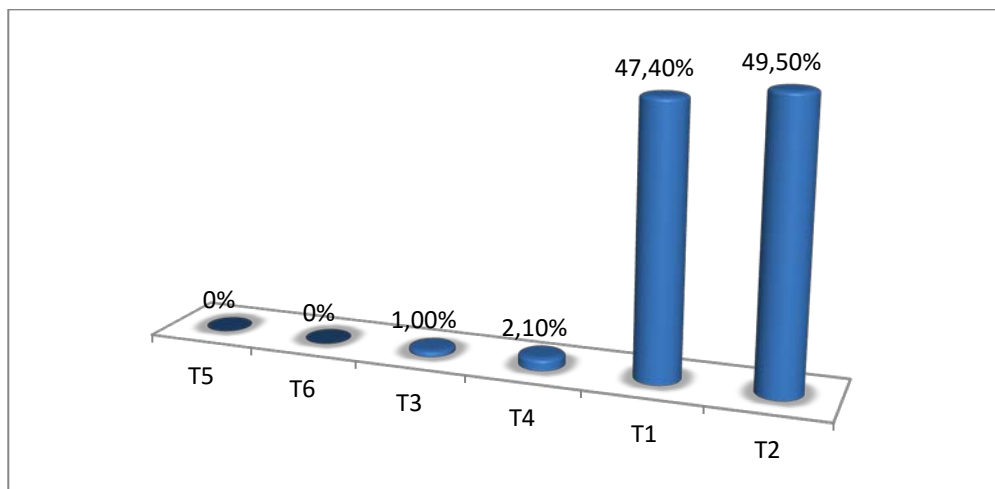


Figure 7 : Répartition selon le génotype viral

Dans notre série le génotype 2 était le plus fréquemment rencontré avec une fréquence de 49,50 % (n=48) suivi de près par le génotype 1 : 47,40 % (n=46)

Les génotypes 4 et 3 étaient beaucoup plus rares avec des pourcentages respectifs de 2,10 % (n=2) et 1% (n=1) et ont été retrouvés chez des populations spéciales de malades. (Un patient originaire de Russie et patient en IRCT sous hémodialyse pour le génotype 4. Le génotype 3 a été retrouvé chez le seul patient avec des antécédents de toxicomanie de la série).

On note une absence des génotypes 5 et 6 (Figure 7)

7.1.2. Sous type :

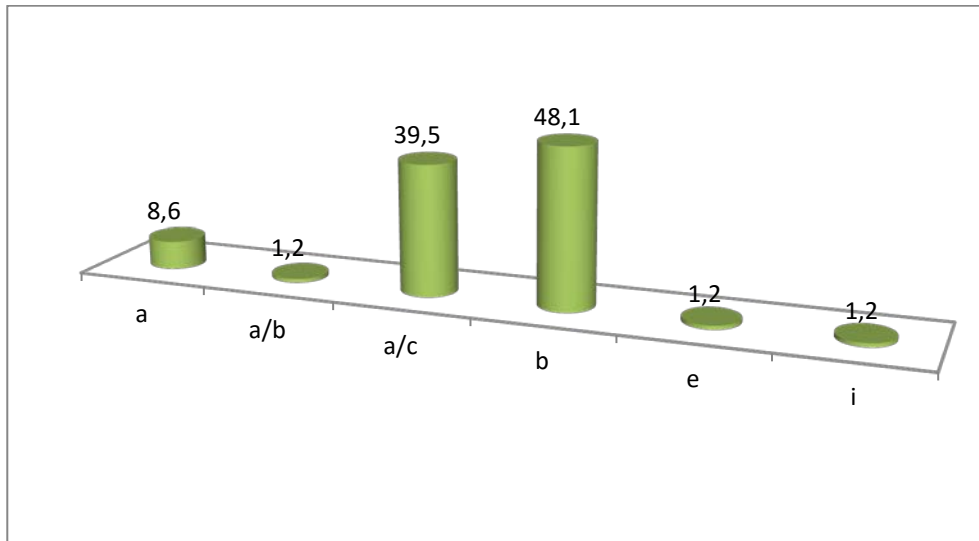


Figure 8 : Répartition selon le sous type

7.2. Charge virale

La charge virale est déterminée à l'aide de la Polymerase Chain reaction,. Dans notre série, nous avons pris la valeur de 600.000 UI/ml (5.78 Log) pour définir deux tranches de charge virale. Cette valeur constitue, dans de récentes études, une limite –seuil entre une charge virale initiale dite faible et une charge virale. La répartition est représentée dans la figure9.

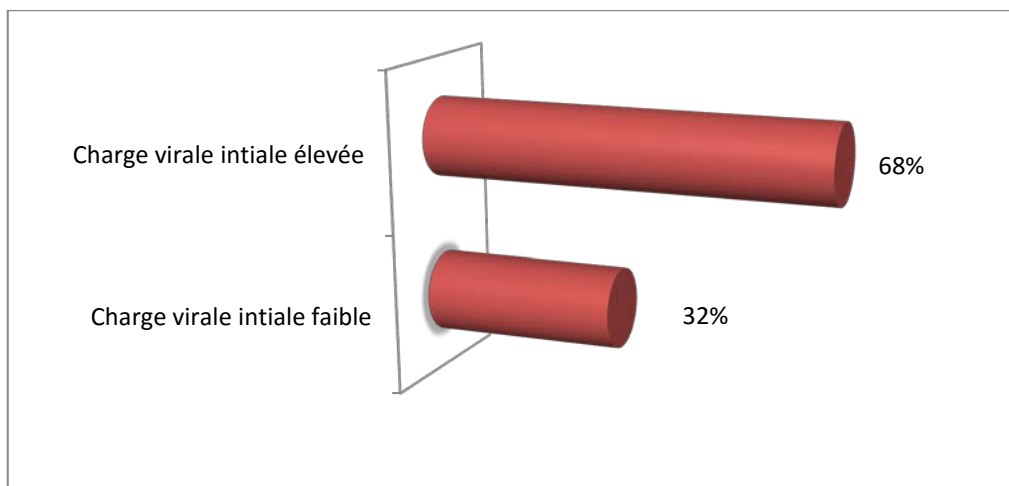


Figure 9 : Répartition selon la charge virale initiale

8. Le profil évolutif et les facteurs pronostiques

8.1. Données cliniques :

8.1.1. Répartition selon les signes d'insuffisance hépatocellulaire :

15,1% (n=14) des patients de notre série présentaient des signes d'insuffisance hépatocellulaire. Les anomalies se répartissaient comme suit (Tableau 3)

Tableau III : Signes d'insuffisance hépatocellulaire retrouvés

	Effectifs	Pourcentage
Angiome stellaire	1	1,1 %
Erythrose palmaire	1	1,1 %
Hippocratisme digital	1	1,1 %
Ictère	1	1,1 %
Sub-ictère	10	10,8 %

8.1.2. Répartition selon les signes d'hypertension portale et de cirrhose :

Au sein de notre série 12,9 % (n=12) des patients présentaient des signes d'HTP et 24,74% (n=24) présentaient des signes de cirrhose (notamment l'hépatomégalie à bord inférieur tranchant) (Voir tableau 4)

Tableau IV : Signes d'hypertension portale et de cirrhose

	Effectifs	Pourcentage
Signes d'HTP	12	12,9 %
Signes de cirrhose	24	24,74 %

8.2. Données biologiques :

8.2.1. Répartition selon la cytolysé hépatique :

La valeur des transaminases (ALAT) permet de distinguer deux profils évolutifs de l'hépatite chronique C : les formes avec ALAT normales et celles avec ALAT élevées. Les premières seraient corrélées à un risque fibrosant plus faible et à une maladie hépatique moins sévère et donc à un meilleur pronostic.

Comme indiqué sur la figure ci-dessous, 75,26 % (n=73) des patients de notre série avaient un taux d'ALAT élevé au moment du bilan pré-thérapeutique. Par contre 24,74 % (n=24) ne présentaient pas de cytolysé (Figure 10)

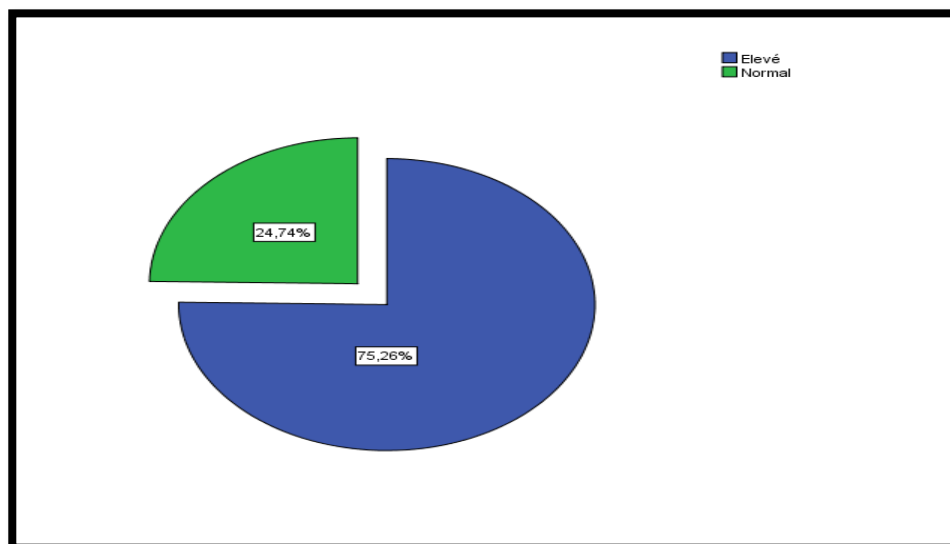


Figure 10 : Répartition selon la cytolysé hépatique

8.2.2. Répartition selon le taux de prothrombine :

90,72 % (n=88) des patients de notre série avaient un taux de prothrombine normal et 9,28 % (n=9) avaient un TP bas.

8.2.3. Répartition selon le taux d'albumine :

L'albuminémie était normale chez 74,22 % des patients (n=72) et était basse chez 25,78% (n=25).

8.2.4. Répartition selon la ferritinémie :

Au cours de l'hépatite C chronique, les marqueurs sériques du Fer- dont la ferritinémie sont souvent augmentés. Cette surcharge pourrait être corrélée à la sévérité des lésions hépatiques et à une moins bonne réponse au traitement antiviral.

54,8 % (n=53) des patients au sein de notre série avaient un taux de ferritinémie normal et 46,2 % (n=44) étaient en hyperferritinémie

8.2.5. Répartition selon la cryoglobulinémie :

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines qui précipitent à une température < 37°C. L'infection par le virus de l'hépatite C, virus lymphotrope, s'associe souvent à des manifestations auto-immunes extra-hépatiques dont la cryoglobulinémie mixte. Cette cryoglobulinémie est souvent asymptomatique.

Dans notre série la cryoglobulinémie s'est révélé être positive dans 2,4% des cas (n= 2)

8.2.6. Répartition selon la présence d'une co-infection B :

La sérologie complète de l'hépatite virale B fait partie de l'examen systématique chez tout patient atteint d'hépatite virale C chronique et candidat à un traitement antiviral. La coinfection B aurait un impact péjoratif sur l'évolution de la maladie et la réponse thérapeutique.

Dans notre série : 4,1% (n=4) des patients avaient une hépatite B chronique en cours et 4,1% (n=4) avaient une infection guérie

8.2.7. Répartition selon la présence d'une co-infection VIH :

L'état d'immunodéficience engendré par l'infection VIH modifie grandement l'histoire naturelle de l'infection Virale C chronique et conditionne la réponse thérapeutique.

Dans notre série aucun patient n'était co-infecté par le virus de L'immunodéficience humaine.

8.3. Données morphologiques :

8.3.1. Echographie hépatique :

L'échographie hépatique était réalisée chez tous nos patients ; elle a objectivée un foie dysmorphique chez 20,62 % (n=21) de nos patients, des signes d'HTP chez 8,25 % (n=7), une stéatose hépatique chez 11,34 % (n=10). Alors qu'elle était normale dans la plupart des cas : 58,76% (n=59)

8.3.2. Fibroscopie oeso-gastro-duodénale :

La FOGD a été faite chez 82,5 % (n=80) des patients de notre série et a objectivé la présence de varices oesophagiennes ou oesogastriques chez 28,7 % (n=23) des cas.

Une gastropathie hypertensive a été retrouvée chez 6,25% des patients (n=5).

8.4. Données histologiques :

8.4.1. Répartition selon les moyens d'étude :

Dans le but d'évaluer le degré d'activité et le stade de fibrose de l'hépatite virale C au sein de notre série, la biopsie hépatique a été effectuée chez 73,2 % (n=72) des patients, le Fibroscan chez 55,7% (n=54) et le Fibrotest dans 29,9 % (n=29) des cas. (Figure 11)

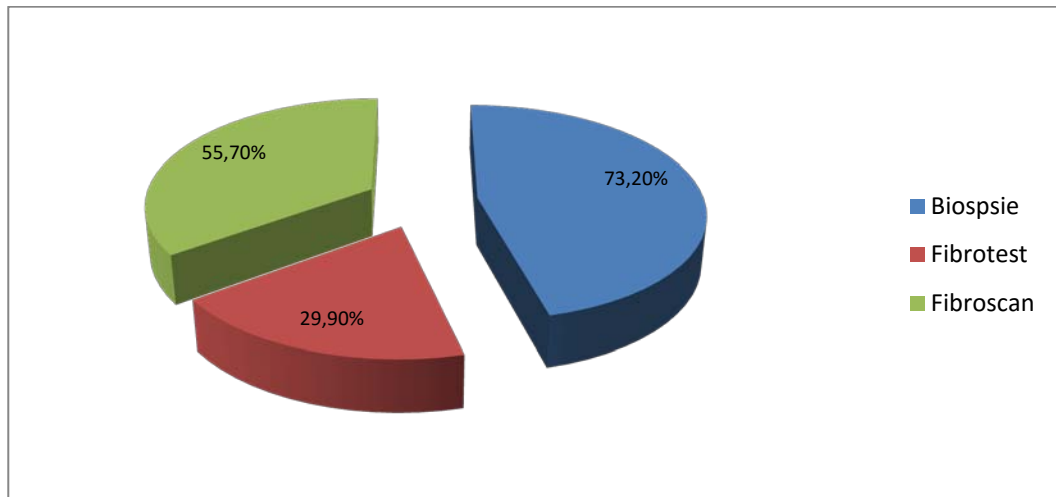


Figure 11 : Répartition selon les moyens d'étude utilisés pour l'évaluation de la fibrose hépatique

8.4.2. Répartition selon le degré initial de la fibrose hépatique.

❖ **PBH**

Dans notre série, la fibrose hépatique a été évaluée selon la grille de Métavir. (annexe I)

Les patients furent classés comme suit (Figure 12) :

- 18,05 % (n=13) ont été classé F1
- 41,66 % (n=30) ont été classé F2
- 23,61 % (n=17) ont été classé F3
- 16,66 % (n=12) ont été classé F4

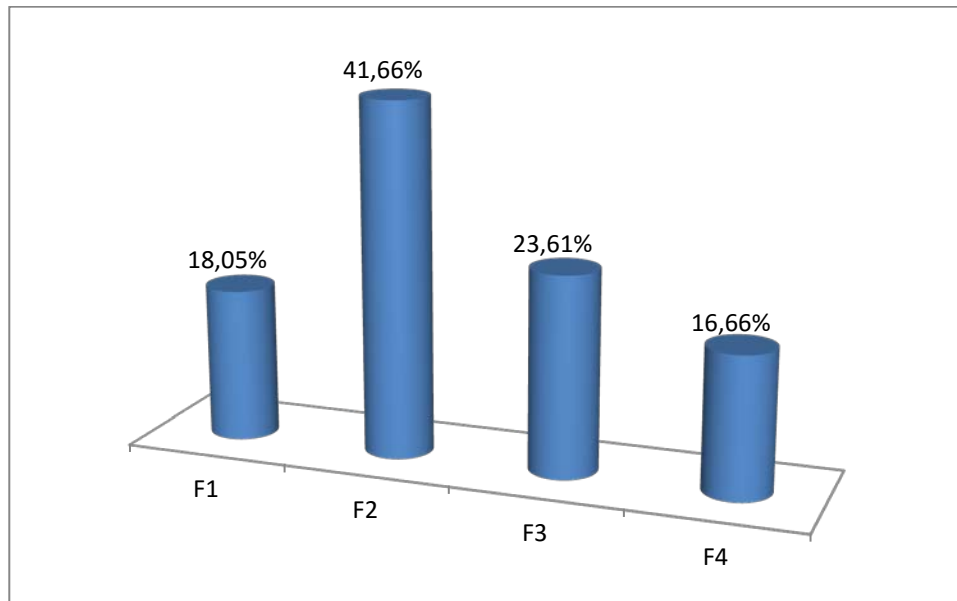


Figure 12 : Répartition selon le degré de fibrose à la biopsie

❖ **Fibrotest :**

Les patients de notre série ayant bénéficié d'un fibrotest étaient classés selon la grille de Métavir après conversion (annexe I) (Figure 13)

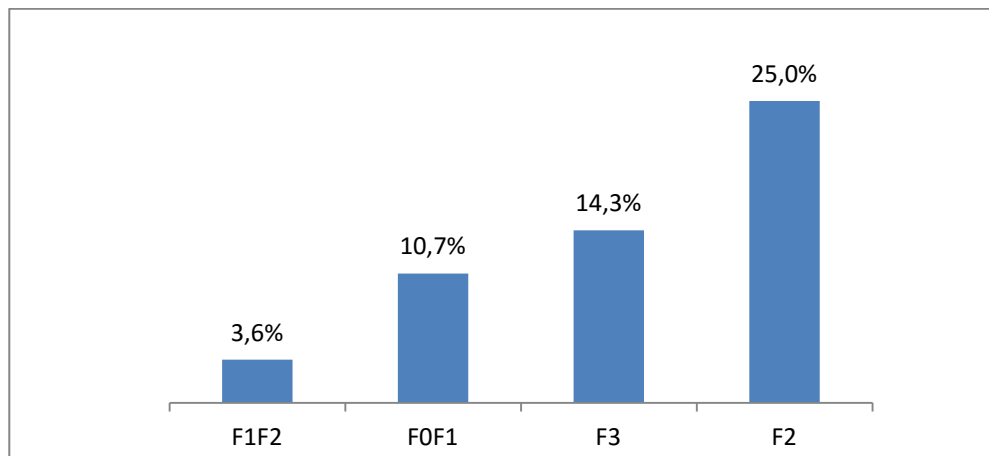


Figure 13 : Répartition de la Fibrose au Fibrotest

❖ **Fibroscan :**

L'élasticité exprimée en Kpa est convertie selon des tableaux de conversion en grille de Métavir (annexe I) (Figure 14)

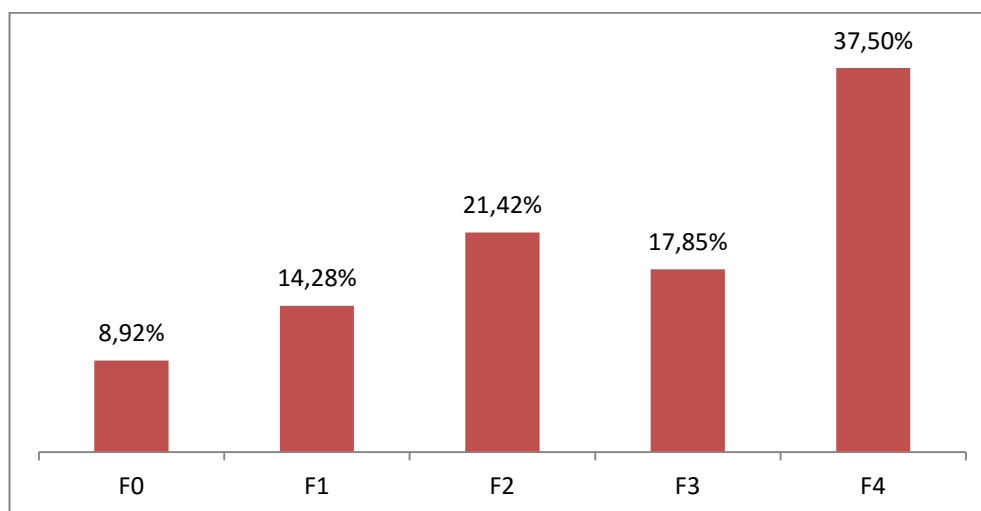


Figure 14 : Répartition de la fibrose au Fibroscan

II. Traitement antiviral :

1. Les moyens thérapeutiques :

Tableau V : Les protocoles thérapeutiques utilisés

	Effectifs	Pourcentage
Interféron pégylé alpha2a	4	4,1 %
Interféron pégylé alpha2a+ribavirine	35	36,1 %
Interféron pégylé alpha2b+ribavirine	52	53,6 %
Interféron standard	1	1,0 %
interféron standard+ribavirine	5	5,2 %
Total	97	100,0 %

2. Les indications thérapeutiques :

Au sein de notre série, la durée de traitement était en fonction du génotype et de la cinétique de la réponse thérapeutique. Le tableau ci-dessous (tableau 6) résume les indications thérapeutiques.

Tableau VI : Les indications thérapeutiques

			Profil thérapeutique		Durée de traitement		
			Naïf	rechuteur	24sem	48 sem	72 sem
Stade de fibrose	F1	effectif	14	0	8	4	2
		%	100%	0%	57,14%	28,57%	14,28%
	F2	effectif	35	1	14	9	13
		%	97,22%	2,77%	38,88%	25 %	36,11%
	F3	effectif	27	2	18	5	6
		%	93,10%	6,89%	62,06%	17,24%	20,68%
	F4	Effectif	15	3	5	10	3
		%	83,33%	16,66%	27,77%	55,55%	16,66%

3. La Surveillance thérapeutique :

3.1. Au cours du traitement:

- A J15 : Surveillance clinique, hémogramme, ALAT
- A S4, S12, S24 et S48 (si génotype 1) : ARN du VHC (PCR quantitative)
- Tous les mois : Surveillance clinique, hémogramme et ALAT
- Tous les 3 mois : TSH et acide urique (si ribavirine)

3.2. Après l'arrêt du traitement :

- Transaminases tous les 3 mois
- ARN du VHC à 6 mois

4. La réponse thérapeutique :

Nous avons restreint l'étude des résultats thérapeutiques aux patients chez qui le traitement est achevé depuis un intervalle post thérapeutique supérieur ou égal à 24 semaines.

4.1. Au cours du traitement:

Les chiffres sont rapportés en fonction du nombre de réponses virologiques soutenues. (n=57) (Figure 15)

- Réponse virologique rapide (RVR) : Négativation de l'ARN du VHC à S4 de traitement : 53,60 % (n= 31)
- Réponse virologique précoce (RVp) : Négativation de l'ARN du VHC à S12 de traitement : 30% (n=17)
- Réponse virologique lente (RVL) : négativation de l'ARN du VHC à S24 de traitement : 16,40 % (n=9)

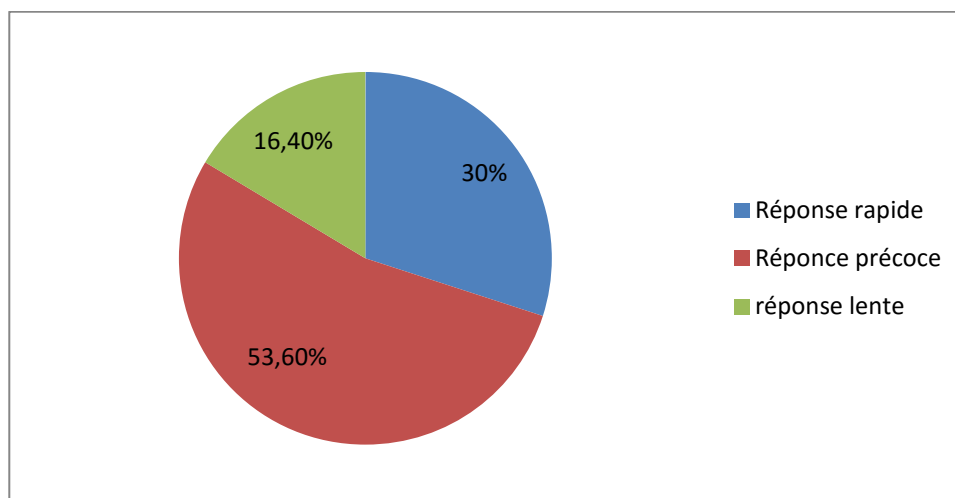


Figure 15 : Répartition de la réponse au cours du traitement

4.2. A l'arrêt du traitement: (figure 16)

- Réponse virologique soutenue (RVS) : ARN du VHC indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement : 58,80 % (n=57)

- Rechute : ARN du VHC négatif en fin de traitement et qui se repositive dans le suivi ultérieur : 11,30 % (n=11)
- Non réponse : Baisse de l'ARN du VHC < 2 log 10 à S12 ou absence de négativation à S24 : 22,70 % (n=22)
- Chez 7,2% (n=7) des patients la réponse virologique n'a pas pu être évaluée.

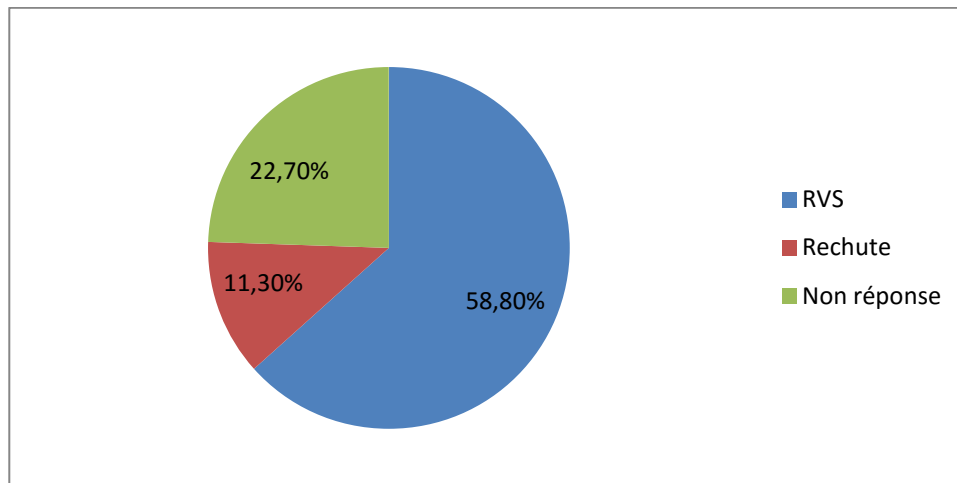


Figure 16 : Réponse thérapeutique globale

III. Les effets indésirables au cours du traitement :

1. Types et prévalence

Tableau VII : Répartition des effets indésirables selon leur prévalence

Effet indésirable	Prévalence
Asthénie	76,3 % (n=74)
Syndrome pseudo-grippal	51,3 % (n=49)
Amaigrissement	12,4 % (n=12)
Manifestations psychiatriques	29,9 % (n=29)
Manifestations dermatologiques	39,2 % (n=38)
Baisse de l'hémoglobine	96,7 % (n=94)
Neutropénie	34 % (n=33)
Thrombopénie	32,98 % (n=32)
Manifestations digestives	29,9 % (n=29)
Dysthyroïdie	6,2 % (n=6)
Manifestations cardio-pulmonaires	10,3 % (n=10)
Manifestations auto-immunes	5,1 % (n=1)
Diabète	6,2 % (n=6)
Hyperuricémie	10,3 % (n=10)
Autres	5,15 % (n=5)

2. Caractéristiques et gestion :

2.1. Le syndrome pseudo grippal :

❖ Date de survenue

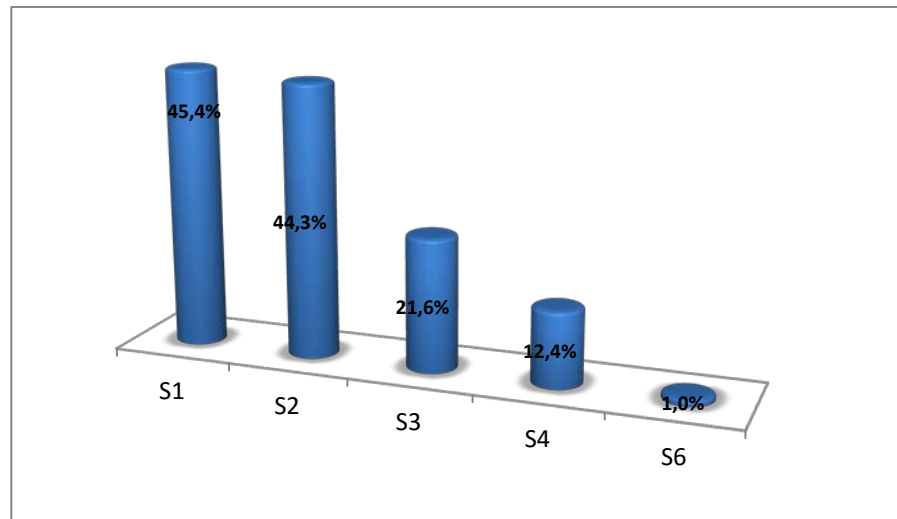


Figure 17 : Date de survenue du syndrome pseudo-grippal

On remarque que la fréquence du syndrome pseudo grippal est maximale au cours des premières semaines du traitement pour ensuite s'amender au fil du temps. (Figure 17)

❖ Gestion :

- La gestion du syndrome pseudo grippal a nécessité le recours à l'administration d'antalgiques : paracétamol en 1ère intention avant et après l'injection d'interféron. Parfois le recours aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens a été nécessaire.
- Pas de modifications thérapeutiques.

2.2. L'asthénie :

❖ Date de survenue :

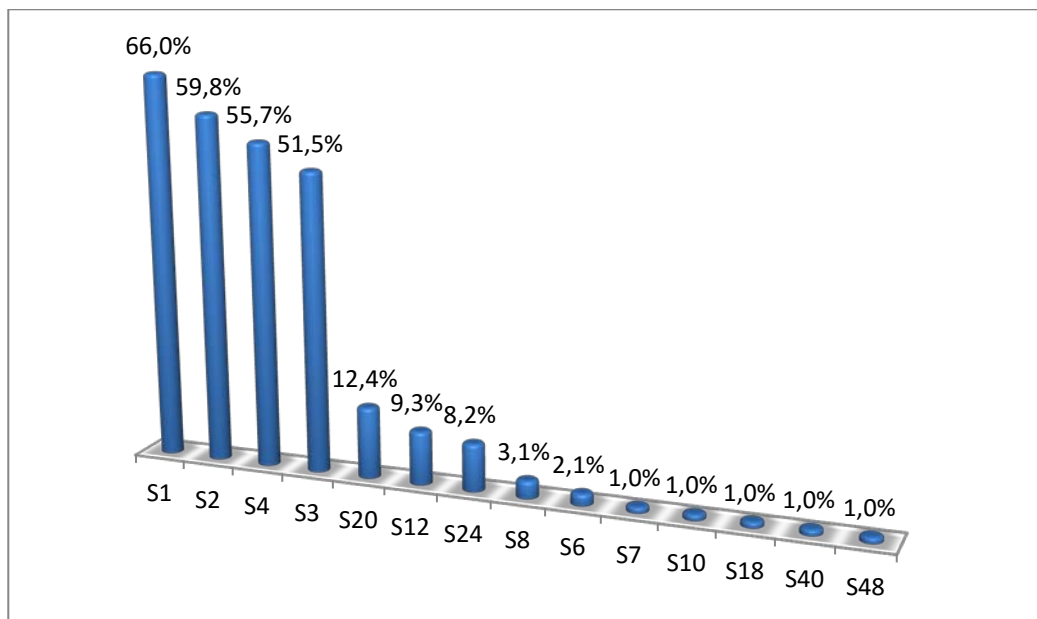


Figure 18 : Date de survenue de l'asthénie

On note que la survenue de l'asthénie est maximale au début du traitement, et même si sa fréquence diminue avec la chronologie de la thérapeutique antivirale, elle persiste tout au long du traitement au lieu de s'amender avec le temps. (Figure 18)

❖ Gestion :

- La Gestion de l'asthénie fait appel à la gestion d'autres effets secondaires tels le syndrome pseudo-grippal ou l'anémie, parfois le recours à des compléments fut nécessaire.
- Pas de modifications thérapeutiques.

2.3. Manifestations psychiatriques

❖ Type : (Tableau 8)

Tableau VIII : Types de manifestations psychiatriques

	Effectifs	Pourcentage
Anxiété	3	10,3 %
Dépression	9	31,0 %
Insomnie	14	48,3 %
Irritabilité	3	10,3 %

❖ La date de survenue :

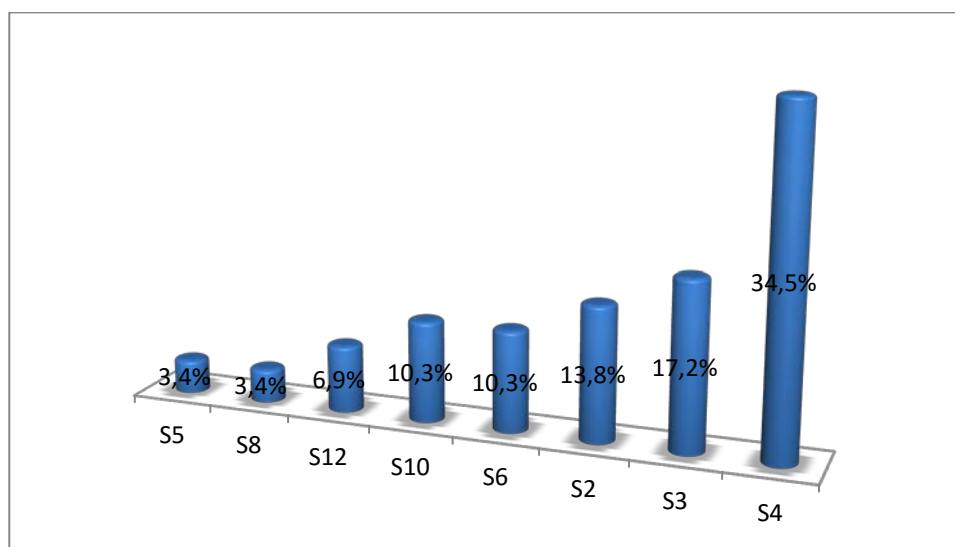


Figure 19 : la date de survenue des manifestations psychiatriques

On note que la quasi-totalité des effets secondaires psychiatriques surviennent au cours des 3 premiers mois de traitement avec un pic à la fin du 1^{er} mois. (Figure 19)

❖ **Gestion :**

- Manifestations anxieuses et irritabilité : Anxiolytiques
- Dépression : Avis psychiatre et traitement antidépresseur
- Insomnie : somnifères et anxiolytiques
- Pas de modifications thérapeutiques

2.4. Manifestations dermatologiques :

❖ **Type : (Tableau 9)**

Tableau IX : Types de manifestations dermatologiques

	Effectifs	Pourcentage
Alopécie	6	15,8 %
prurit généralisé	6	15,8%
réaction cutanée au point d'injection	5	13,2%
eczema	4	10,5%
psoriasis	3	7,9%
Xérodermie	3	7,9%
exacerbation lichen plan	2	5,3%
Gingivo-stomatite	2	5,3%
candidose buccale	1	2,6%
dermatophytie des grands plis	1	2,6%
Granulome de la fesse (probable tuberculose)	1	2,6%
herpès labial	1	2,6%
hyperpigmentation visage	1	2,6%
lichen plan	1	2,6%
Photosensibilité	1	2,6%

❖ La date de survenue :

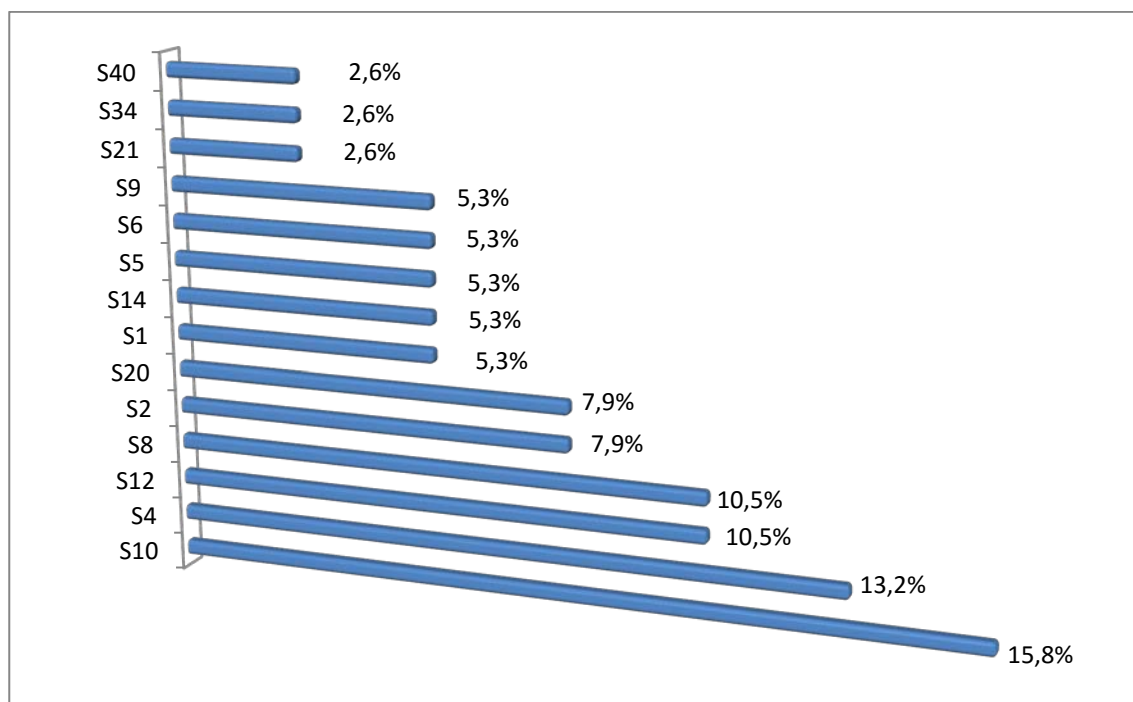


Figure 20 : La date de survenue des manifestations dermatologiques

Si les effets secondaires dermatologiques semblent survenir tout au long de la thérapie antivirale, il serait toutefois judicieux de souligner que le maximum des manifestations survient au premier trimestre du traitement (avant S12) (Figure 20)

❖ Gestion :

- La gestion des manifestations dermatologiques les plus fréquentes s'est basée sur l'administration de dermocorticoïdes, d'émollients et d'antihistaminiques. Un avis dermatologique a été demandé quand cela fut jugé nécessaire.
- Pas de modification thérapeutique.

2.5. L'anémie : (Tableau 10)

Tableau X : Comparaison des chiffres d'hémoglobine avant et sous traitement

	HB Pré-TTT	S2	S4	S8	S12	S16	S20	S24	S48	<i>p</i>
Moyenne	13,79	12,73	11,67	11,12	11,07	11,44	11,47	11,78	11,14	0,0001 *
Médiane	13,50	12,50	11,60	11,25	11,40	11,50	11,50	11,70	11,10	
Ecart-type	1,54	1,48	1,48	1,46	1,39	1,041	1,17	0,99	0,88	
Minimum	11,0	9,3	8,5	7,5	7,5	9,3	8,5	9,9	10,0	
Maximum	17,1	16,3	14,9	14,5	14,0	14,6	14,5	14,7	12,0	

* : Test de Kruskal Wallis

Le tableau ci-dessus (Tableau 10) résume L'évolution des chiffres de l'hémoglobine tout au long du traitement en comparaison avec les valeurs initiales pré thérapeutiques.

On note une baisse statistiquement significative avec un P à 0,0001 selon le Test de Kruskal Wallis.

❖ **Date de survenue :**

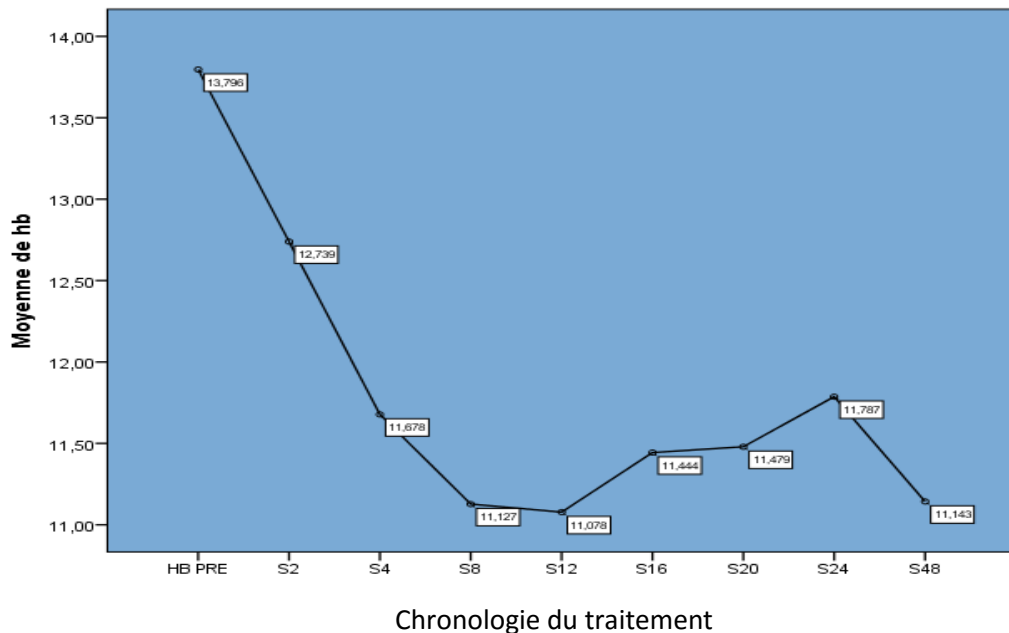


Figure 21 : Chronologie de baisse de l'hémoglobine sous traitement

❖ **Gestion :**

- Modification de l'Interféron : 16,9 % (n=10) d'arrêt.
- Modification de la ribavirine : (Voir Tableau 11)

Tableau XI: Modifications de la ribavirine pour anémie

	Effectifs	Pourcentage
400mg/j	3	5,1 %
600mg/j	24	40,7 %
800mg/j	16	27,1 %
1000mg/j	6	10,2 %
Arrêt	10	16,9 %

- **Traitement adjuvant : (Tableau 12)**

Tableau XII : Traitement adjuvant administrés pour gestion de l'anémie

	Effectifs	Pourcentage
Erythropoïétine	12	30,8 %
Transfusion	7	17,9 %
Vitaminothérapie	20	51,3 %

2.6. La neutropénie :

❖ La profondeur de la neutropénie : (Figure 22)

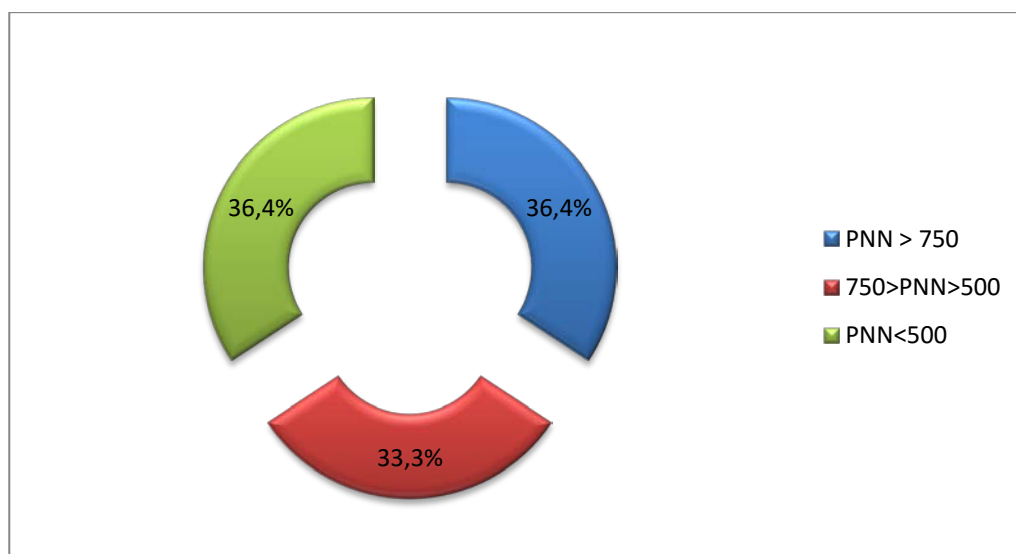


Figure 22 : Répartition selon la profondeur de neutropénie

❖ Date de survenue :

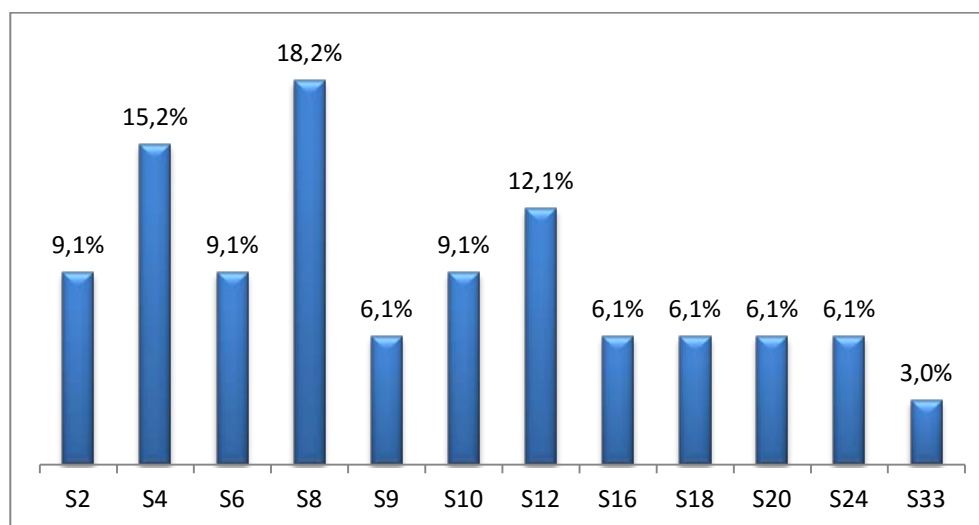


Figure 23 : Date de survenue de la neutropénie

La distribution de survenue de la neutropénie était hétérogène par rapport à la chronologie du traitement. Cependant, on distingue quelques pics de fréquences se situant aux alentours de S4, S8 et S12.

❖ **Gestion :**

- 17 cas (51,5%) ont nécessité l'administration d'un facteur de croissance pour contrôler la neutropénie.
- Les modifications thérapeutiques ont été nécessaires dans 14 cas (42,42 %) (dont 9 cas d'arrêt)

2.7. Thrombopénie

❖ **Taux de plaquettes : (Figure 24)**

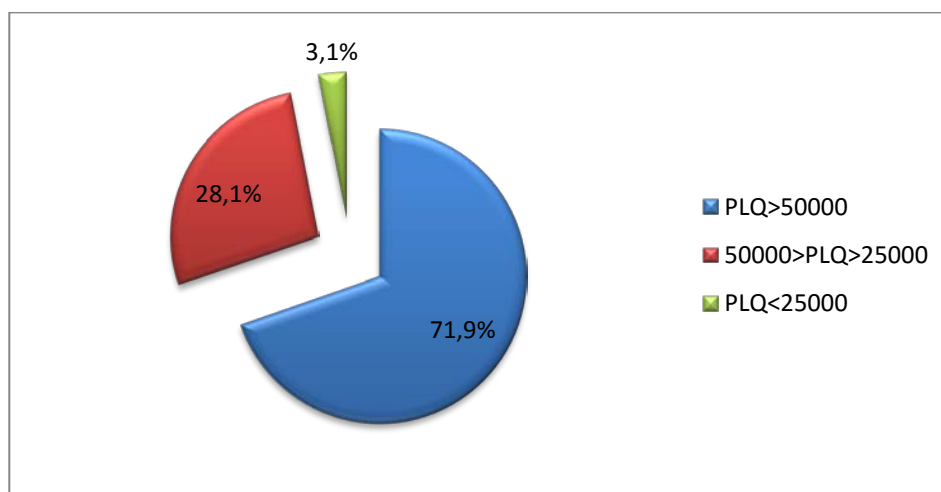


Figure 24 : Répartition selon le taux de plaquettes

❖ **Date de survenue : (Figure 25)**

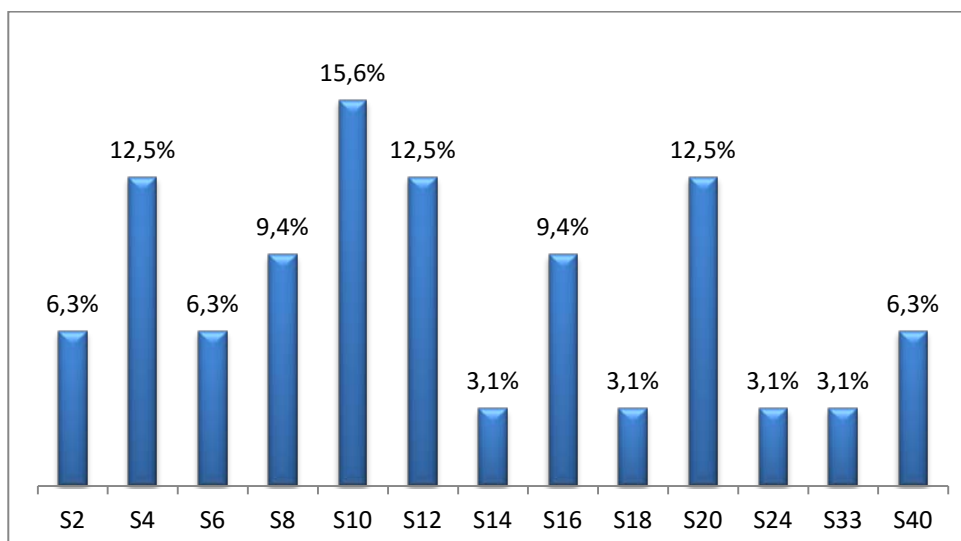


Figure 25 : Date de survenue de la neutropénie

On remarque que le pic de thrombopénie en termes de fréquence survient au premier trimestre de traitement. Toutefois, cet effet indésirable continue à se voir tout au long de la thérapie antivirale.

❖ **Gestion :**

- Modifications thérapeutiques dans 34,4 % des cas (n=11) (dont 3 cas d'arrêt)

2.8. Manifestations digestives :

❖ **Type : (Figure 26)**

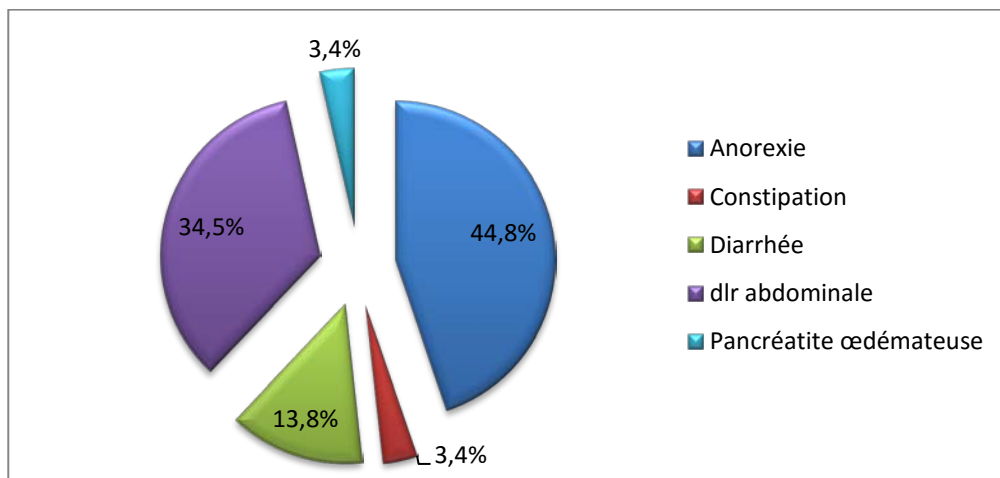


Figure 26 : types de manifestations digestives

❖ **Date de survenue : (Figure 27)**

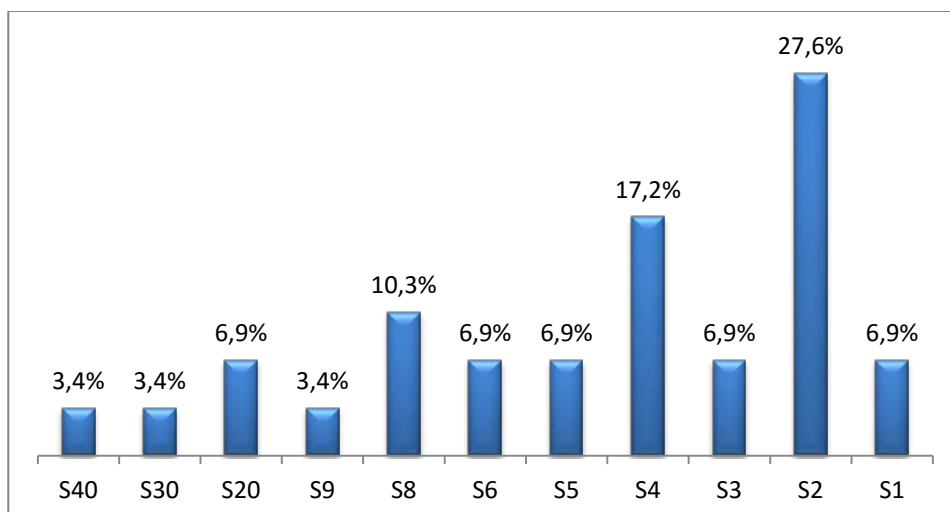


Figure 27 : Date de survenue des manifestations digestives

Le maximum d'effets indésirables digestifs survient au premier mois du traitement antiviral avec un pic de fréquence à S2. Par ailleurs, ces même manifestations continuent à se voir plus loin dans la chronologie du traitement mais à de moindres fréquences.

❖ **Gestion :**

- Traitement symptomatique des manifestations non spécifiques
- Modifications thérapeutiques : Arrêt du traitement chez 1 cas de pancréatite

2.9. Dysthyroïdie:

❖ **Type : (Tableau 13)**

Tableau XII : Types de dysthyroïdies sous traitement

	Effectifs	Pourcentage
Décompensation hypothyroïdie	2	33,3 %
Hyperthyroïdie de novo	1	16,7 %
Hypothyroïdie de novo	3	50,0 %

❖ **Date de survenue : (Figure 28)**

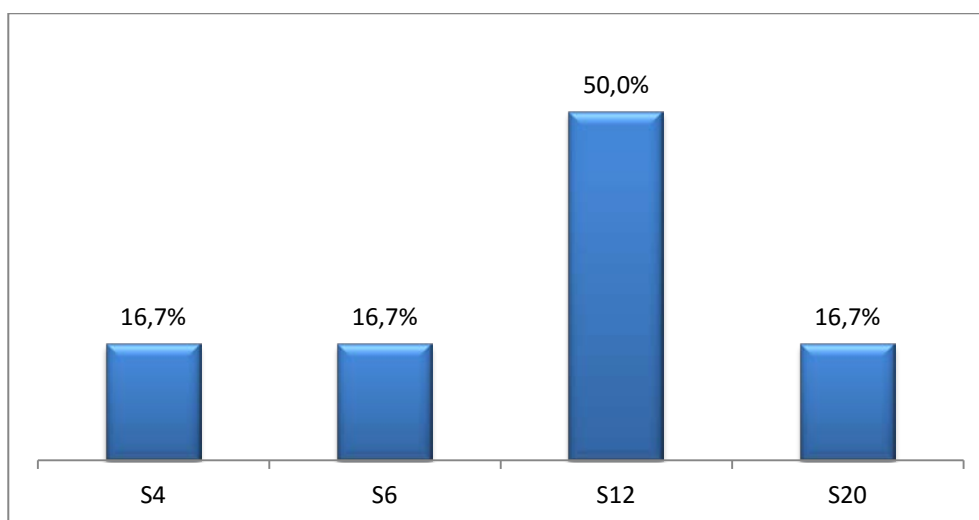


Figure 28 : Date de survenue des dysthyroïdies

On note que 50% (n=3) des cas de dysthyroïdie surviennent à S12 de traitement.

❖ **Gestion :**

- Prescription d'anti-thyroïdiens de synthèse (1 cas) et d'hormones thyroïdiennes (2cas) après avis spécialisé.
- Modifications thérapeutiques : 3 cas (50 %) (Interféron)

2.10. Manifestations cardio-pulmonaires

❖ **Type : (Figure 29)**

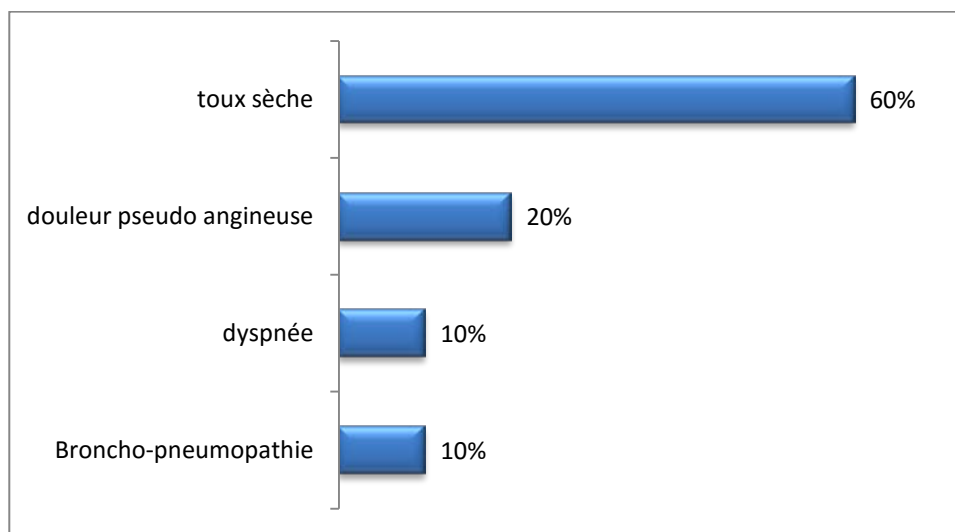


Figure 29 : Type de manifestations cardio-pulmonaires

La majorité des patients ont présenté une toux sèche 60% soit (n=6), 2 patients ont présenté une douleur pseudo angineuse. 1 patient a présenté une dyspnée et un patient une bronchopneumopathie.

❖ **Date de survenue : (Figure 30)**

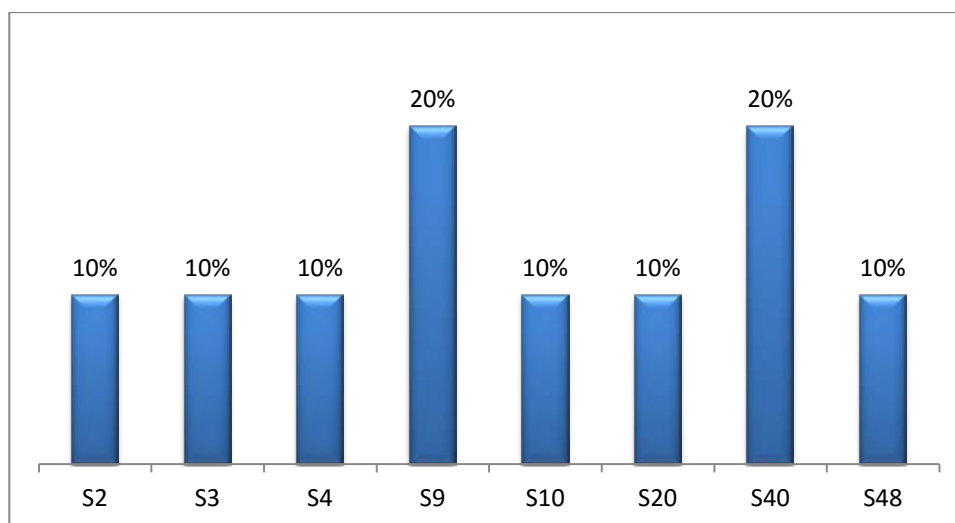


Figure 30 : Date de survenue des manifestations cardio-pulmonaires

On note deux pics de survenue pour les manifestations cardio pulmonaires . un à s9 et un autre vers S40 de traitement.

❖ **Gestion :**

- Traitement symptomatique et spécifique (antibiothérapie)
- Modification thérapeutiques : 2 cas (20%)

2.11. Hyper-uricémie

❖ **Date de survenue : (Figure 31)**

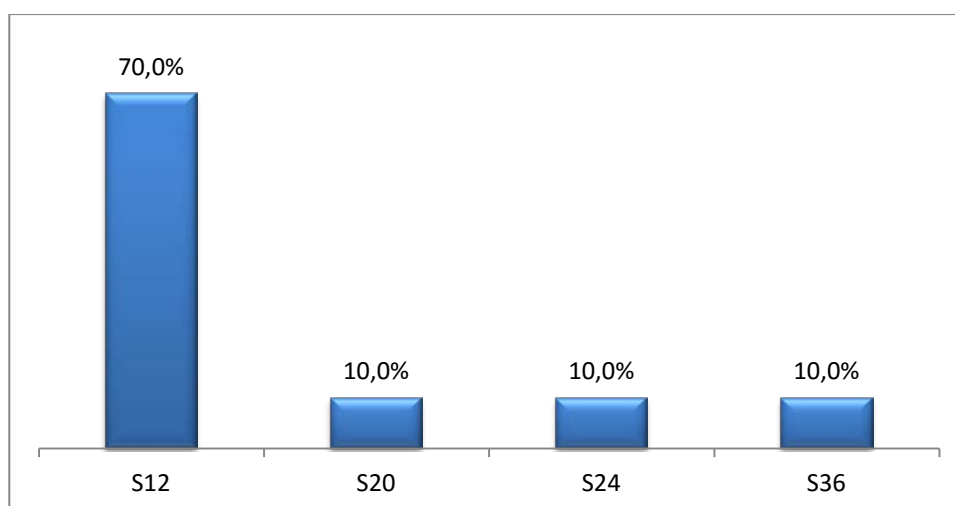


Figure 31 : Date de survenue de l'hyperuricémie

On note que la majorité des cas d'hyper uricémie survient à S12 de traitement

❖ **Gestion :**

- Prescription d'Allopurinol
- Pas de modifications thérapeutiques

2.12. Manifestations diverses :

- ✚ Hypercholestérolémie : 1 cas
- ✚ Encéphalopathie: 1 cas
- ✚ Baisse du TP : 1 cas
- ✚ Baisse acuité visuelle : 1 cas
- ✚ Adénocarcinome rectal : 1 cas
- ✚ Tuberculose pulmonaire : 1 cas

IV. Impact des effets indésirables sur le traitement :

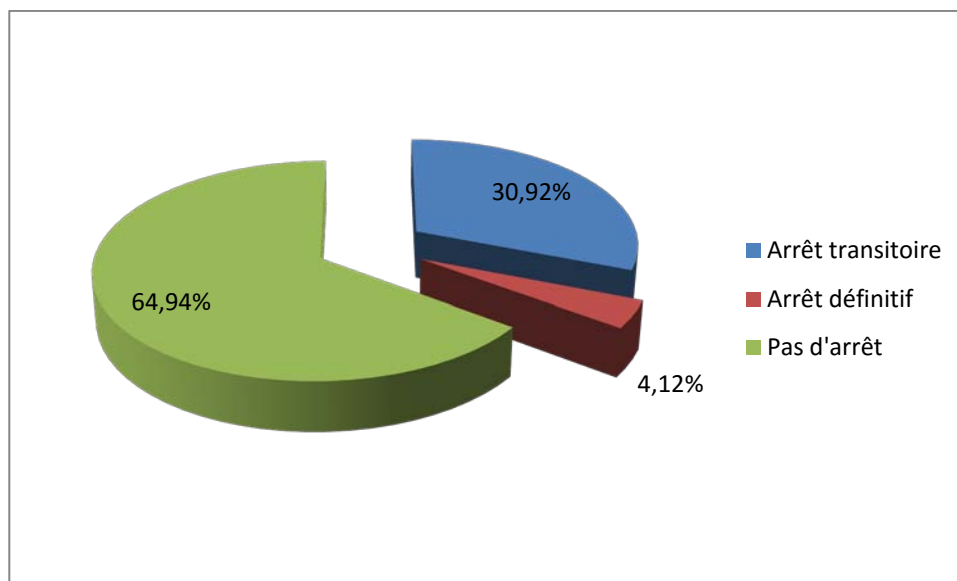


Figure 32 : Effets indésirables et arrêt du traitement

35,05 % (n=34) des patients de notre série ont arrêté le traitement antiviral pour cause d'au moins un effet secondaire dont 30,92 % (n=30) d'arrêts transitoires, et 4,12 % (n=4) d'arrêt définitif. (Figure 32)

❖ **Durée de l'arrêt : (Tableau 14)**

Tableau XIV : Durée de l'arrêt pour effet indésirable

Moyenne	1,73 (semaine)
Médiane	1,00 (semaine)
Ecart-type	0,944 (semaine)
Minimum	1 (semaine)
Maximum	4 (semaine)

❖ **Cause de l'arrêt : (Tableau 15)**

Tableau XV : Cause de l'arrêt pour effet indésirable

	Effectifs	Pourcentage
Anémie	10	29,41 %
Neutropénie	9	26,47 %
Thrombopénie	3	8,82 %
Dysthyoïdie	3	8,82 %
Douleur pseudo-angineuse	2	5,88 %
Pancréatite	1	2,94 %
Encéphalopathie	1	2,94 %
Baisse de TP	1	2,94 %
pancréatite œdémateuse	1	2,94 %
Survenue d'adénocarcinome rectal	1	2,94 %
Patient perdu de vue	2	5,88 %

On constate que les deux principales causes de non observance du traitement sont en tête de liste l'anémie et secondairement la neutropénie.

❖ **Date de l'arrêt :**

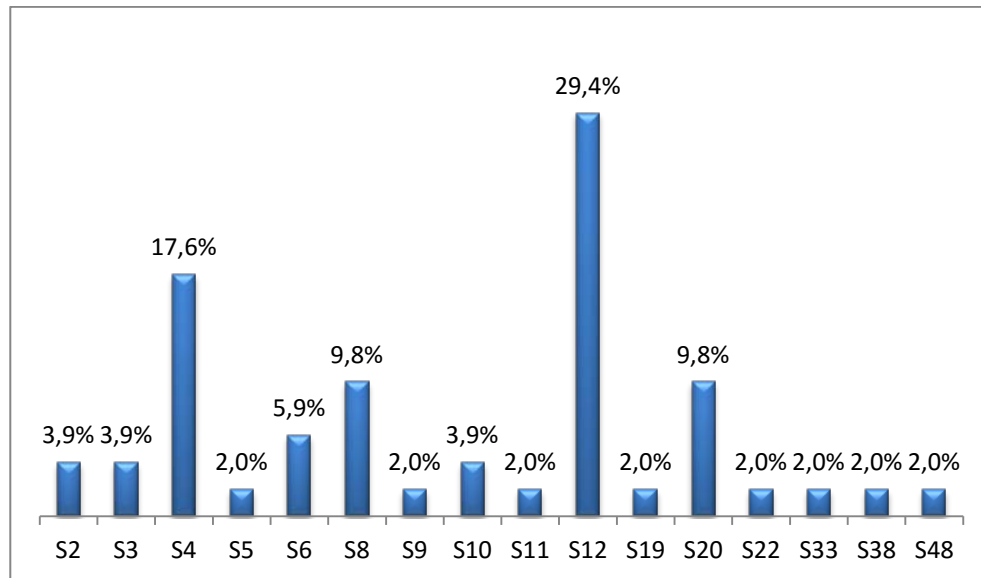


Figure 33 : Répartition selon la date de l'arrêt

Le pic de survenue d'arrêt du traitement vient à S12 de traitement, ceci concorde avec le pic de survenue de l'anémie (elle aussi à S12) et qui correspond à la principale cause d'arrêt de la thérapeutique antivirale. (Figure 33)

V. Impact des effets indésirables sur la réponse thérapeutique :

1. Résultats en fonctions des modifications thérapeutiques : (Tableau 16)

Tableau XVI : Résultats en fonction des modifications thérapeutiques

			Réponse thérapeutique		
			Oui (RVS)	Non	
				Non réponse	Rechute
Modifications thérapeutiques	non	Effectif	33	14	2
		%	67,34 %	28,57 %	4,08 %
	oui	Effectif	24	8	9
		%	58,53 %	19,51 %	21,95 %

Le taux de réponse virologique soutenue semble être plus important chez les patients n'ayant pas eu de modification thérapeutique au cours du traitement.

2. Résultats en fonction du génotype viral : (Tableau 17)

Tableau XVII : Résultats en fonction du génotype viral

			Réponse thérapeutique			
			Oui (RVS)		Non (non réponse et rechute)	
			Modification	Pas de modification	Modification	Pas de modification
Génotype	1	Effectif	6	12	14	11
		%	13,95 %	27,90 %	32,55 %	25,58 %
	2	Effectif	16	23	4	2
		%	35,55 %	51,11 %	8,88 %	4,44 %

3. Résultats en fonction du stade de fibrose hépatique (Tableau 18)

Tableau XVIII : Résultats en fonction du stade de Fibrose hépatique

			Réponse thérapeutique			
			Oui (RVS)		Non (non réponse et rechute)	
			Modification	Pas de modification	Modification	Pas de modification
Stade de fibrose	F1	Effectif	3	9	1	1
		%	21,42 %	64,28 %	7,14 %	7,14 %
	F2	Effectif	13	19	3	1
		%	36,11 %	52,77 %	8,33 %	2,77 %
	F3	Effectif	5	4	9	7
		%	20 %	16 %	36 %	28 %
	F4	Effectif	2	2	5	6
		%	13,33 %	13,33 %	33,33 %	40 %



RESULTATS :
ETUDE
ANALYTIQUE

Au cours de cette partie nous avons essayé de trouver des corrélations entre les différents effets indésirables étudiés dans la partie descriptive et entre les données épidémiologiques liées à l'hôte et les caractéristiques virologiques liées au virus de l'hépatite C.

Dans un souci d'organisation, nous ne rapportons que les corrélations statistiquement significatives.

I. Corrélation entre les effets secondaires et l'âge

L'asthénie et l'anémie sont les 2 types d'effets indésirables Sur lesquels nous avons pu relever une corrélation statistique avec l'âge avancé

Avec un $p=0,003$ pour l'asthénie (Tableau 19) et un $p=0,013$ pour l'anémie (Tableau 20)

Tableau XIX : Corrélation entre l'asthénie et l'âge

			Asthénie		<i>p*</i>
			non	oui	
âge	<50	Effectif	11	13	0,003
		%	45,8%	54,2%	
	>=50	Effectif	12	61	
		%	16,4%	83,6%	

*Test exact de Fisher

Tableau XX : Corrélation entre l'anémie et l'âge

			anémie		<i>p*</i>
			non	oui	
Age	<50	Effectif	2	22	0,013
		%	8,3%	91,7%	
	>=50	Effectif	0	73	
		%	0,0%	100,0%	

*Test exact de Fisher

II. Corrélation entre les effets secondaires et le sexe

Sur ce point, nous n'avons pu relever aucune corrélation statistiquement significative entre la survenue d'un effet secondaire particulier et le sexe du malade.

III. Corrélation entre les effets secondaires et les antécédents

Nous avons été capables de rattacher la consommation d'alcool dans les antécédents avec la survenue d'effets indésirables dermatologiques au cours du traitement de l'hépatite C chronique ($p=0,037$) (Tableau 21)

Tableau XXI : Corrélation entre les manifestations dermatologiques et la consommation d'alcool

			manifestation dermatologique		<i>p*</i>
			non	oui	
Alcool	non	Effectif	55	30	0,037
		%	64,7%	35,3%	
	oui	Effectif	4	8	
		%	33,3%	66,7%	

*Test exact de Fisher

IV. Corrélation entre les effets secondaires et la cytolyse

Nous pu mettre en évidence l'existence d'un lien statistique ($p=0,031$) entre les hépatites C chronique à ALAT élevées et la survenue d'une cytopénie (Neutropénie) au cours du traitement (Tableau 22)

Tableau XXII : Corrélation entre la neutropénie et l'existence d'une cytolyse

			Neutropénie		<i>p*</i>
			non	oui	
cytolyse	non	Effectif	18	3	0,031
		%	85,7%	14,3%	
	oui	Effectif	46	30	
		%	60,5%	39,5%	

*Test exact de Fisher

V. Corrélation entre le stade de fibrose et la fibrose hépatique :

Au même titre que la cytolyse, les stades avancés de fibrose hépatique à la biopsie étaient très corrélés à la survenue de cytopénies ($p=0,003$ pour la neutropénie et $p=0,00001$ pour la thrombopénie) (Tableau 22, 23)

Tableau XXIII : Corrélation entre la neutropénie et le stade de Fibrose

			Fibrose		<i>p*</i>
			F1 ET F2	F3 ET F4	
Neutropénie	non	Effectif	34	13	0,003
		%	72,3%	27,7%	
	oui	Effectif	9	16	
		%	36,0%	64,0%	

*Test exact de Fisher

Tableau XXIV : Corrélation entre la thrombopénie et le stade de fibrose

			Fibrose		<i>p</i> *
			F1 ET F2	F3 ET F4	
Thrombopénie	non	Effectif	38	13	0,00001
		%	74,5%	25,5%	
	oui	Effectif	5	16	
		%	23,8%	76,2%	

*Test exact de Fisher

VI. Corrélation entre les effets secondaires et la charge virale :

Le risque de survenue d'un effet indésirable dermatologique était corrélé à une charge virale initialement élevée ($p=0,022$). (Tableau 24)

Tableau XXV : Corrélation entre les manifestations dermatologiques et la charge virale

			Charge virale		<i>p</i>
			élevée	faible	
manifestation dermatologique	non	Effectif	35	24	0,022
		%	59,3%	40,7%	
	oui	Effectif	31	7	
		%	81,6%	18,4%	

*Test exact de Fisher

VII. Corrélation entre les effets secondaires et le génotype

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de relation entre le génotype virale et la survenue d'un effet secondaire particulier.

VIII. Corrélation entre les effets secondaires et le schéma thérapeutique

Nous avons pu corrélérer la survenue d'une neutropénie au cours du traitement à l'utilisation de l'interféron pégylé alpha 2b ($p=0,048$)

Tableau XXVI : Corrélation entre la neutropénie et le schéma thérapeutique

			Neutropénie		<i>p*</i>
			non	oui	
Schéma thérapeutique	INF pégylé alpha 2a	Effectif	27	12	
		%	69,2%	30,8%	
	INF pégylé alpha 2b	Effectif	31	21	
		%	59,6%	40,4%	0,048
	INF standard	Effectif	6	0	
		%	100,0%	0,0%	

*Test exact de Fisher

IX. Corrélation entre les modifications thérapeutiques et la réponse virologique (Tableau 27)

Tableau XXVII : Corrélation entre les modifications thérapeutiques et la réponse virologique

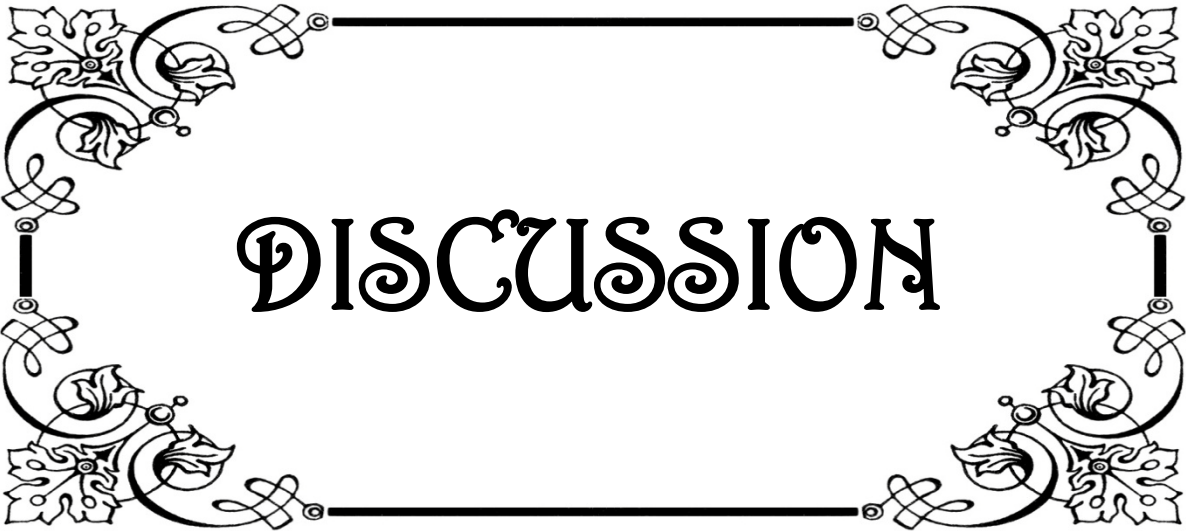
			Réponse thérapeutique			<i>P*</i>
			Oui (RVS)	Non		
				Non réponse	Rechute	
Modifications thérapeutiques	non	Effectif	33	14	2	0,38
		%	67,34 %	28,57 %	4,08 %	
	oui	Effectif	24	8	9	
		%	58,53 %	19,51 %	21,95 %	

*Test exact de Fisher

Synthèse de l'analyse bi variée des effets secondaires :

Dans notre étude nous avons pu démontrer que :

- L'âge avancé est un facteur prédictif de survenue de l'asthénie et de l'anémie au cours du traitement de l'hépatite C chronique
- La charge virale élevée et la consommation d'alcool sont des facteurs prédictifs de survenue d'effets indésirables dermatologiques au cours du traitement de l'hépatite C chronique.
- La cytolyse hépatique, le stade avancé de fibrose et l'utilisation de l'interféron alpha 2b sont des facteurs prédictifs de survenue de Neutropénie (et de thrombopénie aussi pour la fibrose avancée) au cours du traitement de l'hépatite C Chronique.
- Le sexe et le génotype viral sont des facteurs indifférents de survenue d'effets secondaires.



DISCUSSION

I. Le traitement de l'hépatite virale C chronique :

1. L'évolution du traitement dans le temps :

Le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) a considérablement progressé au cours des dernières années avec l'apparition des nouvelles molécules antivirales ciblant spécifiquement et directement le virus [9]. Les bithérapies classiques associant interféron et ribavirine ont évolué vers des trithérapies associant une antiprotéase, puis vers des associations nouvelles, de deux, trois, voire quatre médicaments, s'affranchissant généralement du recours à l'interféron ou à la ribavirine. Ces traitements associent une grande efficacité, une bonne tolérance et une faible durée. (Figure 34)

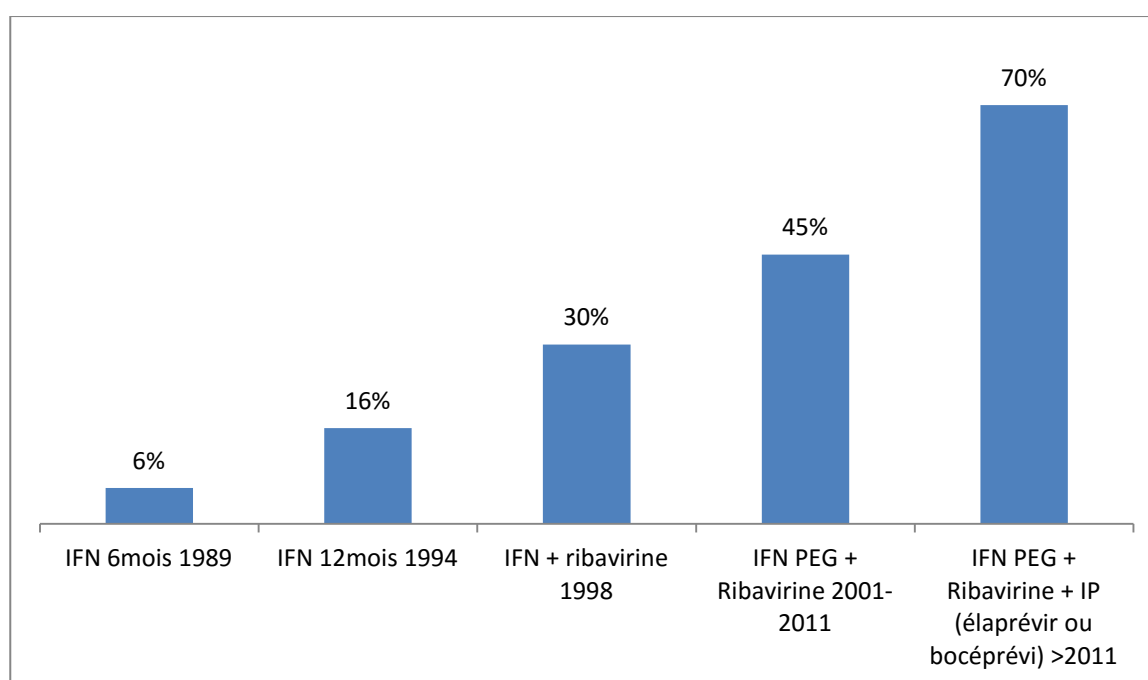


Figure 34 : Histoire des progrès thérapeutiques au cours de l'infection virale C [10] INF : Interféron / INF PEG : Interféron Pégylé / IP : inhibiteurs de protéases (les chiffres donnés de guérison virologiques (%) correspondent au traitement du génotype 1)

2. Les modalités thérapeutiques :

2.1. Les objectifs thérapeutiques :

L'hépatite virale C a la particularité d'être la seule infection virale chronique curable [10], d'où l'intérêt de traiter le plus tôt possible afin de :

- ❖ Éradiquer l'infection virale en inhibant la réplication virale;
- ❖ Prévenir, stabiliser ou réduire les lésions hépatiques ;
- ❖ Réduire les symptômes extra-hépatiques ;
- ❖ Réduire l'incidence des complications : cirrhose et carcinome hépatocellulaire.

2.2. Les moyens thérapeutiques :

Depuis plusieurs décennies, divers médicaments ont été proposés pour supprimer la réplication virale C. L'interféron alpha, la ribavirine puis les antiprotéases (bocéprévir et télaprévir pour les patients de génotype 1) ont été associées, permettant ainsi d'obtenir la disparition de la virémie dans environ la moitié des cas, au prix d'un traitement prolongé (6 à 12 mois) et souvent mal toléré. Une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe est aujourd'hui mise à disposition des médecins et des malades. Il s'agit de médicaments qui ont, pour certains, une activité pangénotypique avec un meilleur profil de tolérance que les thérapies existantes notamment avec la possibilité de combinaison entre les antiviraux d'action directe entre eux constituant une révolution thérapeutique dans la prise en charge de l'hépatite virale C. [11]

❖ La bithérapie pégylée : Interféron alpha et ribavirine :

La bithérapie associant l'interféron (IFN) pégylé et la ribavirine était le traitement de référence depuis des années. L'interféron est une cytokine aux nombreuses propriétés antivirales, immunomodulatrices et antiprolifératives, introduite dès 1980 avec une dose de 3 à 5 injections par semaine pendant 6 mois (taux de guérison 7% pour le génotype 1) [10]. La ribavirine est un analogue nucléosidique à large spectre actif sur les virus à ARN et ADN introduite dès 1990 augmentant le taux de guérison à 15% en association à l'INF (10). La pégylation de l'IFN a diminué sa clairance rénale et a prolongé sa demi-vie, de ce fait une

injection par semaine suffit avec des taux de guérison importants, globalement 55% des patients, tous génotypes confondus et 45% de ceux infectés par le génotype 1, le plus fréquent [12]. Les recommandations thérapeutiques associent un des deux schémas suivants :

- ✓ IFN PEG α -2a : 180 μ g/semaine + Ribavirine : 800mg/j en dessous de 65Kg, 1000mg entre 65 et 85Kg et 1200 mg au-delà.
- ✓ IFN PEG α -2b : 1,5 μ g/Kg/semaine + Ribavirine : 800mg/j en dessous de 65Kg, 1000mg entre 65 et 85Kg et 1200 mg au-delà

Dans notre série, la bithérapie associant l'IFN pégylée à la ribavirine fut le traitement le plus utilisé (chez 89,7 % des patients).

❖ **La première vague des antiprotéases : bocéprévir et télaprévir :**

Ce sont 2 nouvelles molécules antivirales C mises sur le marché en 2011, efficaces contre les souches de génotype 1. Elles permettent, en association avec l'IFN pégylé et la ribavirine, de guérir 70 à 75% des patients, avec une réduction à 24 semaines de la durée de traitement pour la moitié des patients. Ceci représente un véritable tournant dans la prise en charge, en modifiant les indications, les schémas thérapeutiques, la surveillance virologique, les facteurs prédictifs de réponse au traitement et la gestion de sa tolérance [13]. La limite de ces molécules est l'apparition de nouveaux effets secondaires s'ajoutant à ceux de l'interféron et de la ribavirine notamment un rash cutané pour la télaprévir dans 5 à 10% des cas [14] et une anémie pour la bocéprévir ou la télaprévir [15]. Ainsi que leur coût élevé et le nombre de gélules par jour (6 gélules pour la télaprévir et 12 gélules pour la bocéprévir toutes les 8 heures)

❖ **Les nouvelles molécules :**

Après la 1^{ère} vague des antiprotéases NS3-4A, il y a l'avènement de la 2^{ème} vague de ces antiprotéases ainsi qu'une deuxième génération des antiviraux d'action directe : les inhibiteurs nucléo(s)idiques des polymérase, les inhibiteurs non nucléosidiques des polymérase et les antiviraux dirigés contre l'hôte.

– **La deuxième vague des antiprotéases :**

Ces nouvelles antiprotéases ont une meilleure puissance antivirale, une activité pluri (excluant le génotype 3) ou pangénotypique, un meilleur profil de résistance, une meilleure tolérance et un mode d'administration moins contraignant par rapport à la 1^{ère} vague des antiprotéases (bocéprevir et télaprevir) [16] [17]. Ils sont développés en association d'une part avec l'INF pégylé et la ribavirine, d'autre part, dans des combinaisons sans INF pégylé : soit avec un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B, soit avec un inhibiteur nucléot(s)idique de la polymérase NS5B, soit avec un inhibiteur du complexe NS5A avec ou sans ribavirine.

– **Les inhibiteurs de la polymérase NS5B du VHC :**

Représentés actuellement par 2 molécules :

- Un inhibiteur nucléotidique (le sofosbuvir), qui a une forte activité antivirale pangénotypique et une excellente barrière génétique de résistance [18] [19].
- Un inhibiteur nucléosidique (la méricitabine) qui a une activité intermédiaire mais pangénotypique et avec un bon profil de résistance [19]

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B peuvent se lier à différents sites à la surface de la polymérase et bloquer son activité catalytique en modifiant sa conformation.

– **Les inhibiteurs du complexe NS5A du VHC :**

Ils ont une activité antivirale puissante soit pluri (à l'exception du génotype 3) soit pangénotypique [20] [21]. Ces molécules sont développées essentiellement dans des associations sans INF, soit avec une antiprotéase NS3-4A soit avec un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B avec ou sans ribavirine.

– **Les antiviraux dirigés contre l'hôte :**

Ils agissent sur les composants cellulaires intervenant dans le cycle viral. Ils ont ainsi une activité pangénotypique et une barrière de résistance élevée. Ils sont représentés par des inhibiteurs de la cyclophiline et un antagoniste du microARN 122 [22].

Les médicaments actuellement disponibles en France sont : [23]

- Inhibiteurs de protéase : Simeprevir (OLYSIO®), Paritaprevir/r
- Inhibiteurs de NS5A : Daclatasvir (DAKLINZA®), Ledipasvir, Ombitasvir
- Inhibiteurs de NS5B : Sofosbuvir (SOVALDI®), Dasabuvir (EXVIERA®)
- Combinaison de Sofosbuvir et de Ledipasvir (HARVONI®)
- Combinaison de Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir (VIEKIRAX®)

2.3. Les modalités et indications thérapeutiques

Selon les dernières recommandations de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) [23], le traitement de l'hépatite C est indiqué chez toutes les personnes souffrant d'une hépatite chronique C. Toutefois, des contraintes organisationnelles et budgétaires obligent à prioriser l'accès aux médicaments. De façon hiérarchique, le traitement est respectivement recommandé :

- en fonction de la fibrose hépatique (stade modéré à sévère [F2, F3 ou F4 selon le score Métavir], cirrhose compensée ou décompensée) ;
- indépendamment du stade de la fibrose hépatique en cas de co-infection virus de l'immunodéficience humaine (VIH)-VHC et virus de l'hépatite B (VHB)-VHC, d'infection par le génotype 3, chez les sujets transplantés, avec comorbidités (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique), mais également en cas de fatigue invalidante ou de manifestation extrahépatique ;
- en cas de risque de transmission du VHC (hémodialysés, femmes désirant une grossesse, usagers actifs de drogue par voie parentérale ou nasale, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, patients détenus, professionnels de santé).

Il devrait être universel à court terme chez les patients non encore traités ou nouvellement dépistés en vue d'une éradication de l'infection d'ici 2025. Cet avis va de pair avec les recommandations du Collège de la Haute Autorité de santé (HAS) [11], se basant essentiellement sur le rapport Dhumeaux [24], sur l'audition d'experts, d'associations de patients et sur les données de la littérature médicale et scientifique.

Le choix de la thérapie s'appuie notamment sur le génotype, sur la sévérité de la maladie et sur l'existence d'un premier traitement incluant interféron pégylé et ribavirine. Le protocole associe soit (tableau 28) :

- un antiviral direct de seconde génération à de la ribavirine ;
- deux, trois, voire quatre antiviraux directs de seconde génération mais dont les sites d'action diffèrent, avec ou sans ribavirine ;
- un antiviral direct de seconde génération à l'interféron pégylé et à la ribavirine.

Tableau XXVIII : Nouveaux schémas thérapeutiques dans le traitement de l'hépatite C chronique

Hépatite C : options thérapeutiques				
Patients Naïfs non-cirrhotiques				
Génotype1(1a,1b)	Génotype 2	Génotype 3	Génotype 4	Génotype5/génotype 6
-Sofosbuvir+daclatasvir[12]		Sofosbuvir + daclatasvir [12]	Paritaprévir/ritonavir+ ombitasvir + ribavirine [12]	Sofosbuvir + lédipasvir [12] Sofosbuvir + daclatasvir [12]
-Sofosbuvir+lédipasvir[12]			Sofosbuvir + lédipasvir [12]	
-Paritaprévir/ritonavir+ ombitasvir+dasabuvir+ ribavirine(1a)[12]			Sofosbuvir + siméprévir [12]	
-Sofosbuvir+siméprévir (1b)[12]			Sofosbuvir + daclatasvir [12]	
-Paritaprévir/ritonavir+ ombitasvir+dasabuvir (1b) [12]				

Effets indésirables au cours du traitement de l'hépatite C chronique

Patients naïfs avec cirrhose compensée				
Sofosbuvir+lédipasvir+ribavirine[12] Sofosbuvir + lédipasvir [24] Sofosbuvir+daclatasvir[24] Paritaprévir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir+ribavirine [12] Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine [12]	Sofosbuvir + ribavirine [12]	+ Sofosbuvir+ interféron pégylé +ribavirine [12] Sofosbuvir+ daclatasvir+ ribavirine [24]	Sofosbuvir + siméprévir + ribavirine [12] Sofosbuvir + siméprévir [24] Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine [12] Sofosbuvir + daclatasvir [24] Sofosbuvir+lédipasvir+ ribavirine [12]	Sofosbuvir + lédipasvir + ribavirine [12] Sofosbuvir + lédipasvir [24] Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine [12] Sofosbuvir + daclatasvir [24]
Patients Prétraités* non-cirrhotiques				
Sofosbuvir+daclatasvir [12] Sofosbuvir+lédipasvir[12] Paritaprévir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir+ribavirine(1a)[12] Sofosbuvir+siméprévir(1b)[12] Paritaprévir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir (génotype 1b) [12]	Sofosbuvir+ribavirine [12] Sofosbuvir+ daclatasvir [12]	Sofosbuvir+ daclatasvir [12]	Paritaprévir/ritonavir+ ombitasvir+ribavirine[12] Sofosbuvir+lédipasvir[12] Sofosbuvir+siméprévir[12] Sofosbuvir + daclatasvir [12]	Sofosbuvir + lédipasvir [12] Sofosbuvir + daclatasvir [12]
Patients Prétraités avec cirrhose compensée				
Sofosbuvir + lédipasvir + ribavirine [12] Sofosbuvir + lédipasvir [24] Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine [12] Sofosbuvir + daclatasvir [24] Paritaprévir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine (1a) [12] Paritaprévir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir (1b) [12]	Sofosbuvir + ribavirine [24] Sofosbuvir+ daclatasvir [12]	Sofosbuvir+ interféron pégylé + ribavirine[12] Sofosbuvir+ daclatasvir+ ribavirine [24]	Sofosbuvir + siméprévir + ribavirine [12] Sofosbuvir + siméprévir [24] Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine [12] Sofosbuvir + daclatasvir [24] Sofosbuvir + lédipasvir + ribavirine [12]	Sofosbuvir + lédipasvir + ribavirine [12] Sofosbuvir + lédipasvir [24] Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine [12] Sofosbuvir + daclatasvir [24]
1 Durée de traitement : 12 [12] ou 24 semaines [24].				
2 Le terme de "patients prétraités" englobe les malades avec non-réponse partielle ou non-réponse nulle à un précédent traitement par interféron alpha pégylé et ribavirine.				

Populations particulières :

Chez les patients hémodialysés, avec hémoglobinopathie ou hémophilie, les schémas thérapeutiques sans ribavirine seront privilégiés.

Chez le personnel soignant infecté par le VHC, le traitement est recommandé pour éviter tout risque de contamination d'un patient.

L'évolution bénigne de l'hépatite C chez l'enfant fait recommander d'attendre l'adolescence ou l'âge adulte pour initier un traitement contre le virus.

Chez toutes les personnes détenues, le dépistage de l'hépatite C est recommandé tous les ans et un traitement est conseillé de façon à réduire le réservoir viral.

En cas de co-infection VHC-VIH, les schémas thérapeutiques par sofosbuvir + inhibiteur de NS5A (daclatasvir, lédipasvir) sont à privilégier du fait des interactions médicamenteuses avec un traitement contre le VIH [25]. L'infection par le VIH a pour conséquence une augmentation de la charge virale VHC, ce qui contribue à accroître le risque de chronicité et à accélérer l'évolution de l'hépatite chronique, notamment chez les patients immunodéprimés [25].

2.4. La durée du traitement :

Jusqu'à l'an 2008, la durée du traitement antivirale était fonction du génotype viral ce qui a permis deux modalités de traitement : chez les malades infectés par le génotype 1, la durée du traitement est de 48 semaines. En l'absence de données suffisantes, la même durée a été suggérée pour les malades infectés par les génotypes 4, 5 et 6. Chez les malades infectés par le génotype 2 ou 3, la durée de traitement est de 24 semaines. La durée thérapeutique a été fixée de façon univoque sans réellement tenir compte de la cinétique individuelle de décroissance virale sous traitement, ainsi la durée optimale du traitement doit tenir compte de la charge virale initiale, du degré de fibrose et surtout du délai nécessaire pour obtenir une virémie indétectable. Après l'an 2009, la durée du traitement antiviral est individualisée pour chaque

malade ; "une durée thérapeutique à la carte". Un nouvel algorithme fondé sur la réponse virologique à la 4ème, 12ème et 24ème semaine tout génotype confondu fut proposé en 2009. [26]. (Figure 34)

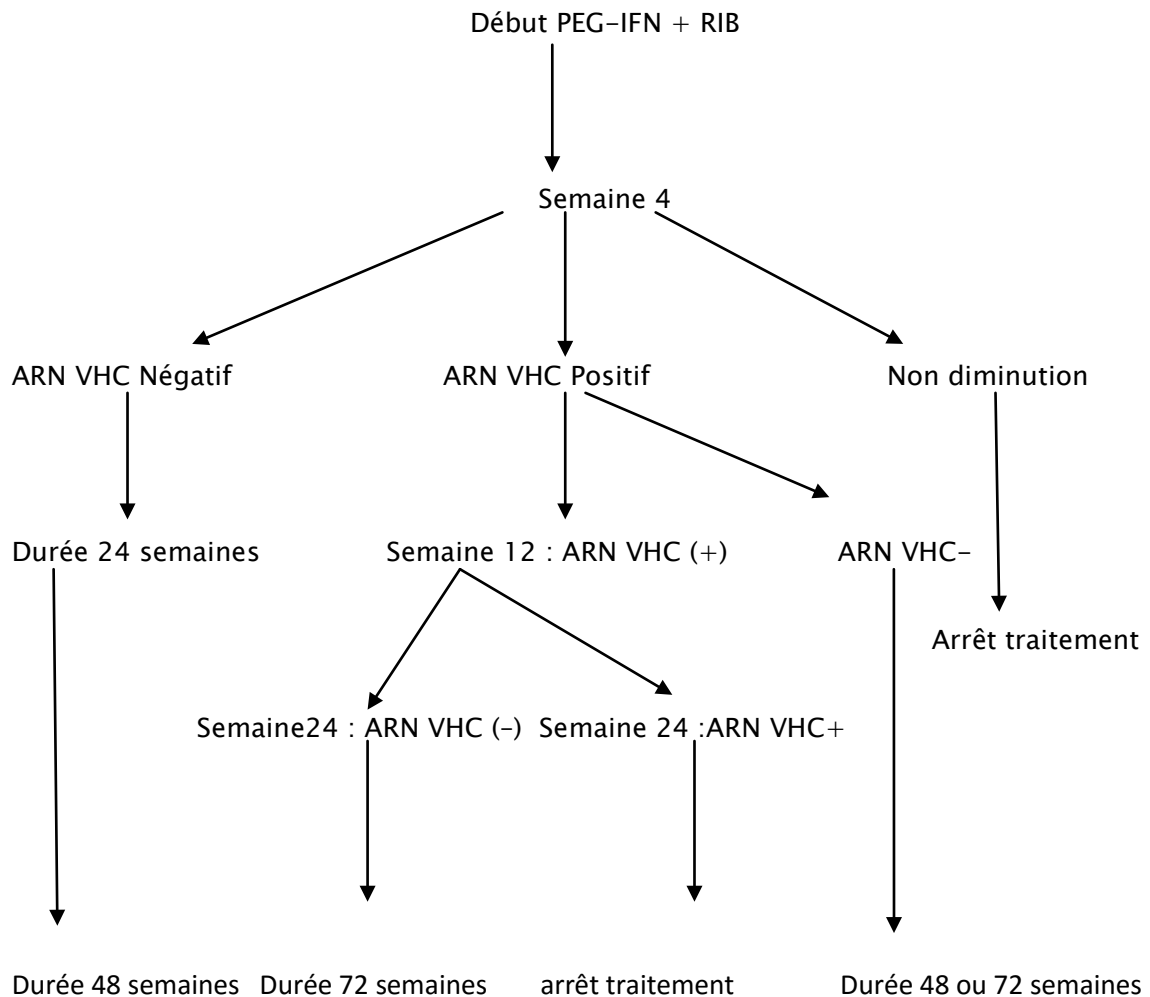


Figure 34 : Algorithme 2009 fondé sur la rapidité de réponse virologique tout génotype confondu [26]

Depuis l'avènement des antiviraux à actions directe de première génération et ensuite de deuxième génération, la durée du traitement a été revue à la baisse. (Tableau 28)

Au sein de notre série, l'évolution de la prise en charge thérapeutique, durée incluse a suivi l'évolution des recommandations scientifiques au fil du temps.

3. Le bilan pré thérapeutique :

❖ **Bilan clinique :**

Avant tout examen complémentaire, il est nécessaire de recenser les informations suivantes : L'âge, le sexe et le contexte socio familial ; Les antécédents personnels, en particulier, les anomalies thyroïdiennes, les troubles neuropsychiques, et les manifestations auto-immunes ; La date et le mode présumés de la contamination ; Une conduite addictive ancienne ou actuelle ; Un traitement en cours : contraception, psychotropes, antihypertenseurs, antidiabétiques oraux, hypolipémiants ; Le statut vaccinal vis-à-vis des virus des hépatites A et B. [27]

L'enquête clinique cherche éventuellement des signes extra hépatiques liés à l'infection virale C (asthénie, arthralgie, myalgies, signe cutanés,...), des signes physiques de cirrhose (hépatomégalie, manifestations d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale) ou des éléments en faveur d'une comorbidité (index de masse corporelle élevé, signes d'imprégnation alcoolique,..).[7]

❖ **Bilan biologique :**

Il comprend :

Des tests hépatiques : les transaminases, les glutamyl transpeptidases, phosphatases alcalines et le taux de prothrombine.

Un hémogramme,

La détermination du génotype viral : indispensable, elle conditionne les indications du traitement, les modalités du bilan pré thérapeutique et la stratégie thérapeutique elle-même.

La charge virale : elle n'est pas corrélée à l'intensité des lésions hépatiques mais elle est prédictive de la réponse au traitement. Sa mesure avant le traitement permet d'avoir une valeur de référence pour apprécier la réponse au traitement [12,28]

La recherche d'une comorbidité associée, elle doit inclure une sérologie VIH, une sérologie VHB, un dosage de la TSH, une recherche des anti-TPO, des auto-anticorps antinucléaires, anti-muscles lisses et anti- LKM1, la créatininémie, la protéinurie, la glycémie, l'insulinémie, un bilan lipidique et la ferritinémie.[28]

❖ **Echographie hépatique :**

Elle est effectuée pour étudier le parenchyme hépatique et chercher des signes d'hypertension portale.

❖ **Bilan lésionnel :**

Constitue en l'évaluation de la fibrose hépatique soit par la PBH ou par les techniques non invasives. Permet une meilleure stratification de la stratégie de prise en charge.

Au terme de ce bilan, il faut aussi veiller à éliminer les contre-indications du traitement antiviral. En pratique clinique, les contre-indications, qu'elles soient absolues ou relatives, sont si nombreuses qu'elles ne devraient pas être prises de façon dogmatique, mais discutées au cas par cas.

❖ **Contre-indications de l'association interféron et ribavirine : [7]**

- Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.
- Hépatite auto-immune ou antécédent de maladie auto-immune.
- Maladie psychiatrique sévère ou antécédent de maladie psychiatrique sévère.
- Troubles thyroïdiens non contrôlés.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Epilepsie ou anomalie du système nerveux central.

- Grossesse.
- Maladie cardiaque instable ou non contrôlée dans les 6 derniers mois.
- Hémoglobinopathie : thalassémie ou drépanocytose.

4. Surveillance du traitement :

❖ Surveillance clinique :

La participation du patient à sa propre prise en charge, avec l'objectif d'une guérison, est un point clé de la réussite du traitement. La prise en charge doit être multidisciplinaire (médecin, infirmiers, psychologue, famille et entourage) afin d'anticiper la survenue d'effets indésirables. L'éducation thérapeutique offre un meilleur repérage des difficultés rencontrées par le patient et favorise son autonomie.

❖ Surveillance biologique :

Un traitement par l'INF pégylé ou la ribavirine peut retentir sur les paramètres biologiques d'où l'intérêt d'une surveillance attentive : – Un Hémogramme doit être fait 1 fois / semaine pendant les 4 premières semaines du traitement puis 1fois /mois pour détecter une anémie [29] .Un dosage trimestriel de la TSH est conseillé jusqu'à 1an après l'arrêt du traitement pour détecter une dysthyroïdie qui peut être tardive [30].

❖ Surveillance virologique :

L'étude de la cinétique de la charge virale est essentielle pour suivre le traitement dont l'objectif principal est l'éradication du VHC. Elle s'effectue par la quantification de l'ARN viral dans sang par les dernières versions de la PCR en temps réel. La quantification se fait à la 4ème, 12ème 24ème semaine de traitement, en fin de traitement, et 6 mois après l'arrêt du traitement. Une indétectabilité au cours du traitement ne permet pas de conclure à une éradication virale jusqu'à 12 voire 24 semaines après l'arrêt du traitement. [31]

II. Les effets indésirables au cours du traitement de l'hépatite C :

Depuis la démonstration initiale de l'efficacité de l'interféron alpha dans le traitement de l'hépatite C chronique, des progrès spectaculaires ont été accomplis avec d'abord l'adjonction de la ribavirine à l'INF, puis l'utilisation de l'INF pégylé permettant d'obtenir une éradication virale définitive chez plus de 50% [7] des malades. Cependant, les nombreux effets secondaires occasionnés par le traitement antiviral chez des patients le plus souvent asymptomatiques, sont un motif fréquent de diminution de la posologie ou même d'arrêt thérapeutique, ce qui compromet les chances d'obtenir une éradication virale et atteste du caractère inconstant de l'efficacité du traitement. [8]

Les effets indésirables rencontrés dans notre série au cours du traitement de l'hépatite C chronique sont nombreux, certains sont imputables à l'action de l'interféron et d'autres à celle de la rivabirine.

III. Les effets indésirables liés à l'interféron :

❖ Manifestations générales précoces : Le syndrome pseudo-grippal :

La survenue d'un syndrome pseudo grippal est très fréquente dans les heures qui suivent l'injection d'interféron. [32] Ce syndrome regroupe plusieurs symptômes : asthénie, fièvre, frissons, sueurs, sensation de malaise, tachycardie, céphalées, arthralgies et myalgies. Ce syndrome est rapporté dans la littérature avec une fréquence de 40 à 60% selon les séries [32]. Il est le plus souvent maximal lors de la première injection et son intensité peut diminuer au cours des premières semaines de traitement [32]. Une méta analyse des essais thérapeutiques a montré que la fréquence du syndrome pseudo-grippal dépendait de la dose de l'interféron [33].

Dans notre série plus de la moitié des patients traités (51,50%) ont présenté un syndrome pseudo-grippal, sa fréquence était maximale lors des premières injections (entre S1 et S4 de traitement) avant de se résoudre au fil du temps.

❖ **Manifestations générales tardives : L'asthénie :**

C'est probablement la plainte fonctionnelle la plus fréquemment rapportée par les malades, puisqu'elle peut concerner jusqu'à 72% des malades traités pendant 48 semaines (34). Elle peut apparaître dès les premières injections et persister pendant toute la durée du traitement. Elle est souvent marquée avec de fortes doses. [32] L'asthénie est souvent décrite par les malades en termes de faiblesse, de fatigue, de manque d'entrain et de démotivation. Il est important d'identifier quelles sont ses sources potentielles, en effet, la fatigue résulte souvent d'autres effets secondaires, par exemple du syndrome pseudo grippal, les troubles du sommeil et de l'humeur et de l'anémie. [34, 35,36]

Dans notre série 76,3% des malades ont rapporté l'asthénie au cours du traitement antiviral, avec un pic de survenue maximal lors des premières semaines de la thérapie, sans toutefois s'amender au fil du temps. Cet effet secondaire persiste mais à une moindre fréquence. Dans la partie analytique de notre étude, nous avons pu corrélérer le risque de survenue de l'asthénie au cours du traitement à l'âge avancé chez les patients traités ($p = 0,003$)

❖ **Manifestations psychiatriques :**

Les atteintes psychiatriques sont fréquentes au cours du traitement par IFN. Ces manifestations sont rapportées dans la littérature avec une prévalence dépassant 20% (36) et représentent l'une des principales causes d'arrêt du traitement (10 à 20% d'arrêt). [37,38]

Ces manifestations occupent un large spectre allant de symptômes mineurs comme les troubles de concentration, l'anxiété et la baisse de libido à des symptômes plus sévères comme la dépression avec idées suicidaires, des états psychotiques ou maniaques et un état confusionnel.[36, 39,40]

Les effets secondaires psychiatriques peuvent survenir dès la première semaine de traitement, mais sont particulièrement marquées entre le premier et le troisième mois [41, 42, 43,44]. L'incidence de la dépression semble être plus élevée en cas d'utilisation de l'IFN standard

par rapport à sa forme pégylée [45]. Aucune corrélation avec la dose ou la durée du traitement n'a pu être prouvée. [44,45] L'association à la ribavirine ne semble pas aggraver les troubles.

Dans notre série ; 29,9% des patients ont présenté une manifestation psychiatrique au cours du traitement, les données concernant le délai de survenue étaient concordantes avec celles de la littérature, toutes les manifestations ayant survenues au cours du premier trimestre avec un pic à la fin du premier mois de traitement.

Les mécanismes présumés des complications psychiatriques de l'interféron alpha relèvent d'une grande variété (interaction avec les récepteurs opioïdes, modification de l'activité des neurones dopaminergiques, interactions avec le système sérotoninergique, stimulation de l'axe corticotrope). [46] Tous ces mécanismes ont été proposés pour tenter d'expliquer la survenue de troubles de l'humeur pendant l'administration d'IFN, sans qu'aucun lien n'ait été prouvé. Il est probable qu'en réalité tous ces mécanismes soient intriqués. Cependant, la régulation sérotoninergique reste l'hypothèse de travail la plus séduisante en raison des débouchées thérapeutiques avec l'utilisation d'inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRSS). [46]

L'appréciation de ces manifestations et leur prise en charge se heurtent à plusieurs difficultés. La première difficulté est liée au fait que les symptômes de dépression semblent plus fréquents chez les malades qui ont une hépatite chronique C non traitée que dans la population générale. Des études ont montré que la fréquence de la dépression parmi les malades infectés par le VHC variait de 2% à 30%. [47, 48,49]

La deuxième difficulté vient du type de manifestation psychiatrique provoquée par l'INF. Il s'agit souvent de symptômes non spécifiques ou frustrés comme l'apathie, l'irritabilité et les difficultés de concentration. Ces symptômes ont généralement une dimension cognitive, affective et comportementale difficile à préciser et à distinguer d'une dépression. Il existe souvent aussi l'absence de prise en compte des symptômes somatiques induits par l'INF, en

effet, ce dernier et en dehors de toute symptomatologie dépressive, peut entraîner une perte de poids, des troubles du sommeil et une asthénie. C'est-à-dire 3 des 5 symptômes requis pour poser le diagnostic d'épisode dépressif majeur. Le diagnostic reposant alors quasiment sur les 2 items concernant l'humeur (humeur dépressive ou perte de plaisir) il est nécessaire d'être particulièrement vigilant sur la notion de durée et de permanences des symptômes.

La proportion de symptômes évocateurs de dépression associée à la prise d'IFN varie entre 11% et 37%. [49, 50,51] Cependant, la méthodologie utilisée dans la plupart des études est le plus souvent sommaire. Elle repose le plus souvent sur des questionnaires visant à évaluer l'ensemble des effets secondaires et ne font pas appel à des échelles validées pour le diagnostic de dépression. Dans notre série 31% des patients avec une manifestation psychiatrique ont présenté un épisode dépressif au cours du traitement.

L'irritabilité quant à elle était rapportée avec des prévalences respectives de 24% et de 35% dans les deux études pivots ayant inclus plus de 2000 malades traités par INF pégylé et ribavirine pour une hépatite C [6,7]. Ces prévalences étaient proches de celles de la dépression (respectivement 22% et 30%) suggérant une importance de la symptomatologie irritable, jusque là sous estimée dans d'autres études au dépend de la symptomatologie dépressive. Dans notre série, 10,3% des patients ont présenté une irritabilité et 10,3% ont présenté des manifestations anxieuses.

Les troubles du sommeil quant à eux, sont tout aussi fréquents (37-40%) [6,7] au cours du traitement de l'hépatite C chronique. Leur prévalence était de 48,3% dans notre série en tête des manifestations psychiatriques. Ils sont souvent minimisés par le malade et risquent de passer inaperçus. Ils peuvent être une source majeure de fatigue et contribuer à majorer les troubles de l'humeur et la dépression. Il est donc très important de rechercher systématiquement un tel trouble, de façon à le traiter le mieux possible afin d'éviter la cascade d'effets secondaires qui en découlent.

D'autres manifestations neuropsychiatriques liées à l'IFN ont été rarement rapportées, notamment des accès maniaques et des épisodes de psychose. Dans notre série, aucun cas n'a été décrit.

La fréquence et les conséquences potentiellement graves des troubles psychiatriques induits par l'interféron incitent à prévenir la survenue de ceux-ci. Cependant, peu d'éléments permettent d'identifier les sujets à risque. Les données de la littérature sont limitées et parfois contradictoires. Certaines études ne trouvaient pas de facteurs de risque particulier [40,43, 53], d'autres au contraire ont suggéré que les antécédents psychiatriques ou de toxicomanie constituaient des facteurs de risque pour la survenue de dépression [41, 54, 55]. Néanmoins, en pratique l'existence de facteurs de risque ne doit pas conduire à contre-indiquer le traitement chez ces malades, mais devrait inciter à une plus grande vigilance, avec au besoin la mise en place d'un suivi psychiatrique.

❖ **Manifestations dermatologiques :**

Jusqu'à présent, les manifestations dermatologiques secondaires au traitement par INF sont peu mentionnées au cours des grandes séries de littérature et considérées comme mineures. Elles représentent 5 à 12% [56] des effets secondaires des INF. L'utilisation croissante de l'INF, en particulier au cours de l'hépatite C chronique active, est à l'origine d'une augmentation du nombre de manifestations cutanées rapportées. Elles peuvent être regroupées en réactions dites locales survenant exclusivement ou initialement aux sites d'injection et générales. Parmi ces dernières, l'induction ou l'aggravation de maladies cutanées ou systémiques a été décrite essentiellement après traitement par INF. [57]

Au sein de notre série, 39,2% des patients ont présenté un effet indésirable cutané au cours du traitement de l'hépatite C chronique. Et 79% des manifestations dermatologiques sont apparues au cours du premier trimestre de traitement.

Schématiquement nous pouvons résumer les différents effets secondaires cutanés rapportés dans la littérature dans le tableau suivant : (Tableau 29)

Tableau XXIX : Effets secondaires dermatologiques liés au traitement par interféron

Réactions cutanées locales au site d'injection	Réactions générales	Induction, aggravation de maladies cutanées et/ auto-immunes
Erythème persistant	Prurit	Psoriasis
Induration et sclérose cutanée	Sécheresse cutanée	Vitiligo
Bulles	Eczéma	Eczema atopique
Eczéma, allergie de contact	Rash cutané, urticaire	Lichen
Alopécie	Alopécie	Granulome annulaire
Nécrose cutanée et ulcération	Hypertrichose ciliaire	Pelade
Vascularite	Télangiectasies	Maladies bulleuses
Abcès	Phénomène de Raynaud	Maladies systémiques
	Acrocyanose	Sarcoïdose
	Herpès	
	Erythème polymorphe	

Réactions locales

- Réaction cutanée au site d'injection :

Les réactions locales communément observées aux sites d'injection de l'interféron sont un érythème et une induration, de survenue précoce, quelques heures après l'injection, elles sont transitoires. Elles s'observent dans 5 à 12% des cas [55]. Et plus fréquemment sous INF pégylé. Elles n'ont pas de conséquence clinique ou thérapeutique particulière. La réaction cutanée au point d'injection était la manifestation localisée la plus courante au sein de notre

série (13,2%). Le mécanisme physiopathologique de survenue le plus incriminé serait la précipitation locale d'une cryoglobulinémie mixte de type 3 favorisée par l'injection de l'INF tout droit sorti du réfrigérateur, Dans tous les cas, il convient d'être vigilant devant un érythème persistant et sensible qui peut constituer le premier signe cutané d'une nécrose au site d'injection. [57]

- Eczéma :

L'induction de lésions d'eczéma aux sites d'injection de l'INF au cours du traitement de l'hépatite C chronique a été récemment documentée. [58,59] Les lésions sont en général rythmées par les injections, disparaissent à l'arrêt du traitement et peuvent diffuser à d'autres sites. Dans notre série 10,5% des patients ont présenté cet effet. La possibilité d'une allergie de contact a été suggérée mais était peu probable, en revanche, le rôle favorisant d'une sécheresse cutanée aggravée par l'infection chronique par le virus C et un traitement associé par la ribavirine était possible.

Réactions générales et dermatoses systémiques

Les effets secondaires systémiques sont dominés par la sécheresse cutanée qui peut s'associer à une sécheresse oculaire et des muqueuses, selon la littérature retrouvée dans 30 % des cas. [60] Elle est majorée avec les nouvelles formes d'IFN alpha pégylées et particulièrement avec l'association à la ribavirine. 7,9 % de nos patients ont présenté une sécheresse cutanée. Un prurit est susceptible d'apparaître dans un tiers des cas (15,8% dans notre série). Il est plus particulièrement lié à la Ribavirine et parfois à l'INF. Parfois, c'est un signe associé à la sécheresse cutanée.[60]

Les manifestations systémiques comprennent également des effets secondaires auto-immuns, notamment le psoriasis et le lichen plan (7,9% des patients de notre série respectivement)

L'activité immuno-modulatrice puissante de l'IFN explique les manifestations auto-immunes retrouvées dans 4% des cas. Le mécanisme sous-jacent exact du déclenchement de psoriasis n'est pas bien élucidé, l'induction de la prolifération des kératinocytes est considérée comme le principal mécanisme par lequel l'interféron alpha est impliqué dans le déclenchement du psoriasis, deux hypothèses ont été avancées, la première est l'activation de dendrocytes dermiques aboutissant à la production du TNF-alpha. La deuxième hypothèse est l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et inhibition de la fonction des cellules suppresses T [61-62]. Toutes les formes cliniques peuvent se voir allant des formes graves à la forme clinique classique de psoriasis vulgaire.

La relation entre la survenue d'un lichen plan et l'infection par le virus de l'hépatite C, indépendamment du traitement, est débattue. En revanche, l'apparition ou l'exacerbation d'un lichen plan cutané ou muqueux pendant un traitement par INF est bien admise. [63,64] (7,9% des patients de notre série, dont 2 cas d'exacerbation d'un lichen préexistant et 1 cas survenant de novo).

Il est aussi fréquent d'observer une perte de cheveux ou une modification de leur texture au cours du traitement. Dans notre série 15,8% des cas ont présenté une chute de cheveux. L'alopecie complète est très rare. Des cas de vitiligo ont été rapportés [65]

Parmi les effets secondaires retrouvés chez nos malades on note aussi l'existence de photosensibilité (2,6%), d'hyperpigmentation (2,6%) d'une atteinte muqueuse (Gingivostomatite : 5,3%, candidose buccale : 2,6%) et des complications infectieuses (dermatophytie des grands plis et herpès buccal en ex-æquo à 2,6%) et un granulome de la fesse très probablement en rapport avec une tuberculose

D'après notre étude, on a conclu que les manifestations cutanées au cours du traitement antiviral étaient relativement fréquentes, elles ont été surtout observées avec une variation statistiquement significative chez les patients qui avaient une charge virale initiale élevée ainsi qu'un antécédent de consommation d'alcool.

❖ **Manifestations neurologiques et musculaires :**

Les atteintes neurologiques sévères liées à l'interféron sont rares, aucune n'a été rapportée au cours des grandes études de références. Cependant, les antécédents d'affection neurologique, y compris d'épilepsie, sont le plus souvent un critère de non inclusion. Des atteintes périphériques, notamment de polyneuropathie axonales régressives ont été décrites [66]. Les atteintes centrales sont rares, mais la fréquence de l'épilepsie sous interféron a été évaluée à 1,3 % (67,68)

Plusieurs observations de polymyosite ou d'aggravation de polymyosite survenues lors d'un traitement par interféron pour une hépatite chronique C ont été rapportées. L'IFN serait également susceptible d'induire des crises de myasthénie et d'aggraver des myasthénies latentes. [69,70]

Au sein de notre série, aucune atteinte neurologique ou musculaire n'a été retrouvée.

❖ **Baisse des lignées sanguines :**

Les effets secondaires hématologiques de la bithérapie IFN/ ribavirine dans le cadre du traitement de l'hépatite C chronique sont fréquents, incluant des anémies, des leucopénies et des thrombopénies. Certains groupes de malades sont plus sensibles à ces désordres hématologiques, comme les malades cirrhotiques, les malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les malades transplantés hépatiques. [71, 72]

➤ **La neutropénie :**

Les neutropénies induites par l'IFN sont fréquentes et sont liées à une toxicité médullaire et à des réactions auto-immunes [73,74]. La forme pégylée de l'IFN présente un effet myélosuppresseur plus prononcé que l'IFN standard. Parfois la ribavirine potentialise l'effet neutropénique de l'IFN [75]. Cet effet myélosuppresseur reste cependant discuté car il n'a pas été constaté d'arrêt dans la maturation des lignées cellulaires médullaires chez les malades recevant de l'IFN α [76]. Une neutropénie peut être observée jusqu'à 21% des cas des malades recevant l'association IFN-PEG/ ribavirine et représente l'une des causes les plus fréquentes de

modification du traitement. Tout comme l'anémie, la chute rapide des PNN est observée surtout dans les premières semaines de traitement, puis habituellement elle se stabilise. [77] Au sein de notre série, 34% des patients ont développé une neutropénie au cours du traitement. La distribution de survenue de la neutropénie était hétérogène par rapport à la chronologie du traitement. Cependant, quelques pics de fréquences furent individualisables aux alentours de S4, S8 et S12.

En termes de modifications thérapeutiques, la neutropénie arrive en seconde place après l'anémie, occasionnant 26,47 % d'arrêt thérapeutique au cours du traitement au sein de notre série.

Nous avons pu démontrer par notre étude que le risque de survenue de neutropénie au cours du traitement antiviral C était plus marqué chez les populations de malades ayant une cytolyse hépatique préalable au traitement, un stade de fibrose avancé et ayant reçu l'interféron pégylé alpha 2b.

➤ **Thrombopénie :**

Les interférons pégylés entraînent une thrombopénie dans 10 à 50 % des cas [6, 7, 78]. Dans notre série, 32,92% des patients ont présenté cet effet sous traitement, avec un pic de fréquence maximal au premier trimestre. Celle-ci semble être liée au blocage post-transcriptionnel de la production de thromboïétine ou une séquestration capillaire des plaquettes [78]. La réduction du nombre de plaquettes est constatée très rapidement après le début du traitement. La survenue de thrombocytopénie d'origine auto-immune est rare [15]. Dans ce cas, elle s'améliore après arrêt du traitement par interféron et administration d'un traitement par corticoïdes si nécessaire [37, 78]. Les thrombocytopénies aboutissant à des manifestations cliniques sont rares, à moins que le malade n'ait déjà une cirrhose et/ou une hypertension portale avec une thrombopénie pré-existante, ce qui peut limiter l'utilisation de l'interféron lorsque les plaquettes diminuent en dessous de 30 000–50 000/mm³ [78]. Nous

avons aussi pu démontrer au sein de notre étude que les patients avec un stade de fibrose hépatique avancé étaient plus à risque de développer une thrombopénie au cours du traitement, ce constat s'explique par le fait que cette population particulière de patients a souvent des cytopénies préalables en rapport avec l'hypersplénisme et la cirrhose hépatique qui sont susceptibles de s'exacerber sous l'effet myélosupresseur de l'interféron.

❖ **Manifestations thyroïdiennes :**

La survenue d'une insuffisance thyroïdienne n'est pas rare ; c'est la principale atteinte endocrinienne [37, 79–80]. La fréquence des troubles thyroïdiens est estimée à 7, 1 % des cas [37]. Il s'agit de façon répartie à peu près également, soit d'une hypo, soit d'une hyperthyroïdie [37]. On peut observer également une atteinte biphasique associant une hyperthyroïdie transitoire, suivie d'une hypothyroïdie [37]. Au sein de notre série 6,2 % des patients ont présenté une dysthyroïdie , dont 3 cas d'hypothyroïdie de novo, 2 cas de décompensation d' une hypothyroïdie préexistante et 1 cas d'hyperthyroïdie. La dysthyroïdie survient 3 fois plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes [37]. Les anomalies thyroïdiennes apparaissant avec l'interféron-alpha sont souvent associées à un contexte d'auto-immunité en faveur de l'induction ou de l'exacerbation d'une maladie auto-immune thyroïdienne latente [37, 79, 81]. La plupart des observations suggèrent une hypothyroïdie secondaire à une thyroïdite d'Hashimoto ou une hyperthyroïdie associée à des anticorps anti-récepteurs de la thyrostimuline, compatible avec une maladie de Basedow [37, 79,81]. La recherche d'anticorps antithyroïdiens (anti-thyroglobuline, anti-thyroperoxidase) est positive chez 7 % des patients avant tout traitement [37], au sein de notre série le bilan immunologique était positif chez le seul cas ayant développé une hyperthyroïdie. Une plus grande fréquence de positivité est retrouvée chez les femmes comparées aux hommes (22 vs 2 %) [81]. La détection des anticorps antithyroïdiens avant le début du traitement est importante, car l'incidence de la pathologie thyroïdienne est de plus de 50 % lorsque ceux-ci sont présents [37].

Les anomalies thyroïdiennes apparaissant lors du traitement sont le plus souvent régressives après arrêt du traitement [81]. Néanmoins, une hypothyroïdie séquellaire peut être observée [78]. Le dosage de la thyroïdostimuline et la recherche des anticorps antithyroïdiens font partis du bilan pré-thérapeutique recommandé. Leur détection ne constitue pas une contre-indication au traitement antiviral, mais doit être intégrée dans le rapport bénéfice/ risque et inciter à surveiller particulièrement les fonctions thyroïdiennes [78].

❖ Manifestations digestives :

Les manifestations digestives sont fréquentes au cours du traitement de l'hépatite C chronique, elles sont généralement d'ordre mineurs et non spécifique. Des nausées (29 à 43 %) et une perte d'appétit (21 à 32 %) sont fréquentes. Il peut s'y associer un amaigrissement important et une dénutrition [6, 7, 78]. Les manifestations digestives dyspeptiques également sont fréquentes. Ces manifestations sont généralement peu intenses et nécessitent rarement une modification de dose ou un arrêt de traitement. Elles peuvent être améliorées par un traitement symptomatique. Un complément nutritionnel peut être utile. Il est d'autant plus efficace qu'il est apporté précocement. Dans notre série 29,9 % des patients ont présenté des troubles digestifs. L'anorexie et les douleurs abdominales étaient en tête de liste (44,8% et 34,5 % respectivement). A l'exploration 40% des patients ayant présenté des douleurs abdominales ont été diagnostiqués d'une gastrite à *Helicobacter Pylori*. On retrouvait aussi les troubles de transit ainsi qu'un cas de pancréatite oedémateuse ayant nécessité l'arrêt du traitement.

❖ Manifestations cardio-vasculaires :

Les manifestations cardio-vasculaires de l'IFN dépendent de la dose reçue. Certaines sont bénignes et fréquemment observées au cours du syndrome pseudo grippal : tachycardie, ou hypotension artérielle modérée. [82] Cependant, des complications rares mais sévères ont été décrites : troubles du rythme, troubles de la conduction et ischémie coronariennes. Des cas de cardiomyopathie ont été décrits ainsi que des aggravations d'une cardiomyopathie préexistante.

[83] Au sein de notre série 2 patients ont présenté des douleurs pseudo angineuses avec des explorations ne signalant pas d'anomalies.

❖ **Manifestations pulmonaires :**

Plusieurs observations de pneumopathies interstitielles survenues chez des malades atteints d'hépatite C et traités par IFN ont été rapportées [84,85] Les symptômes survenaient le plus souvent 8 à 12 semaines après le début du traitement. Il s'agissait le plus souvent d'une toux associée à une dyspnée et à une fièvre. Un arrêt rapide de l'IFN et une corticothérapie conduisaient le plus souvent à une résolution des symptômes (86). Dans notre série 6 malades ont présenté une toux sèche, 1 malade de la dyspnée sans anomalies à l'exploration. 1 cas a présenté une bronchopneumonie documentée.

❖ **Manifestations auto-immunes :**

Des manifestations auto-immunes ont été rapportées au cours du traitement de l'hépatite C : Polyarthrite rhumatoïde, lupus, phénomène de Raynaud, sarcoïdose [87,88,89,90] Des thrombopénie auto-immunes non liées à l'activité myélosuppressive de l'IFN ont été observées au cours du traitement d'une hépatite C chronique ainsi que des anémie hémolytiques auto-immunes , des atteintes auto-immunes endocriniennes, des cas de maladie coeliaque et de myasthénie ont tout aussi été décrits.[91]

Un diabète peut se déclarer ou s'aggraver [92], et l'hépatite peut s'aggraver sous traitement surtout en cas d'hépatite auto-immune sous jacente, il s'agit parfois d'une forme latente révélée par l'IFN [93]. La présence d'auto-anticorps (à rechercher systématiquement dans le bilan pré-thérapeutique) constitue un facteur de risque et impose une surveillance étroite [94]

❖ **Autres manifestations :**

- La survenue de lésions rétinienne est fréquente lors du traitement de l'hépatite C chronique, l'IFN est incriminé dans la genèse d'une vascularite touchant les petits

vaisseaux et provoquant le plus souvent des nodules cotonneux et des microanévrismes surtout chez les malades diabétiques [95]. Des cas de névrite optique ont aussi été décrits. [96]

- Les atteintes auditives rapportées portaient sur une baisse de l'audition et la survenue d'acouphènes. [97]
- Des cas d'insuffisance rénale aigue avec atteinte glomérulaires sont possibles [98]
- L'utilisation de l'interféron chez les malades transplantés les expose au risque de développer ou d'aggraver un rejet du greffon, d'autant plus que la récurrence de l'infection par le VHC est constante chez les malades transplantés pour cirrhose virale C. [99]

IV. Effets indésirables liés à la ribavirine :

❖ L'anémie :

L'anémie constitue une complication fréquente de la bithérapie combinant un interféron pégylé ou non avec de la ribavirine , elle est principalement liée à l'action de la ribavirine. Il s'agit d'une hémolyse dose-dépendante dont le mécanisme a été récemment décrit. [100] La ribavirine est captée par l'érythrocyte et activée en ribavirine triphosphate. L'érythrocyte est incapable de métaboliser cette dernière qui va donc s'accumuler et entraîner un stress oxydatif et des lésions de la membrane glomérulaire. Il peut en résulter une hémolyse extra-vasculaire via le système réticulo-endothélial. [100] L'interféron contribue aussi à un moindre degré à l'anémie en agissant comme myélosuppresseur et en inhibant la production de l'érythropoïétine. La forme pégylée de l'INF a l'avantage d'avoir de meilleurs RVS que l'INF standard mais a un effet myélosuppressur plus prononcé. De plus, l'INF peut accroître l'apoptose de cellules précurseur de la lignée érythroblastique, induire une hémolyse auto-immune et aggraver la fonction rénale. Dans notre série, 96,7% (n=94) des patients ont présenté une baisse de l'hémoglobine par rapport aux chiffres préthérapeutiques, ceci concorde avec les données de la littérature, en effet, la perte d'hémoglobine, quasi constante, est d'environ 3-4 grammes par rapport au niveau basal prétraitement. Elle apparait précocement, en général après 2 à 4 semaines de traitement. [6,

8,101] Dans notre série, la perte en chiffres d'hémoglobine est d'environ 2g /dl à S4 avant d'atteindre son maximum entre S8 et S12. La baisse était statistiquement significative avec un P à 0,0001 selon le Test de Kruskal Wallis.

L'hémoglobinémie diminue à moins de 10 grammes/100 ml chez 7à 9% des malades traités par bithérapie avec l'INF standard et de 15-22% avec l'association ribavirine-interféron pégylé. [102] Cette anémie qu'à que très rarement des conséquences cardio-vasculaires. En revanche, elle contribue largement à la fatigue et à la dégradation de la qualité de vie. (6, 7,8) En pratique clinique, on observe que la chute de l'hémoglobine, est très dépendante des individus. Des facteurs génétiques incluant des déficits enzymatiques mineurs pourraient être impliqués. La biodisponibilité de la ribavirine est très variable selon les individus même si la posologie est adaptée au poids. Elle pourrait à elle seule être responsable des différences interindividuelles.

L'anémie, dans de nombreuse série de littérature reste la première cause de mauvaise observance et de modifications thérapeutiques au cours du traitement de l'hépatite C chronique. Les patients de notre série n'ont pas dérobé à cette règle, l'anémie était de loin la première cause de modifications thérapeutiques et de mauvaise observance. En effet 29,41 % de nos patients ont nécessité un arrêt au cours du traitement. Nous avons pu démontrer que le risque de survenue de l'anémie était corrélé à l'âge avancé chez les patients.

- ❖ L'administration de ribavirine s'accompagne d'un risque accru de tératogénicité. Une contraception efficace est indispensable chez l'homme et chez la femme durant toute la durée du traitement et durant au moins les 4 mois suivant l'arrêt. L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par la ribavirine débuté après l'accouchement [103]
- ❖ Chez les malades co-infectés par le VHC et le VIH, l'utilisation de la ribavirine expose à un risque accru de toxicité mitochondriale. [104]
- ❖ Enfin la ribavirine est susceptible d'entraîner une élévation de l'uricémie [7]. Il convient de surveiller ce paramètre et d'introduire, le cas échéant, un traitement hypo-uricémiant.

Dans notre série, 10,3% des patients ont présenté une augmentation des taux d'acide urique sous traitement avec un pic de survenue à S12 de traitement

V. Impact des effets indésirables sur le traitement :

La principale conséquence des effets indésirables du traitement de l'hépatite C chronique par bithérapie pégylée réside dans la diminution des doses optimales du traitement ou de la durée de celui-ci. En effets, les principales études qui ont permis une autorisation de mise sur le marché, ont révélé pour les deux types d'interféron pégylé, un arrêt prématuré dans 10 à 14 % des cas, liés à des effets secondaires cliniques dans 7 à 12 % des cas ou à des anomalies de tests de laboratoire dans 2 à 3 % des cas. Les effets indésirables contribuent aussi à l'échec thérapeutique en causant une diminution de la dose optimale de traitement, comme cela était noté dans 32 à 42 % des cas. [6,7]

Au sein de notre série, 35,05 % (n=34) des patients ont arrêté le traitement antiviral pour cause d'au moins un effet secondaire dont 30,92 % (n=30) d'arrêts transitoires, et 4,12 % (n=4) d'arrêt définitif.

VI. Impact des effets indésirables sur la réponse virologique :

Les résultats des principales études chez des malades traités de première intention par bithérapie pégylée pour hépatite chronique C, montrent une réponse virologique soutenue dans 54 à 56 %, tous patients confondus, avec des variations selon les génotypes : 42 à 46 % pour les génotypes 1, 76 à 82 % pour les génotypes 2 et 3, 44 à 79 % pour les génotypes 4, environ 60% pour le génotype 5 et de façon préliminaire environ 48 % pour le génotype 6.[6, 7,8] L'analyse rétrospective de sous groupes de patients a permis de montrer que les résultats thérapeutiques étaient très dépendants de l'observance. En effet, lorsque le traitement est pris au plus près des doses et de la durée du traitement optimale, le pourcentage de réponse virologique est nettement amélioré. Ainsi avec l'association interféron pégylé alpha 2b et ribavirine, chez les patients considérés comme observants, c'est-à-dire prenant au moins 80 % de la dose des

médicaments pour une durée d'au moins 80 % de celle définie, le taux de réponse virologique prolongée atteint 72 % pour l'ensemble des patients, 63 % pour le génotype 1 et 94 % pour les génotypes 2 et 3. Il en est de même pour l'association interféron pégylé alpha 2a et ribavirine , lorsque les patients sont observants avec pour l'ensemble des patients 75 % de bonne réponse à long terme, pour le génotype 1 67 % et pour les malades de génotype 2 et 3 88 %.[105]

Au sein de notre série le taux de réponse virologique soutenue globale était de l'ordre de 58,80 % se situant à la marge supérieure de la moyenne des autres séries. Le génotype 1 était associée à de moins moins bon résultats thérapeutiques que le génotype 2 et le taux de RVS était nettement plus élevé chez les patients n'ayant pas eu de modifications du traitement (67,34% versus 58,53 %) Toutefois, nous n'avons pas pu le démontrer statistiquement ($p > 0,005$)

VII. Place de la gestion des effets indésirables dans l'optimisation de la bithérapie :

Si la bithérapie pégylée permet d'obtenir une éradication virale dans plus de la moitié des cas, les résultats sont encore meilleurs, et atteignent près de 70 % de réponse virologique prolongée lorsque le traitement est optimisé [106]. Les divers effets indésirables occasionnés par le traitement antiviral C peuvent modifier considérablement la qualité de vie des malades. Il est donc important de les prendre en charge rapidement après leur apparition, ou même tenter de les anticiper. Il apparaît essentiel d'assurer une éducation thérapeutique bien adaptée de façon à ce que le malade puisse mieux comprendre son traitement et y adhérer plus facilement afin d'obtenir une plus grande chance de guérison. Nous proposons ci-dessous des mesures globales ainsi que des mesures spécifiques pour la gestion des effets indésirables les plus fréquents et l'optimisation du traitement antiviral.

1. Mesures globales : [107]

Des études ont montré que certains facteurs associés à l'infection virale C peuvent influencer la réponse au traitement et l'évolution de la maladie. Il est important de les prendre en compte dans une approche globale du patient qu'il soit ou non traité :

- Le sevrage alcoolique : la consommation excessive semble associée à une augmentation de la réplication virale et à une résistance au traitement antiviral et conduit à une évolution plus rapide de l'hépatopathie.
- La réduction pondérale : étant donné que l'obésité est un facteur de stéatose, elle-même associée à une progression plus rapide de la fibrose. En outre, il réduit les chances de succès thérapeutiques.
- Le sevrage tabagique : les études suggèrent que le tabagisme augmente la sévérité de l'atteinte hépatique, compte tenu du bénéfice du sevrage tabagique sur la santé.
- La vaccination : le vaccin vis-à-vis du VHB est recommandé, en raison du risque de co-infection avec le VHC qui est un facteur pronostique péjoratif.

2. Gestion spécifique :

- Le syndrome pseudo-grippal :
 - ❖ La prise de paracétamol est conseillée, au moins en début de traitement, en particulier pour encadrer l'injection d'interféron retard [107, 78]. La posologie recommandée de paracétamol est de 500 mg à 1 g, 30 min avant l'injection d'IFN. Il peut être utile de poursuivre l'administration de ce médicament dans les jours après l'injection, voire de façon continue, surtout lors du premier mois de traitement et lorsque les manifestations sont marquées. Lorsque l'effet est insuffisant, la dose peut être éventuellement augmentée, jusqu'à 3 g/jour. À cette dose, il n'a pas été constaté de risque particulier d'hépatotoxicité en l'absence de consommation excessive d'alcool ou de dénutrition marquée, à condition de respecter la répartition des doses [78]. Celles-ci doivent être espacées de 6 h.

- ❖ En cas d'insuffisance de traitement, d'autres antalgiques peuvent être utilisés : association dextropropoxyphène–paracétamol (à utiliser avec beaucoup de prudence en cas de cirrhose à cause du risque de surdosage en dextropropoxyphène), association paracétamol–codéine en faisant attention aux antécédents potentiels d'addiction aux morphinomimétiques [107,108]. Éventuellement, on peut proposer de l'ibuprofène à petites doses en évitant ce médicament chez les patients ayant une cirrhose surtout s'il existe des signes d'hypertension portale [107]. Enfin, le tramadol peut également être utilisé en commençant par de petites doses et en augmentant celles-ci en fonction du résultat obtenu et surtout de la tolérance du produit qui peut engendrer une somnolence et des troubles digestifs. Le cas échéant, la gestion des manifestations douloureuses peut inclure un traitement homéopathique ou une phytothérapie, en vérifiant bien entendu que les produits utilisés ne soient pas toxiques, et éventuellement aussi, des soins de relaxation ou de kinésithérapie [108]

- **L'asthénie :**
 - ❖ L'amélioration de la fatigue réside essentiellement dans la bonne gestion des autres effets secondaires d'autant qu'il n'existe pas de traitement spécifique validé pour l'instant. Néanmoins, deux essais thérapeutiques préliminaires visant à réduire la fatigue par l'ondansétran, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine [109] ont rapporté une nette amélioration de la fatigue dans l'étude centrée sur l'hépatite C, malgré le petit nombre de patients inclus (n=36) cette étude soutient que l'asthénie pourrait impliquer des voies sérotoninergiques et encourage à poursuivre l'évaluation de l'efficacité des sétrons dans la fatigue induite par les maladies chroniques du foie.[109]

- **Les manifestations psychiatriques :**
 - ❖ La gestion des effets secondaires psychiatriques nécessite sur le plan pratique, de faire une évaluation de l'état psychique du patient avant le démarrage du traitement [45,47]. Une consultation auprès d'un psychiatre est souvent utile. Elle permet d'établir une

évaluation du patient de démarrer la thérapeutique et éventuellement de discuter un traitement anxiolytique ou antidépresseur préventif au cas par cas [46]. L'évaluation peut mettre en évidence un antécédent dépressif grave ou une tentative antérieure de suicide et déterminer s'il existe une dépression mal contrôlée. Ces éléments constituent une contre-indication au moins relative ou temporaire du traitement [46,48]. Un suivi de l'état neuropsychique doit être systématiquement réalisé pendant toute la durée du traitement. Lorsque le traitement est en cours et qu'apparaissent les troubles de l'humeur, une dépression ou des troubles de la concentration, leur sévérité doit être évaluée pour établir un rapport bénéfice/risque [46, 48]. En cas d'indication forte d'un traitement antiviral, particulièrement lorsqu'il existe chez un sujet jeune une fibrose extensive, voire une cirrhose, le traitement par interféron peut être poursuivi. Cela peut nécessiter un suivi très régulier par un psychiatre, la mise en route ou le maintien d'un traitement antidépresseur, un accompagnement thérapeutique. Au cas où la dépression ne s'améliore pas de façon satisfaisante, la dose d'interféron doit être diminuée. Si cela est insuffisant pour permettre une amélioration, le traitement doit être interrompu [45]. Les Inhibiteurs de recapture de sérotonine seront préférentiellement utilisés en première intention dans le traitement des épisodes dépressifs en raison de leur efficacité et de leur profil de tolérance bien établi.

- ❖ La question du traitement préventif de la dépression au cours du traitement antiviral de l'hépatite chronique C reste encore peu étudiée avec des résultats contradictoires. Dans une étude randomisée, prospective, en double insu chez des malades atteints de mélanome, un traitement préventif par paroxétine était associé à une diminution de la fréquence de dépression et d'arrêt de traitement de 35 à 5 % [49]. Dans l'hépatite chronique C, deux études récentes aboutissent à des résultats contradictoires [50, 51]. Dans l'une, l'administration de citalopram est associée à un effet bénéfique [50] alors que dans l'autre, aucun bénéfice n'est observé par rapport à un placebo avec de la paroxétine [51]. Ces études comportaient de faibles effectifs et l'étude négative a été modifiée

méthodologiquement pendant le protocole ce qui peut contribuer à ces résultats contradictoires. D'autres études comportant un nombre suffisant de patients sont donc nécessaires. À l'heure actuelle, l'intérêt d'un traitement préventif doit être discuté avec le psychiatre au cas par cas selon le rapport bénéfice/ risque. Des mesures d'accompagnement du type relaxation peuvent être également discutées au cas par cas.

- **Manifestations dermatologiques : (107)**

- ❖ La réaction cutanée au site d'injection peut être prévenue par le réchauffement du produit à température ambiante avant injection permettait ainsi que le changement des sites d'injection et l'éducation des patients aux règles d'auto injection.
- ❖ La survenue d'un eczéma, ou d'un rash cutané n'impose pas l'arrêt du traitement et est contrôlée par un traitement dermocorticoïde et l'application d'émollients. La recherche d'une allergie de contact, non seulement pour l'INF lui-même, (patch-test, prick-test, intradermo-réactions) mais aussi pour les antiseptiques utilisés peut être utile, en particulier lors d'une diffusion des lésions à distance.
- ❖ La xérose cutanée est généralement bien compensée par l'utilisation de pommades hydratantes ou l'huile d'amande douce.
- ❖ Le prurit est contrôlé par l'administration d'antihistaminiques et l'application quotidienne d'émollients cutanés.
- ❖ La plus grande prudence s'impose chez les patients qui ont un psoriasis étendu avant le début de traitement antiviral. Le psoriasis doit être contrôlé avant de commencer le traitement, son extension doit conduire à arrêter le traitement antiviral
- ❖ Dans le cas d'un lichen plan, la poursuite du traitement est possible en introduisant une corticothérapie locale

- **L'anémie :**

- ❖ En ce qui concerne la gestion de l'anémie, le premier palier thérapeutique consiste à réduire les doses thérapeutiques en fonction des chiffres d'hémoglobine. Nous résumons la stratégie de prise en charge dans le tableau ci-dessous : (Tableau 30)

Tableau XXX : 1^{er} palier thérapeutique dans la gestion de l'anémie

	Hb >10g /dl	8,5<Hb<10	Hb<8,5
Modification Interféron	-	-	Arrêt
Modification ribavirine	-	Baisse par paliers de 200mg/j	Arrêt

- ❖ Pour les malades avec un risque cardio vasculaire la conduite préconisée est de baisser le traitement combiné (1microg /kg/semaine pour l'interféron et 200mg/j pour la ribavirine) si diminution supérieure ou égale à 2g/dl sur une période de 4 semaines de traitement et de l'interrompre si l'hémoglobine baisse à moins de 12g/dl après 4 semaines de traitement à une dose déjà diminuée. [107]
- ❖ Les mécanismes physiopathologiques de survenue de l'anémie ont conduit au concept que l'érythropoïétine pourrait être un facteur compensateur de cette anémie. Ceci est soutenu par d'autres situations cliniques comme l'optimisation des chimiothérapies dans les cancers et les insuffisants rénaux chroniques.
- ❖ L'érythropoïétine recombinante réduit la diminution de l'hémoglobine au cours du traitement par interféron pégylé associé à la ribavirine , permettant ainsi une moindre diminution des posologies de ribavirine et une amélioration significative des items physiques et psychiques de qualité de vie [110]. (Tableau 31)
- ❖ . Par ailleurs, une étude rétrospective a montré que le traitement de l'anémie ou de la neutropénie par les facteurs de croissance évite de diminuer l'efficacité virologique du

traitement. En effet, chez 31 patients traités par bithérapie pégylée et par facteurs de croissance par comparaison pragmatique à des patients ne devant pas recevoir de facteurs de croissance (n = 101), les taux de réponses virologique en fin de traitement étaient de 61 % versus 57 % et les taux de réponses virologiques prolongées de 32 % versus 39 % non significativement différents dans les deux groupes [111]. La tolérance de l'érythropoïétine est bonne dans les études publiées. Le risque lié à son utilisation est celui des rares cas décrits d'aplasie médullaire avec anticorps anti érythropoïétine qui justifie le maintien d'une surveillance régulière au moins mensuelle de ces patients [112].

- ❖ Au sein de notre série, 30,8 % des patients ayant présenté une anémie au cours du traitement ont bénéficié d'un traitement complémentaire par érythropoïétine, la majorité de nos patients étant issus de milieux défavorisés ou moyens, l'accès à cette molécule reste restreint en raison de son coût élevé.

Tableau XXXI : Propositions d'utilisation de l'érythropoïétine pour le traitement de l'anémie liée à la ribavirine au cours du traitement de l'hépatite C chronique.

Indication
- Hémoglobinémie (Hb) < 10 g/dl - Hb entre 10 et 11 g/dl, selon tolérance, vitesse de baisse de l'Hb, risques cardio- VX
Élimination d'autres causes d'anémie
Posologie recommandée
- Époïétine alpha (Eprex®) 40 000UI/semaine par voie sous-cutanée (SC) - Époïétine bêta (Neorecormon®) 30 000 UI/semaine SC - Darbepoïétine (Arnesp®) 3 microg/kg toutes les 2 semaines
Objectif : remonter l'Hb à 12 g/dl
Évaluation de la réponse au traitement
- NFS régulièrement - Si augmentation de l'Hb < 1 g/dl après 4 semaines - soit envisager baisse ribavirine - soit augmenter la dose d'érythropoïétine
Critères de réduction de dose et d'arrêt
- Si Hb augmente de > 1 g/dl en 2 semaines - Si Hb augmente de > 2 g/dl en 4 semaines Baisser la dose de 25-50 % L'Hb ne doit pas dépasser 13 g/dl (risque de thrombose)

- **La neutropénie :**

- ❖ Les recommandations en cas de neutropénie, extrapolées de l'expérience en cancérologie, nous indiquent de réduire la dose d'IFN de moitié quand les PNN sont < 750/mm³ et de stopper le traitement si les PNN < 500/mm³. Cependant, ces réductions de dose ou ces arrêts d'IFN ne sont que rarement prolongés et les taux de PNN retournent à leur taux initial 2 à 4 semaines après l'arrêt. Néanmoins, il apparaît que le risque d'infection soit limité, même pour des leucopénies assez marquées. En effet, dans

les essais thérapeutiques antiviraux C, par bithérapie chez les co-infectés VIH-VHC, les risques infectieux ont été relativement limités compte tenu de la leuconéutropénie [113]

- ❖ Cette stratégie très protectrice a permis une excellente sécurité sur les risques infectieux. Cependant, il est apparu qu'elle constituait un facteur limitant important pour l'efficacité du traitement puisque la réduction de dose est un facteur majeur de moins bonne réponse au traitement [6, 7, 78]. De ce fait, dans une perspective bénéfice/risque visant à réduire les mauvaises réponses au traitement tout en maintenant une sécurité adaptée par rapport aux risques infectieux, il est devenu de plus en plus d'usage d'être plus souple dans les critères de réduction de traitement [78]. Par exemple, chez les malades non cirrhotiques, en cours de traitement et en l'absence de signes d'infection, le seuil de polynucléaires neutrophiles aboutissant à une réduction de doses est souvent abaissé à 500/mm³ de façon pragmatique. Un autre élément à prendre en compte dans la neutropénie est le moment du prélèvement sanguin par rapport à l'injection hebdomadaire de l'interféron pégylé [78, 114]. Les modifications hématopoïétiques survenant lors de l'administration des interférons standards et pégylés ont été récemment étudiées en détail. Après une injection d'interféron pégylé, les polynucléaires neutrophiles diminuent en médiane de 21 % dans les premières 24 heures puis se stabilisent habituellement dans les 4 semaines suivantes [78, 114]. Par conséquent, la numération des polynucléaires neutrophiles juste avant l'injection d'interféron plutôt que juste après, pourrait fournir une évaluation plus adaptée et minimiser le risque inapproprié de réduction de dose [78]. Chez les malades atteints de cirrhose avec hypertension portale et hypersplénisme, l'existence d'une leucopénie importante, avant même que le traitement ne soit institué, peut constituer un handicap important. Certaines cytokines sont des facteurs de croissance tels que le Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor ((GM-CSF) ou le Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF, filgrastim, lénograstim)) [57, 58] et augmentent le nombre des leucocytes chez les malades leucopéniques. Leur intérêt a été montré pour les chimiothérapies

anticancéreuses induisant de fortes leucopénies et ils sont couramment utilisés dans cette indication [115, 116]. Dans une petite série de malades atteints d'hépatite chronique B, le GM-CSF a permis de limiter significativement la leucopénie induite par l'interféron chez les sujets ayant une leucopénie [117]. Plusieurs petits essais cliniques utilisant le G-CSF ont montré une amélioration de la neutropénie lors de traitement par interféron dans l'hépatite chronique C [118,119]

Nous proposons ci-dessous une stratification des indications d'utilisation des facteurs de croissance au cours des neutropénies sous traitement antiviral (Tableau 32)

Tableau XXXII : Propositions d'utilisation de facteurs de croissance pour le traitement de la neutropénie liée à l'interféron pégylé au cours du traitement de l'hépatite C chronique

Indication : Polynucléaires neutrophiles (PNN) < 500/mm ³
Élimination d'autres causes de neutropénie
Posologie proposée - Filgrastim (Neupogen®) 300 µg/ml par semaine par voie sous-cutanée (SC) - Lénograstim (Granocyte®) 13,4 mUI par semaine SC
Évaluation de la réponse au traitement - NFS régulièrement
Adaptation du traitement après 7 jours : - si PNN > 750/mm ³ , interrompre l'administration de G-CSF - si 500 < PNN < 750/mm ³ , continuer la même dose de G-CSF - si PNN < 500/mm ³ , possibilité d'augmenter les doses de G-CSF (filgrastim 480 µg ou lénograstim 33,6 mUI,

- **La thrombopénie :**
 - ❖ En pratique clinique les thrombopénies avec un taux de plaquettes > 50000 ne nécessitent pas de modifications thérapeutiques, celles entre 50.000 et 25000 amènent à réduire la de moitié la posologie de l'INF et les thrombopénies en deçà de 25000 à interrompre le traitement.

- ❖ Des essais préliminaires de l'IL-11 dans le traitement de l'hépatite C montrent qu'il y a peut être une place pour cette molécule chez les malades cirrhotiques souvent thrombopéniques, à condition que la tolérance de l'IL-11 s'améliore. Il serait également intéressant d'analyser les effets potentiels virologiques de l'IL-11 sur le VHC. [107]
- **Les dysthyroïdies :**
 - ❖ La survenue d'une dysthyroïdie peut amener à un traitement substitutif définitif. Il est donc important de prévenir le malade de ce risque. En cas d'hypothyroïdie, la poursuite du traitement par interféron est le plus souvent possible en association avec un traitement hormonal substitutif, si cela est justifié en raison de la gravité de l'hépatite C. En cas d'hyperthyroïdie, l'arrêt ou la poursuite du traitement avec un traitement antithyroïdien est à discuter avec un endocrinologue et également en fonction du rapport bénéfice/risque

3. Hépatite C et interactions médicamenteuses :

L'administration d'interféron pégylé combiné avec de la ribavirine est associée à une discrète diminution de l'activité des cytochromes P450, CYP 1A2 et CYP 3 évaluées in vivo dans des thérapeutiques à partir du test de la caféine et du métabolisme du cortisol endogène [121]. Cependant, les variations constatées restent limitées et ne suggèrent pas un impact significatif en termes de risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par ces deux voies enzymatiques importantes chez l'homme [121].

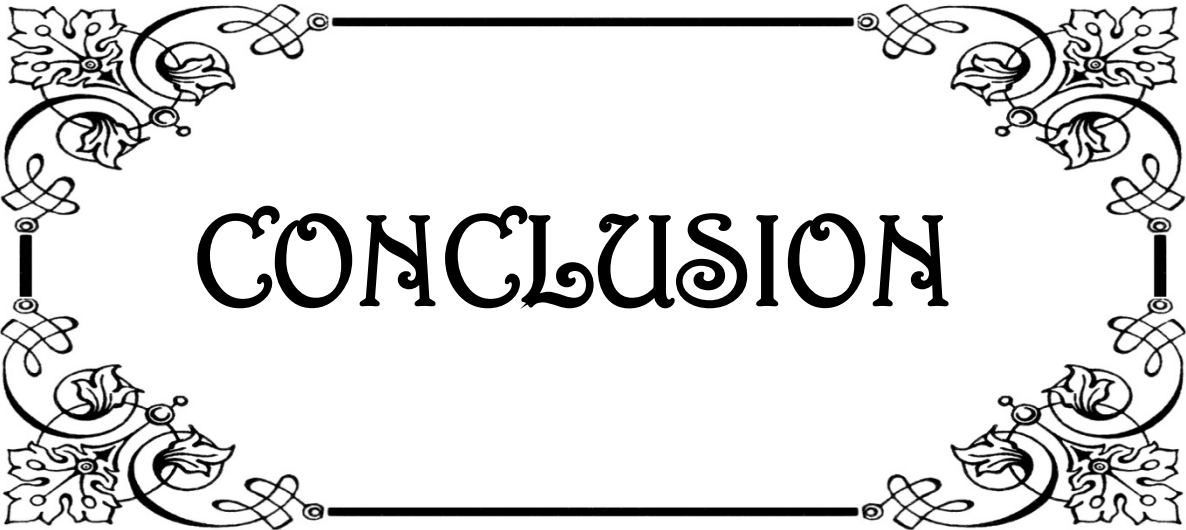
Néanmoins, la présence d'une hépatite C pourrait augmenter l'hépatotoxicité de quelques médicaments, comme les anti-tuberculeux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le méthotrexate [122] d'autant plus si il existe une fibrose. Lorsque la maladie est au stade de cirrhose, il paraît y avoir un risque plus important d'effets secondaires avec les anti-rétroviraux chez les malades co-infectés par le VHC et le VIH [123]

Au sein de notre étude, et en dehors de toute co-infection VIH, nous avons pu démontrer un lien statistique entre un stade de fibrose avancé (F3, F4 selon la grille de Métavir) et la survenue d'une cytopénie au cours de la bithérapie.

4. Éducation thérapeutique

La fréquence, l'importance parfois, et la multiplicité des effets secondaires, ont un impact sur la qualité de vie [6, 7, 118,119]. De plus, ils sont générateurs d'inquiétude chez les patients. Il est donc fondamental, dans le cadre de la prise en charge thérapeutique, d'assurer une bonne formation sur ceux-ci auprès du patient et de lui indiquer comment ces effets secondaires peuvent être gérés [107]. Il pourrait paraître tout à fait banal, voire incongru, de souligner que le patient doit être parfaitement coopératif au traitement, bien informé sur sa conduite et ses effets secondaires. Le cas du patient atteint d'hépatite C pour qui le traitement est discuté est toutefois très particulier car la perception de la maladie et de sa gravité peuvent être divergentes entre le médecin et le malade [120].

Un autre aspect rendant les choses difficiles est la durée de traitement et ses effets secondaires, leur relative imprévisibilité et l'inconstance du résultat thérapeutique aussi en partie imprévisible. Ces différents aspects doivent être parfaitement compris et acceptés par le malade pour qu'il soit en phase avec le médecin dans la stratégie thérapeutique. Il est également important que l'entourage du malade accepte ces incertitudes pour une gestion optimale. Ceci a conduit, depuis quelques années, à souligner l'importance de l'éducation thérapeutique et de l'accompagnement du malade. Les principaux paramètres étant : Une prise en charge multidisciplinaire, plaçant le patient au centre d'un dispositif comprenant le médecin traitant, l'hépatogastroentérologue ou l'interniste ou l'infectiologue, le pharmacien, et selon les besoins, l'infirmière, le kinésithérapeute, le nutritionniste, l'assistante sociale, est généralement considérée comme un facteur d'optimisation du traitement. Toutefois, l'efficacité de cette prise en charge considérée comme idéale, mais potentiellement coûteuse n'a pas été scientifiquement prouvée.



CONCLUSION

Les effets indésirables au cours de la bithérapie pour traitement de l'hépatite C chronique sont fréquents et de sévérité variable.

Ces effets sont un motif fréquent de diminution de la posologie optimale du traitement ou même d'arrêt thérapeutique, ce qui compromet les chances d'obtenir une éradication virale et donc modifie le pronostic de la maladie hépatique.

La gestion des effets indésirables du traitement de l'hépatite C chronique est un pilier incontournable de la prise en charge thérapeutique globale.

L'analyse de notre série a relevé plusieurs points influençant directement la prise en charge de ces effets :

- Les manifestations hématologiques– principalement l'anémie et la neutropénie sont les effets secondaires le plus fréquemment observés et aussi ceux qui occasionnent le maximum d'arrêts thérapeutiques. Nous avons réussi à corréler l'âge avancé à la survenue de l'anémie au cours du traitement antiviral ainsi qu'à corréler la survenue de neutropénie à l'existence d'une cytolysse, d'un stade avancé de fibrose hépatique et à l'utilisation de l'interféron alpha 2b.
- Les dysthyroïdies, les manifestations psychiatriques et les manifestations dermatologiques arrivent en seconde place en termes d'impact thérapeutique et nécessitent une prise en charge personnalisée au cas par cas. Nous avons réussi à corréler la survenue d'un effet secondaire dermatologique à l'existence d'une charge virale élevée et à la consommation d'alcool
- Les manifestations générales et les manifestations digestives occasionnent rarement des modifications thérapeutiques grâce à leur gestion symptomatique.

Notre étude a donc permis de mettre le point sur les mesures nécessaires afin d'optimiser le taux de réponse virologique soutenue (58,80 %) et se situant déjà dans la moyenne rapportée par la littérature :

- Une approche anticipative des effets indésirables au cours du traitement de l'hépatite C chronique.
- Une gestion optimale et dynamique de ces effets par le recours à des modifications thérapeutiques opportunes et à des traitements adjuvants.
- Une contribution active du patient et de son entourage passe par une bonne éducation thérapeutique et ce, pour une meilleure adhésion au traitement.
- Une collaboration initiale et continue de toutes les disciplines concernées.



RESUMES

RESUME

Les effets indésirables au cours du traitement de l'hépatite C chronique sont fréquents et de sévérité variable. Un suivi thérapeutique rigoureux s'impose pour dépister ces complications et les prendre en charge de façon optimale. Le principal but de notre étude est d'étudier la fréquence de ces effets et de mettre en relief leur impact sur l'observance du traitement et la réponse thérapeutique, mais aussi de déterminer les facteurs prédictifs de leur survenue et de proposer une stratégie de prise en charge. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'hépto-gastro-entérologie du CHU Med 6 de Marrakech, portant sur 97 malades ayant bénéficié du traitement antiviral à base d'interféron et de ribavirine sur une durée de 12 ans. La baisse en hémoglobine est le principal effet secondaire observé intéressant 96,7% des patients, occasionnant un arrêt thérapeutique dans 29,41% des cas et donnant recours à un traitement adjuvant chez plus de la moitié des patients. 78,4 % des patients ont présenté un syndrome pseudo grippal, une asthénie ou un amaigrissement. La neutropénie et la thrombopénie ont été observées respectivement chez 34% et 32,92 % des cas. 29,9% des cas ont eu une manifestation psychiatrique et 39,2% ont eu une manifestation dermatologique. 6,2 % ont présenté une dysthyroïdie. Le taux de réponse virologique soutenue était de l'ordre de 58,8 %. Le non réponse était de l'ordre de 22,70 % et la rechute de 11,30 %. En analyse bivariée nous avons réussi à corrélérer la survenue de l'anémie et de l'asthénie à un âge avancé, ainsi qu'à corrélérer la survenue de neutropénie à l'existence de cytolysse, d'un stade avancé de fibrose et à l'utilisation d'interféron alpha 2b. Nous avons aussi corrélé la survenue d'un effet indésirable dermatologique à la charge virale élevée et à la consommation d'alcool. Le génotype 1 était associé à une mauvaise réponse thérapeutique.

ABSTRACT

Side effects during treatment of chronic hepatitis C are very common and vary in severity. A rigorous therapeutic monitoring is very important to detect these complications and manage them optimally. The main purpose of our study is to assess the frequency of these adverse events and highlight their impact on the patients' compliance and on the therapeutic response, Also to determine predictor factors of their occurrence and to establish a management strategy. This is a retrospective study conducted in hepato-gastroenterology department of the University Hospital Med 6 Marrakech on 97 patients who received antiviral treatment with interferon and ribavirin for a period of 12 years. The hemoglobin decline was the main side effect observed interesting 96.7% of patients, causing therapeutic suspension in 29,41 % of cases and giving use to adjuvant therapy in more than half of cases. 78.4% of patients had influenza like symptoms, fatigue or weight loss. Neutropenia and thrombocytopenia were observed respectively in 34% and 32.92% of cases. 29.9% of patients had a psychiatric manifestation and 39.2% had a dermatological adverse event. 6.2% had thyroid dysfunction. The sustained virological response rate was 58.8%. Non-response was about 22,70 % and the relapse was 11.30%. In bivariate analysis we were able to link the occurrence risk of anemia and fatigue to old age, and to link the occurrence risk of neutropenia to the existence of cytolysis, advanced fibrosis and to the use of interferon alpha 2b. We also correlated the occurrence risk of dermatological adverse reaction to the high viral load and the use of alcohol. Genotype 1 was associated with poor treatment response.

ملخص

تعتبر الاعراض الجانبية خلال مراحل علاج التهاب الكبد الفيروسي س المزمن شائعة وذات حدة متفاوتة. لكشف هذه الاعراض والتكفل بها بطريقة مثلى تلزم مراقبة علاجية صارمة . الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد وثيرة هذه الآثار وتعيين تأثيرها على امثال المريض والاستجابة العلاجية بالإضافة الى تحديد العوامل التي تنبؤ بحدوثها و بالتالي اقتراح استراتيجيات للعلاج . يتعلق الأمر بدراسة استعادية أجريت بمصلحة أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى الجامعي محمد 6 بمراكش شملت 97 مريض استفادوا من العلاج المرتكز على الأنتيروفرون والريبافيرين خلال مدة 12 سنة.

شكل انخفاض الهيموكلوبين أهم الآثار الجانبية حيث شمل 96,7% من المرضى متسببا في إيقاف العلاج عند 29,41% من الحالات واستخدام علاج مكمل في أكثر من نصف الحالات. 78,4% ظهرت عليهم أعراض شبيهة بالإنفلونزا أو أعراض التعب أو فقدان الوزن . كما لوحظ انخفاض في نسبة العدلات والصفائح عند 34% و 32.92% من المرضى على التوالي . 29,9% من الحالات ظهرت عليهم اضطرابات نفسية و 39,2% ظهرت عليهم أعراض جلدية . 6,2% أصيبوا بخلل في الغدة الدرقية . شكلت نسبة الاستجابة الفيروسية 58,8% أما نسبة عدم الاستجابة فشكلت 22,70% في حين شكلت حالات الانتكاس 11,30% .

بفضل التحليل بمتغيرين تمكنا من ربط احتمال حدوث الأنيميا و التعب بحالات السن المتقدم. كما تمكنا أيضا من ربط انخفاض العدلات بالانحلال الخلوي والتليف واستعمال الأنتيروفرون ألفا 2 ب. كما ربطنا أيضا بين حدوث مضاعفات جلدية بالحمل الفيروسي العالي واستهلاك الكحول .

ارتبط النمط الجيني 1 باستجابة علاجية ضعيفة .



ANNEXES

Annexe 1 :

Tableau I : Grille européenne du score de Métavir

Grille européenne du score Métavir.	
Activité nécrotico-inflammatoire (A)	Stade de la fibrose (F)
A0 : sans activité	F0 : sans fibrose
A1 : avec activité minimale	F1 : avec fibrose portale sans septa1
A2 : avec activité modérée	F2 : avec fibrose portale avec quelques septa
A3 : avec activité sévère (A3)	F3 : avec fibrose septale sans cirrhose
	F4 : avec cirrhose.

Tableau II : Equivalence approximative des scores histologiques de fibrose

Tableau. Équivalence approximative des scores histologiques de fibrose.								
Métavir (F)	F0	F0-F1	F1	F1-F2	F2	F3	F3-F4	F4
Fibrotest®	0,00-0,21	0,22-0,27	0,28-0,31	0,32-0,48	0,49-0,58	0,59-0,72	0,73-0,74	0,75-1
Fibromètre®	0	0,24		0,37	0,62	0,83	0,98	1
Hépascore®				0,55				
Fibroscan®	0		6	8	9	11	13,5-15	75

**Tableau III : Equivalence approximative du score histologique de l'activité
nécrotico-inflammatoire**

Tableau .Équivalence approximative du score histologique de l'activité nécrotico-inflammatoire.							
Métavir (A)	A0	A0-A1	A1	A1-A2	A2	A2-A3	A3
Actitest®	0,00-0,17	0,18-0,29	0,30-0,36	0,37-0,52	0,53-0,60	0,61-0,63	0,64-1

Effets indésirables au cours du traitement de l'hépatite C chronique

Critères d'arrêt du traitement :

Non compliance Effets secondaires sévères incontrôlée Type :

Non réponse virologique

Autre :

Profil réponse thérapeutique :

Réponse thérapeutique Oui non

Si oui RVR : oui non

RVP oui Non

pRVP oui non

Réponse en fin de TTT : oui non

Si non :

Non réponse

Réponse partielle

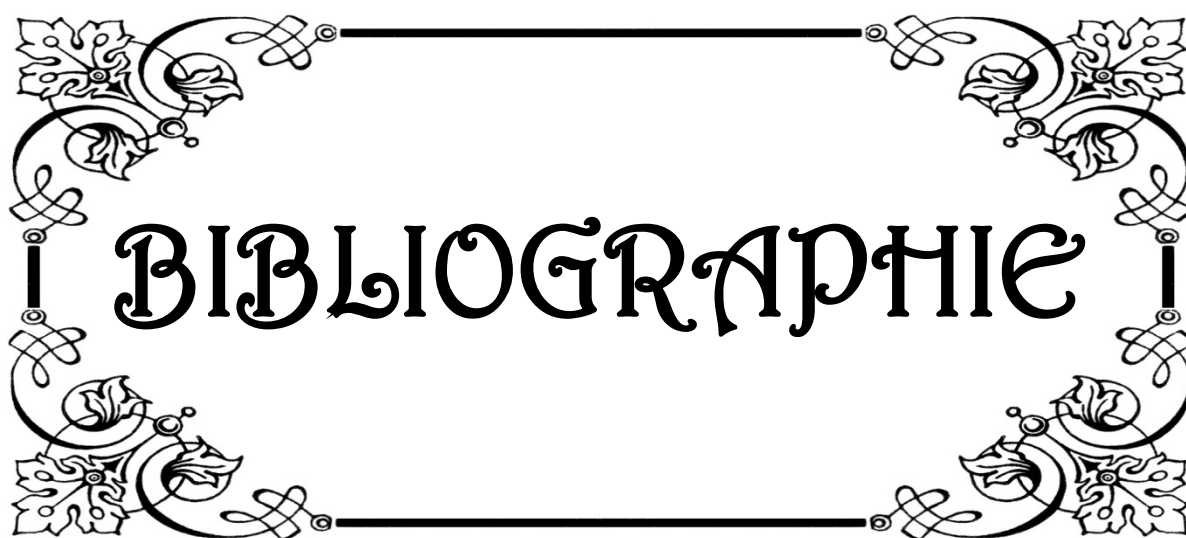
Rechute

En cas de RVS :

Notion d'arrêt du TTT : oui Non

Si oui : Durée de l'arrêt

Nombre d'arrêts.....



BIBLIOGRAPHIE

1. **Organisation Mondiale de la Santé.**
Hépatite C.
Aide-mémoire N 164. OMS : Avril 2014.

2. **Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST.**
Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of agespecific antibody to HCV seroprevalence.
Hepatology. 2013 Apr; 57(4): 1333-42

3. **Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Hda N, Benslimane A.**
Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups.
Res Virol 1996; 147: 247- 255.

4. **Benouda A, Boujdia Z, Ahid S, Abouqal R, Adnaoui M.**
Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie.
Pathologie Biologie 2009 ; 57 : 368-372.

5. **Payan C.**
Du virus à l'histoire naturelle de l'hépatite C.
Hépatogastro. 2012 ; 19(8):641 648

6. **Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi V, 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.

7. **Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al.**
Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.
N Engl J Med 2002;347:975-82.

8. **Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al**
Peginterferon- α -2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose.
Ann Intern Med 2004;140:346–55.
9. **Bühler S, Bartenschlager R.**
New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C.
Liver Int. 2012 Feb; 32 Suppl 1:9–16
10. **S. Pol.**
Traitement de l'hépatite C.
EMC – Hépatologie 2014;9(3):1–8 [Article 7-015-B-51].
11. **Haute Autorité de Santé.**
Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments antiviraux à action directe (AAD)
Saint-Denis : HAS : 2014.
12. **McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone et al.**
Peginterferon alfa-2a or alfa 2b with ribavirin for treatment of hepatitis C infection
N Engl J Med. 2009 Aug 6;361(6):580–93.
13. **Fontaine H, Sogni P, Pol S.**
Nouveaux traitements de l'hépatite C chronique.
Presse Med 2012 ; 41(2) : 138–145.
14. **Cacoub P, Bourliere M, Lubbe J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al.**
Dermatological side effects of hepatitis c and its treatment.
J Hepatol. 2012; 56(2): 455–63
15. **Leroy V, serafy L, Bourlière M.**
Protease inhibitor based triple therapy in chronic hepatitis c.
Liver Int 2012 ; 32 : 1477–92.

- 16. Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW et al.**
Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection : a phase IIb trial.
Gastroenterol. 2014 Feb; 146(2): 430-41.
- 17. Asselah T, Marcellin P.**
Second wave INF-based therapy for HCV genotype 1 infection : Simeprevir, faldaprevir and sofosbuvir.
Liver Int. 2014 Feb;34 Suppl 1:60-8
- 18. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Maribel RT, Hassanein T, Stuart C. Gordon et al.**
Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection.
N Engl J Med 2013; 368:1878-188.
- 19. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X et al.**
Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial.
The Lancet.2014 ; 383 : 515-23.
- 20. Everson GT, Sims KD, Maribel RT, Hézode C, Lawitz E, Bourlière M et al.**
Efficacy of an Interferon- and Ribavirin-Free Regimen of Daclatasvir, Asunaprevir, and BMS-791325 in Treatment-Naive Patients With HCV Genotype 1 Infection.
Gastroenterology .February 2014 ; 146(2) : 420-429.
- 21. Pawlotsky JM.**
NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C.
J of Hepatol. August 2013 ; 59(2) : 375-82.
- 22. European Association for the Study of the Liver.**
Online recommendations on treatment of hepatitis C
London : 49th meeting of EASL. London : EASL ; April 2014.

- 23. Association Française pour l'Etude du Foie.**
Avis d'experts AFEF : sur le Traitement des hépatites C.
Paris : AFEF ; Janvier 2015
- 24. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C.**
Rapport de recommandations 2014.
www.afef.asso.fr/Data/upload/files/INTERIEUR+CV. pdf
- 25. Peytavin G, Solas C.**
Interactions agents antiviraux directs et antirétroviraux, mai 2015.
www.sfl s.aei.fr/ ckfi nder/userfi les/fi les/Actus/ doc/2015/interactions-daa-etanti-retroviraux-mai-2015.pdf
- 26. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P., Sperl J., Horsmans Y., Cianciara J. , et al.**
Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon-alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia J
Hepatology 2009; 44: 97-103
- 27. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al.**
Impact of peylated interferon alfa- 2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C.
Gastroenterology 2002;122:1303- 13.
- 28. Global surveillance and control of hepatitis C.**
Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium.
J Viral Hepat 1999; 6: 35-47
- 29. Sulkowski MS1, Shiffman ML, Afdhal NH, Reddy KR, McCone J, Lee WM et al.**
Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate.
Gastroenterology. 2010 Nov; 139(5):1602-11.

- 30. Marcellin P, Pouleau M, Benhamou JP.**
Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction.
J Hepatol. 1995 Mar;22(3):364-9.
- 31. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP et al.**
Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin.
Hepatol. April 2010 ; 51(4) : 1122-1126.
- 32. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al.**
Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C.
N Engl J Med 1998; 339:1485-92
- 33. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, et al.**
Meta-analysis of interferon randomised trials in the treatment of viral hepatitis C : effects of dose and duration.
Hepatology 1996;24:778-89
- 34. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al.**
Peginterferon alfa in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis.
N Engl J Med 2000;343:1673-80
- 35. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM.**
Hepatitis C, interferon alfa, and depression.
Hepatology 2000;31:1207-11
- 36. Renault PF, Hoofnagle JH.**
Side effects of alfa interferon
Liver Dis 1989;9:273-7
- 37. Vial T, Bailey F, Descotes J, Trepo C.**
Effets secondaires de l'interferon alpha.
Gastroenterol Clin Biol 1996 ;20 :242-89

38. **Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B.**
Psychiatric side effects of interferon therapy : prevalence, proposed mechanisms, and future directions
J Clin Oncol 2000;18:2316-26
39. **Fontana RJ.**
Neuropsychiatric toxicity of antiviral treatment in chronic hepatitis C
Dig Dis 2000;18:107-16
40. **Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, et al**
Psychiatric complications of long term alfa therapy.
Arch Intern Med 1987;147:1577-80
41. **Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML**
A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon alfa 2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C.
Psychosomatics 2003;44:104-12
42. **Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M**
Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon therapy : prospective study
Gen Hosp Psychiatry 2003;25:34-8
43. **Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA; Hill J, et al.**
A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C
Mol Psychiatry 2002;7:942-7
44. **Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Cales P, Garre JB et al**
Hepatitis C, alfa interferon, anxiety and depression disorders : a prospective study of 71 patients.
World J Biol Psychiatry 2003;4:115-8
- 45.

46. **Ho SB, Nguuyen H, Tetrick LL, Opitz GA, Basara ML, Dieperink E.**
Influence of psychiatric diagnoses on interferon alfa treatment for chronic hepatitis in a veteran population.
Am J Gastroenterol 2001;96:157-64
47. **Rohatiner AZ, Prior PF, Burton AC, Smith AT, Balkwill FR, Lister TA.**
Central nervous system toxicity of interferon.
Br J Cancer 1983;47:419-22
48. **Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Jr, Perillo RP, et al.**
Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa.
A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group.
N Engl J Med 1989;321:1501-6
49. **Hunt CM, Dominitz JA, Bute BP, Waters B, Blasi U, Williams DM.**
Effect of interferon alfa treatment of chronic hepatitis C on health related quality of life.
Dig Dis Sci 1997;42:2482-6
50. **Pariante CM, Orru MG, Baita A, Farci MG, Carpiello B.**
Treatment with interferon alfa in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders.
Lancet 1999;354:131-2
51. **Malaguarnena M, Di Fazio I, Restuccia S, Pistone G, Ferlito L, Rampello L.**
Interferon alfa induced depression in chronic hepatitis C patients : comparison between different types of interferon alfa.
Neuropsychobiology 1998;37:93-7
52. **Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, Ishii M, Onuki M, Jones DB, et al.**
Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C.
Am J Psychiatry 1999;156:1120
53. **Dieperink E, Willenbring M, Ho SB.**
Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha : A review
Am J Psychiatry 2000;157:867-76

54. **Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M.**
Paroxetine for treatment of interferon alpha induced depression in patients with chronic hepatitis C
Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1091-9
55. **Castéra L, Constant A, Henry C, Chapbenoit P, Sauvé G, de Ledinghen V et al.**
Psychiatric events during peginterferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C : results of a prospective study in 98 patients.
J hepatol 2004;40 (Suppl 1) : 139
56. **McDonald EM, Mann AH, Thomas HC.**
Interferons as mediators of psychiatric morbidity.
Lancet 1987;2:1175-8
57. **Asnis LA, Gaspari AA.**
Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy.
J Am Acad Dermatol 1995;33:393-410
58. **Sookoian S, Neglia V, Castano G, Frider B, Kien MC, Chohuela E.**
High prevalence of cutaneous reactions to interferon alpha plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C.
Arch dermatol 1999;35:1000-1
59. **Berger L, Descamps V, Marck Y et al.**
Eczéma induit par l'interféron alpha chez les malades atopiques infectés par le virus de l'hépatite C : 4 observations.
Ann Dermatol Venerol 2000 ;127 :51-5
60. **Toyofoku K, Imayama S, Yasumoto S, Kiyu H, Hori Y**
Clinical and immunohistochemical studies of skin eruption : relationship to administration of interferon-alfa
J Dermatol 1994;21:732-7
61. **Les effets secondaires des traitements antiviraux des hépatites B et C.**
Repère médical 2014 ; 11.

62. **Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ.**
Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C.
Postgrad Med J 2000; 76: 365–367.
63. **Yurci A, Guven k, Torum E, et al.**
Pyoderma gangrenosum and exacerbation of psoriasis resulting from pegylated interferon alpha and ribavirin treatment of chronic hepatitis C.
Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19:811–815.
64. **Nagao Y, Sata M, Ide T, Suzuki H, Tanikawa K, Itoh K et al.**
Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C
Eur J Clin Invest 1996;26:1171–4
65. **Areias J, Velho GC, Cerqueira R, Barbedo C, Amaral B, Sanches M et al/**
Lichen planus and chronic hepatitis C : exacerbation of the lichen under interferon alfa 2 therapy.
Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:825–8
66. **Bernstein D, Reddy KR, Jeffers L, Schiff E**
Canities and vitiligo complication interferon therapy for hepatitis C
Am J Gastroenterol 1995;90:1176–7
67. **Negoro K, Fukusato T, Morimatsu M, Liao CM.**
Acute axonal polyneuropathy during interferon alfa 2a therapy for chronic hepatitis C.
Muscle Nerve 1994;17:1351–2
68. **Shakil AO, Di bisceglie AM, Hoofnagle JH**
Seizures during alfa interferon therapy
J hepatol 1996;24:48–51
69. **Janssen HL, Berk L, Vermeulen M, Schalm SW**
Seizures associated with low dose alfa interferon
Lancet 1990;336:1580

70. **Matsuya M, Abe T, Tosaka M, Yonezawa K, Ono A, Ikeda N et al**
The first case of polymyositis associated with interferon therapy
Intern Med 1994;33:806-8
71. **Alric L, Partensky J, Reynaud D, Rauzy O, Duffaut M**
Association entre polymyosite et infection par le virus de l'hépatite C
Rec Med Interne 2000 ;21 :542-6
72. **Konishi T.**
A case of myasthenia gravis which developed myasthenic crisis after alfa-interferon therapy for chronic hepatitis C
Rinsho shinkeigaku 1996;36:980-5
73. **Valla DC, Chevalier M, Marcellin M, Payen JL, Trépo C, Fonck M et al**
Treatment of hepatitis V virus related cirrhosis : arandomized, controled trial of interferon alfa 2B versus no treatment
Hepatology 1999;29:1870-5
74. **Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-kraml M, Kreil A, Hofer H, Jessner W, et al**
Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon alfa
Gastroenterology 2002;123:141-51
75. **Sagir A, Wettstein M, Heintges T, Haussinger D**
Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN alfa 2B plus ribavirinr in hepatitis C
Dig Dis Sci 2002;47:563-3
76. **Russo F, Bacosi M, Miglioresi L, Ricci GL**
Leucopenia is a side effect of combination therapy for hepatitis C infection
Am J Gastroenterol 2000;95:1100-1
77. **Ernstoff MS, Korkwood JM**
Changes of the bone marrow of cancer patients treated with recombinant interferon alfa 2a
Am J Med 1984;76:593-6
- 78.

- 79. Fried MW**
Side effects of therapy of hepatitis C and their management
Hepatology 2002;36(5 suppl 1):237-44
- 80. Russo MW and Fried M**
Side effects of therapy for chronic hepatitis C
Gastroenterology 2003;124:1711-9
- 81. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, Sheen IS, Yeh CT, Liaw YF**
Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus : A prospective controlled study.
Clin Endocrinol 1999;50:503-9
- 82. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustosi A, Hess G, Horsth A et al**
Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy
Hepatology 1997;26:206-10
- 83. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, Thiers V, Chau HT, Hastier P et al**
High prevalence of thyroid antibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy
Hepatology 1993;18:253-7
- 84. Fukuhara M, Matsumura K, Ohmori S, Yanai T, Tsubota Y, Abe I, et al**
Effects of interferon on circadian changes in blood pressure and heart rate variability in patients with chronic hepatitis.
Am J Hypertens 1999;12:5:19-23
- 85. Sonnenblick M, Rosin A**
Cardiotoxicity of interferon
A review of 44 cases. Chest 1991;99:557-61

- 86. Hizawa N, Kojima J, Kojima T, Sukoh N, Yamaguchi E, Kawakami Y et al**
A patient with chronic hepatitis C who simultaneously developed interstitial pneumonia, hemolytic anemia and cholestatic liver dysfunction after alfa interferon administration
Intern Med 1994;33:337-41
- 87. Karim A, Ahmed S, Khan A, Steinberg H, Mattana J**
Interstitial pneumotitis in a patient treated with alpha interferon and ribavirin for hepatitis C infection
Am J Med Sci 2001;322:233-5
- 88. Chin K, Tabata C, Sataka N, Nagai S, Moriyasu F, Kuno K**
Pneumotitis associated with natural and recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C.
Chest 1994;105:939-41
- 89. Passos de Souza E, Evangelista Segundo PT, Jose FF, Lemaire D, Santiago M, Rheumatoid**
arthritis induced by alpha interferon therapy
Clin Rheumatol 2001;20:297-9
- 90. Sanchez Roman J, Castillo Palma MJ, Garcia Diaz E, Ferrer Ordinez JA**
Systemic lupus erythematosus induced by recombinant alpha interferon treatment
Med Clin 1994;102:198
- 91. Arslan M, Ozyilkan E, Kayhan B, Telahar H**
Raynaud's phenom associated with alfa interferon therapy
J Intern Med 1994;235:503
- 92. Cacoub P, Sbai A, Frances C, Genesti C, Hausfater P, Piette JC**
Sarcoïdose systémique au cours d'un traitement par interferon alfa pour uhe hépatite chronique virale C
Gastroenterol Clin Biol 2000 ;24 :364-6

93. **Landau A, Castera L, Buffet C, Tertian G, Tchernia G**
Acute autoimmune hemolytic anemia during interferon alfa therapy for chronic hepatitis C
Dig Dis Sci 1999;44:1366-7
94. **Fabris P, Betterle C, Greggio NA, Zanchetta R, Bosi E, Biasin MR et al**
Insulin-dependent diabetes mellitus during alfa interferon therapy for chronic hepatitis C
J Hepatol 1998;28:514-7
95. **Schindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH**
Acute exacerbation of liver disease during interferon alfa therapy for chronic hepatitis C
Gastroenterology 1992;102:1406-8
96. **Heath EJ**
Autoimmune hepatitis and chronic hepatitis C: latent or initiated by interferon therapy
Gastroenterology 1995;108:1942-4
97. **Hayasaka S, Fujii M, Yamamoyo Y, Noda S, Kurome H, Sasaki M**
Retinopathy and subconjunctival haemorrhage in patients with chronic viral hepatitis receiving interferon alfa
Br J ophthalmol 1995;79:150-2
98. **Manesis Ek, Petrou C, Brouzas D, Hadziyannis S**
Optic tract neuropathy complicating low dose interferon treatment
J hepatol 1994;21:447-7
99. **Kanda Y, Shigeno K, Kinoshita N, Nakao K, Yano M, Matsuo H**
Sudden hearing loss associated with interferon
Lancet 1994;343:1134-5
100. **Dimitrow Y, Heibel F, Marcellin L, Chantrel F, Moulin B, Hanne-douche T**
Acute renal failure and nephrotic syndrome with alpha interferon therapy
Nephrol Dial Transplant 1997;12:200-3

- 101. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, mora J, Pastor M, Ortiz V et al**
Natural history of clinically compensated hepatitis C virus related graft cirrhosis after liver transplantation
Hepatology 2000;32:852-8
- 102. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, et al.**
Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage.
Hepatology 2000;31:997-1004.
- 103. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al.**
Randomized trial of interferon-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group.
Lancet 1998;352:1426-32.
- 104. McHutchinson JG, Gordon ST, Schiff ER, et al for the Hepatitis International Therapy Group.**
Interferon α alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med 1998; 339:1485-92.*
- 105. Kochlar DM, Penner JD, Knudsen TB**
Embryotoxic, teratogenic and metabolic effects of ribavirin in mice
Toxicol Appl Pharmacol 1980;52:99-112
- 106. Lefeuvre A, Hittinger G, Chadapaud S,**
Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection
Lancet 2001;357:280-1
- 107. McHutchinson J, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay K, Trépo C, Dienstag J, Lee W, Mak C, Garaud JJ, Albrecht J and the international hepatitis interventional therapy group.**
Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C.
Gastroenterology 2002;123:1061-69.

- 108. Larrey D, Couzigou P, Denis J**
Hépatite chronique C : gestion des effets indésirables du traitement
Gastroenterol Clin Biol 2007 ;3129-456
- 109. Larrey D.**
Hépatite chronique C : quelles sont les recommandations en dehors du traitement antiviral ?
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B283-B290.
- 110. Larrey D.**
Prescribing drugs in liver disease. In: Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice, 3e ed. Blackwell; London: (in press).
- 111. Piche T, Vanbiervliet G, Cherikh F, Antoun Z, Huet PM, Gelsi E, et al.**
Effect of ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, on fatigue in chronic hepatitis C: a randomized, double blind, placebo controlled study.
Gut 2005;54:1169-73.
- 112. Lebray P, Nalpas B, Vallet-Pichard A, Broissand C, Sobesky R, Serpaggi J, et al.**
The impact of haematopoietic growth factors on the management of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus.
Antivir Ther 2005;10:769-76.
- 113. Stravitz RT, Chung H, Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ, Price AS, et al.**
Antibody-mediated pure red cell aplasia due to epoetin alfa during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1415-9.
- 114. Thevenot T, Cadranel JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, et al.**
A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C.
Hepatology 2007;45:377-83.

115. **Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al.**
Peginterferon Alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis virus infection in HIV-infected patients.
N Engl J Med 2004;351:438-50.
116. **Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homnick-Kraml M, Kreil A, Hofer H, Jessner W, et al.**
Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon alfa.
Gastroenterology 2002;123 :141-51.
117. **Hubel K, Dale DL, Liles WC.**
Therapeutic use of cytokines to modulate phagocyte function for the treatment of infectious diseases: current of granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte macrophage colony stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma.
J Infect Dis 2002;185:1490-501.
118. **Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacquy C, et al.** Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis.
Support Care cancer 2002;10:181-8.
119. **Kountouras J, Boura P, Tsapas G.**
In vivo effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon combination on monocyte-macrophage and T-lymphocyte functions in chronic hepatitis B leukocytopenic patients. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2295-302.
120. **Roudot-Thoraval F, Abergel A, Allaert F, Bourlière M, Desmorat H, Fagnani F, et al.**
Hépavir, première étude observationnelle d'une cohorte de malades traités par interféron alpha-2a en monothérapie.
Évaluation de l'asthénie et de ses répercussions sociales.
Gastroenterol Clin Biol 2001;25:1061-6.

121. Remy AJ, Daures JP, Tanguy G, Khemissa F, Chevrier M, Lezotre PL, et al.

Mesure de la qualité de vie chez les malades ayant une hépatite chronique virale C : validation d'un indicateur général et d'un indicateur spécifique.

Gastroenterol Clin Biol 1999;23:1296-309.

122. Nunez M, Soriano V.

Hepatotoxicity of antiretrovirals. Incidence, mechanisms and management.

Drug safety 2006;29:53-66.

123. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S, et al.

Risk factor for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy.

AIDS 2004;18:F21-F25.

124. D Pessayre, D Larrey, M Biour

Drug induced liver injury

Textbook of Clinical Hepatology 1999;1261-315

125. Larrey D

Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver

Sem

Liv

Dis

2002

قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأَفَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بَادِلًا وَسَعِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلًا رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَدَاةٍ.

وَأَن أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

الآثار الجانبية لعلاج التهاب الكبد الفيروسي المزمن من نوع س

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2016/06/27

من طرف

السيدة ندى الشرقاوي

المزداة في 16 مارس 1990 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

التهاب كبد فيروسي س المزمن - علاج - آثار جانبية - التدابير العلاجية - علاج مزدوج

اللجنة

الرئيسة

ل. السعدوني

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

المشرفة

خ. اكراتي

السيدة

أستاذة في طب أمراض الجهاز الهضمي

ز. السملاني

السيدة

أستاذة مبرزة في طب أمراض الجهاز الهضمي

ص. أوباها

السيدة

أستاذة مبرزة في علم وظائف الأعضاء

س. الزاوي

السيدة

أستاذة مبرزة في علم الأدوية

الحكام