

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 238

LES FACTEURS ASSOCIES A LA FIBROSE  
SEVERE DANS L'HEPATITE C

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mlle. Mayssem GABSI  
Née le 26 Juin 1989 à Tunis

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Hépatite C – Fibrose hépatique – Facteurs associées.

JURY

<b>Mr. J. CHAARI</b> Professeur de Médecine Interne		<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. K. ENNIBI</b> Professeur de Médecine Interne		<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. R. AFIFI</b> Professeur de Gastro-entérologie	}	<b>JUGES</b>
<b>Mme. M. MAAMAR</b> Professeur de Médecine Interne		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

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

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

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADN AOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

**Janvier et Novembre 1990**

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

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

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*

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

Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

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

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

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

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

### **Novembre 1997**

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

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

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

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

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

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

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUNINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

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

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

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOURIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZA OUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. ESSAMRI Wafaa  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

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

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie

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

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

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

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

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

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

Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

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

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

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

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

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSghIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAIKHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHANIMI Zineb  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

*\*Enseignants Militaires*

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia  
 Pr. ALAMI OUHABI Naima  
 Pr. ALAOUI KATIM  
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
 Pr. ANSAR M'hammed  
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
 Pr. BOURJOUANE Mohamed  
 Pr. BARKYOU Malika  
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
 Pr. DAKKA Taoufiq  
 Pr. DRAOUI Mustapha  
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

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

Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Zootchnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biologie moléculaire  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





# *Dédicaces*

## *A toi ma très chère maman Naima Jendoubi*

*A ma merveilleuse maman qui m'a toujours tout donné sans compter, aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur, l'amour, le dévouement et le respect que je te porte.*

*Sans toi, je ne suis rien mais grâce à ton aide, ton soutien moral et ton amour, tu as fait de moi la personne que je suis.*

*Aujourd'hui je suis enfin médecin et ce n'est que le fruit de tes précieux conseils et l'exaucement de tes prières tant formulées.*

*Tes encouragements m'ont donné la force nécessaire pour persévérer et pour prospérer dans la vie.*

*J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail, le témoignage de ma gratitude pour ta présence et ta patience illimitée tout au long de mes études.*

*Tu es pour moi le symbole de l'honnêteté, de la noblesse et de la bonté et rien au monde ne pourrait égaler les sacrifices que tu as consentis pour mon instruction et mon éducation.*

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur et faire en sorte que jamais je ne te déçoive.*

## *A toi mon très cher papa Kamel Gabsi*

*De tous les papas sur terre, tu es surement le meilleur.*

*Tu as su m'entourer d'amour et de tendresses depuis mon enfance. Un vrai papa poule.*

*Tu m'as inculqué les valeurs nobles de la vie, m'as appris le sens du travail et de la responsabilité.*

*Tu as toujours trouvé les mots justes pour me redonner confiance en moi pendant mes moments de doute et surtout tu n'as jamais cessé d'avoir confiance en moi.*

*Je ne te remercierai jamais assez pour les grands sacrifices que tu as consenti pour mon bien être et mon équilibre.*

*Aucun hommage ne pourrait exprimer mon éternelle reconnaissance, ma gratitude et l'estime que j'ai pour toi.*

*Puisse Dieu t'accorder santé, bonheur et longue vie.*

*Tout simplement, merci à maman et à toi d'être mes parents et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.*

*A ma très chère soeur Oumaima Gabsi*

*L'amour que je te porte est sans égal.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre.*

*Je t'admire tellement et j'espère un jour pouvoir te rendre un peu de ce  
que tu fais pour moi.*

*J'espère que nos liens fraternels pourront perdurer et se consolider  
encore plus.*

*Je te remercie pour ton soutien, ton aide et ta précieuse contribution  
dans la réalisation de ce mémoire.*

*Je serai toujours là pour t'épauler et t'aider dans tout ce que tu  
entrepreras.*

*Je te souhaite une vie remplie de succès et de bonheur.*

*Que dieu te protège, t'assure une bonne santé et une longue vie.*

*A ma grand-mère Rebh Jouini*

*Et à mon grand-père Khalil Jendoubi*

*Merci pour l'affection et l'amour que vous m'avez prodigué tout au  
long de ma jeunesse.*

*Vos prières et vos encouragements m'ont donné la force de persévérer.*

*Je suis sûre que vous êtes fiers de votre petite fille.*

*Votre présence me manque énormément, je vous aime.*

*A la mémoire de mon grand-père paternel*

*Et ma grand-mère paternelle*

*Je n'ai pas eu la chance de vous connaître mais j'espère que vous êtes  
fiers de votre petite fille.*

*Que dieu vous accueille au paradis.*

*A Mes oncles et tantes maternelles*

*Besma, Naila, Afef, Sihem, Riadh, Mondher et leurs conjoints*

*Je vous adore et vous souhaite une longue et belle vie.*

*Je tiens à vous remercier aussi pour votre soutien tout au long de mon  
parcours.*

*A Mes oncles et tantes paternelles*

*Youssef, Khemiss, Hassiba, Ltif, Azzedine, Khaled et Khaoula*

*Je vous adore et vous souhaite une longue et belle vie.*

*Et vous remercie pour votre soutien tout au long de mes études.*

*A tous mes cousins et cousines maternels*

*Je vous adore et vous souhaite une longue et belle vie pleine de succès et  
de bonheur.*

*Je tiens à vous remercier aussi pour votre soutien tout au long de mon  
parcours.*

*A mes cousins et cousines paternelles*

*Je vous adore et vous souhaite une longue et belle vie pleine de succès et  
de bonheur.*

*Je tiens à vous remercier aussi pour votre soutien tout au long de mon  
parcours.*

*A vous tous qui constituer ma famille, à laquelle je suis fière  
d'appartenir, que Dieu vous protège.*

*À tous mes amis (e) de médecine*

*Je vous remercie pour votre amour, votre gentillesse, votre amitié.*

*À tous ses moments passés tout au long de mes 8 années d'étude.*

*Je vous souhaite bonheur et réussite dans vos vies.*

*À toute la promotion 2008 de la faculté de médecine.*

*À tous mes maîtres et professeurs que j'ai eu l'honneur de côtoyer tout  
au long de ma formation.*



*Remerciements*

*A*

*Notre Maître et Président de thèse*

*Le Colonel Major CHAARI Jilali*

*Professeur de médecine interne et*

*Chef de service de médecine interne à HMIMV, Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de présider ce travail.*

*Votre modestie et votre extrême courtoisie ont suscité en nous beaucoup  
de respect.*

*J'ai eu la chance et le privilège d'effectuer mes stages de 3<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup>  
années au sein de votre service et ainsi profiter de votre culture  
scientifique, vos compétences professionnelles et vos qualités humaines  
qui vous valent l'admiration de tous les étudiants.*

*Veillez, cher Maître, trouver à travers ce travail l'expression sincère de  
notre respect et le témoignage de notre profonde considération.*

*A*

*Notre honorable maître et Rapporteur de thèse*

*Le Colonel ENNIBI KHALID*

*Professeur de médecine interne*

*Service de médecine interne à HMIMV Rabat*

*C'est un grand honneur que vous m'avez fait en me confiant la  
réalisation de ce travail.*

*Je vous remercie de m'avoir toujours réservé le meilleur des accueils  
malgré vos obligations professionnelles. Votre patience illimitée et votre  
disponibilité m'ont énormément marqué.*

*C'est avec une grande sincérité que je vous exprime mon admiration,  
pour le professeur que vous êtes, car au cours de mon stage d'externat  
passé sous votre direction, j'ai pu profiter et apprécier vos qualités  
humaines et vos compétences professionnelles.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de  
ma haute considération.*

*A*

*Notre honorable maître et juge de thèse*

*Madame MAAMAR MOUNA*

*Professeur de médecine interne*

*Service de médecine interne à CHIS, Rabat*

*Nous sommes particulièrement touchées par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Vos grandes compétences, votre parcours professionnel, votre dynamisme et votre charisme font de vous un grand professeur et suscite en nous une grande admiration.*

*Vous êtes vraisemblablement, le modèle à suivre, pour tout jeune médecin ambitieux*

*Veillez trouver ici l'expression de mon estime et de mon profond respect.*

*A*

*Notre honorable maître et juge de thèse*

*Madame Rajae AFIFI*

*Professeur de gastro-entérologie*

*Service de médecine interne à CHIS, Rabat*

*Nous vous remercions de nous avoir fait cet immense honneur en acceptant de juger ce travail et de nous éclairer de vos remarquables connaissances.*

*Votre parcours, votre savoir-faire et vos qualités nous inspirent une grande estime et un profond respect pour l'enseignant que vous êtes. Que cette thèse soit l'humble témoignage de notre profonde gratitude et de notre haute considération.*



*Liste des illustrations*

## *Liste des figures*

---

- Figure n°1 :** Structure du virus de l'hépatite C
- Figure n°2 :** Le génome et les protéines VHC
- Figure n°3 :** Le cycle de multiplication du virus de l'hépatite C
- Figure n°4 :** Prévalence estimée de l'infection VHC dans le monde
- Figure n°5 :** Répartition par classe d'âge et par sexe des personnes confirmées VHC positives
- Figure n°6 :** Estimation du taux de prévalence des anticorps anti-VHC en 1988-1994 et 1999-2002 dans la population américaine en fonction de l'âge.
- Figure n°7 :** Évolution du risque résiduel estimé de transmission du VHC par transfusion en France entre 1992 et 2002
- Figure n°8 :** Nombre de séroconversions professionnelles VHC chez le personnel de santé selon l'année de l'accident exposant au sang
- Figure n°9 :** Pathogénèse des lésions hépatiques au cours de l'hépatite chronique C
- Figure n°10 :** Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C.
- Figure n°11 :** A) Evolution des marqueurs sérologiques de l'hépatite aigue C  
B) Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite chronique C (55).
- Figure n°12 :** Différents types de fibroseurs
- Figure n°13 :** Cinétiques des marqueurs de l'infection aiguë évoluant vers une hépatite chronique par le VHC (73).
- Figure n°14 :** Origine et principales propriétés des cellules fibrogéniques
- Figure n°15 :** Mécanismes de régression de la fibrose

- Figure n°16 :** Le fibroscan
- Figure N°17 :** Répartition des patients en fonction de l'âge
- Figure N°18 :** Répartition des patients en fonction du sexe
- Figure N°19 :** Répartition des patients en fonction du taux d'ALAT
- Figure N°20 :** Répartition des patients en fonction de la virémie
- Figure N°21 :** Répartition des patients en fonction du génotype
- Figure N°22 :** Répartition des patients en fonction du stade de fibrose.
- Figure n°23 :** Prévalence de la fibrose sévère selon le sexe
- Figure n°24 :** Prévalence de la fibrose sévère selon l'âge
- Figure n°25 :** Prévalence de la fibrose selon le taux d'ALAT
- Figure n°26:** Prévalence de la fibrose selon la virémie
- Figure n°27 :** Prévalence de la fibrose selon le génotype
- Figure n°28 :** Diagramme du composant principal montrant une corrélation positive entre l'âge et le score de fibrose.

## *Liste des tableaux*

---

<b>Tableau I :</b>	Sources d'acquisition du virus de l'hépatite C en fonction du risque
<b>Tableau II :</b>	Facteurs de risque de passage à la chronicité.
<b>Tableau III :</b>	Recommandations d'accès au traitement
<b>Tableau IV :</b>	Indications du traitement de l'hépatite chronique C en 2015.
<b>Tableau V :</b>	Médicaments de l'hépatite C.
<b>Tableau VI :</b>	Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C.
<b>Tableau VII :</b>	Score de Knodell
<b>Tableau VIII :</b>	Grille européenne du score métavir
<b>Tableau IX :</b>	Equivalence approximative des scores histologiques de fibrose et de l'activité nécrotico-inflammatoire
<b>Tableau X :</b>	Performances diagnostiques de fibroscan selon les études
<b>Tableau XI :</b>	Intérêts respectifs de la ponction–biopsie hépatique (PBH) et des marqueurs sanguins de fibrose au cours des hépatopathies chroniques
<b>Tableau XII :</b>	Symmetric Measures
<b>Tableau XIII :</b>	Corrélation entre le degré de fibrose et l'âge, le sexe, le taux d'ALAT, la virémie et le génotype en analyse bivariée selon le test de Cki2.
<b>Tableau XIV :</b>	Résultats de l'analyse en régression logistique
<b>Tableau XV :</b>	Facteurs associés à la progression de la fibrose hépatique

## *Liste des abréviations*

---

<b>VHC</b>	: Virus de l'hépatite C
<b>ORF</b>	: Open reading Frame
<b>PKR</b>	: Protéine kinase R
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoproteins
<b>IRES</b>	: Internal Ribosom Entryside
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VHB</b>	: Virus de l'hépatite B
<b>Th1-Th2</b>	: Lymphocytes T auxiliaire ( helper 1 et 2)
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>CTL</b>	: Réponse des lymphocytes T cytotoxiques
<b>CHC</b>	: Carcinome hépatocellulaire
<b>HTP</b>	: Hypertension portale
<b>EIA</b>	: Enzyme immunoassays
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>RVS</b>	: Réponse virologique soutenue
<b>CYP</b>	: Cytochrome
<b>HMG-CoA</b>	: Hydroxyméthylglutaryl-CoA
<b>AUC</b>	: Area Under Curve
<b>NADPH</b>	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

<b>PBH</b>	: Ponction biopsie hépatique
<b>P-gp</b>	: Glycoprotéine P
<b>OATP</b>	: Organic anion-transporting polypeptide
<b>UGT</b>	: UDP-glycosyltransférase
<b>CEF</b>	: Cellules étoilées du foie
<b>TGF</b>	: Transforming growth factor
<b>PDGF</b>	: Platelet-derived growth factor
<b>VEGF</b>	: Vascular endothelial growth factor
<b>TIMP</b>	: Inhibiteur tissulaire des métalloprotéines
<b>MMP</b>	: Métalloprotéinases matricielles
<b>TLR</b>	: Toll-like receptor
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristic



# *Sommaire*

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Généralités sur L'hépatite C</b> .....	3
1. Généralités : .....	4
2. Classification : .....	4
3. Structure du virus : .....	4
3.1. Enveloppe virale : .....	6
3.2. Nucléocapside : .....	6
3.3. Génome : .....	7
4. Variabilité génétique : .....	11
4.1. Classification en type et en sous type : .....	11
4.2. Techniques d'identification du génotype : .....	11
4.3. Implications pratiques du génotype : .....	12
4.4. Distribution mondiale des génotypes : .....	13
5. Cycle de réplication : .....	13
6. Epidémiologie : .....	16
6.1. Prévalence : .....	16
6.2. Répartition selon le sexe : .....	18
6.3. Répartition selon l'âge : .....	19
6.4. Modes de transmission : .....	20
7. Pathogénie : .....	26
7.1. Pathogénie liée à la réponse immune cellulaire : .....	26
7.2. Facteurs pathogéniques viraux : .....	27
7.3. Autres lésions tissulaires : .....	28
7.4. Autres facteurs pathogéniques : .....	28
8. Histoire naturelle de l'infection par le VHC : .....	30
8.1. Hépatite aigue : .....	30
8.2. Hépatite chronique : .....	32
8.3. La fibrose : .....	35
8.4. La cirrhose : .....	37

8.5. Carcinome hépatocellulaire :	37
9. Manifestations cliniques :	38
10. diagnostic virologique :	39
11. Traitement <sup>[75]</sup> :	44
a. Indications du traitement de l'infection chronique virale C :	44
b. Médicaments de l'hépatite C :	49
c. Traitement selon le génotype du VHC	55
d. Suivi du traitement :	61
12. Prévention :	62
<b>La fibrose hépatique</b>	<b>64</b>
1. Définition :	65
2. physiopathologie :	65
2.1. Origine des cellules fibrogéniques :	65
2.2. Propriétés des cellules fibrogéniques :	67
2.3. Les mécanismes initiateurs :	71
2.4. Régression/réversibilité de la fibrose :	72
2.5. Système immunitaire et fibrogenèse :	73
3. Evaluation de la fibrose hépatique :	76
3.1. Ponction biopsie hépatique:	77
3.2. Fibrotest :	82
3.3. Fibroscan :	83
3.4. Marqueurs sanguins :	88
<b>Etude pratique</b>	<b>94</b>
1. Matériels et méthodes :	95
1.1. Cadre d'étude:	95
1.2. Type d'étude:	95
1.3. Population d'étude :	95
1.4. Critères d'inclusion :	95
1.5. Critères d'exclusion :	95

1.6. Variables à l'étude: .....	96
1.7. Analyse : .....	96
2. Résultats : .....	97
2.1. Etude descriptive : .....	97
2.2. Etude analytique : .....	103
3. Discussion .....	112
3.1. Facteurs liés au malade : .....	113
3.1.1. Age : .....	113
3.1.2. Sexe .....	114
3.1.3. Surpoids, obésité et troubles métaboliques .....	114
3.1.4. Facteurs génétiques .....	115
3.1.5. Facteurs histologiques et biochimiques .....	115
3.2. Facteurs liés à l'environnement .....	119
3.2.1. Consommation d'alcool .....	119
3.2.2. Consommation de tabac .....	120
3.2.3. Consommation du cannabis .....	120
3.2.4. Coïnfection par le virus de l'hépatite B (VHB) .....	122
3.2.5. Coïnfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) – Immunodépression .....	122
3.3. Facteurs liés au virus C .....	124
3.3.1. Génotype .....	124
3.3.2. Virémie .....	126
3.4. Modèles prédictifs .....	127
<b>Conclusion</b> .....	131
<b>Résumés</b> .....	134
<b>Annexe</b> .....	138
<b>Bibliographie</b> .....	140



# *Introduction*

L'hépatite virale C'est un problème majeur de santé publique.

Elle affecte 3% de la population mondiale avec 170 millions de porteurs chroniques du virus dans le monde. La prévalence au Maroc varie entre 1 et 3%.

C'est une maladie grave avec un passage à la chronicité dans 80 à 85% des cas, un risque évolutif de cirrhose dans 20 % et de carcinome hépatocellulaire dans 5% des cas par an.

Avec l'avènement des nouvelles molécules antivirales, les patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) peuvent dès maintenant et légitimement espérer une éradication virale.

La fibrose hépatique est la principale conséquence lésionnelle de toute agression chronique du foie. Le stade de fibrose est important à préciser dès le diagnostic d'une hépatopathie chronique et même au cours de l'évolution du fait de son impact sur l'incidence des complications et sur le suivi médical.

D'autre part, La fibrose hépatique est considérée comme le principal marqueur intermédiaire du développement des lésions sévères. De ce fait, les facteurs associés au développement des lésions hépatiques sont habituellement dénommés « facteurs associés à la progression de la fibrose ».

Dans ce travail, après des rappels épidémiologiques, pathogéniques, cliniques et thérapeutiques ainsi que des rappels sur les mécanismes de la fibrogénèse, nous nous proposons d'étudier les facteurs associés à la progression de la fibrose dans l'hépatite C.

Le but de l'étude est de déterminer les facteurs associés à une fibrose sévère dans l'hépatite C. L'objectif principal étant de détecter précocement les facteurs associés à une fibrose sévère afin de permettre une prise en charge appropriée et optimiser ainsi l'adhésion au traitement et la réponse virologique.



*Généralités sur  
L'hépatite C*

## **1. Généralités :**

L'hépatite C est une maladie infectieuse du foie transmise par le sang, par le virus du même nom. Elle fait partie des hépatites virales et peut entraîner une cirrhose ou un cancer du foie.

Le virus de l'hépatite C (VHC) est responsable de la forme aiguë (le plus souvent asymptomatique et sans gravité) et de la forme chronique de la maladie.

Dans le monde, environ 150 millions de personnes sont touchés par l'hépatite C. On estime que 500 000 personnes meurent chaque année de pathologies liées à la maladie.

Il n'existe pas encore aujourd'hui de vaccin contre l'hépatite C.

## **2. Classification :**

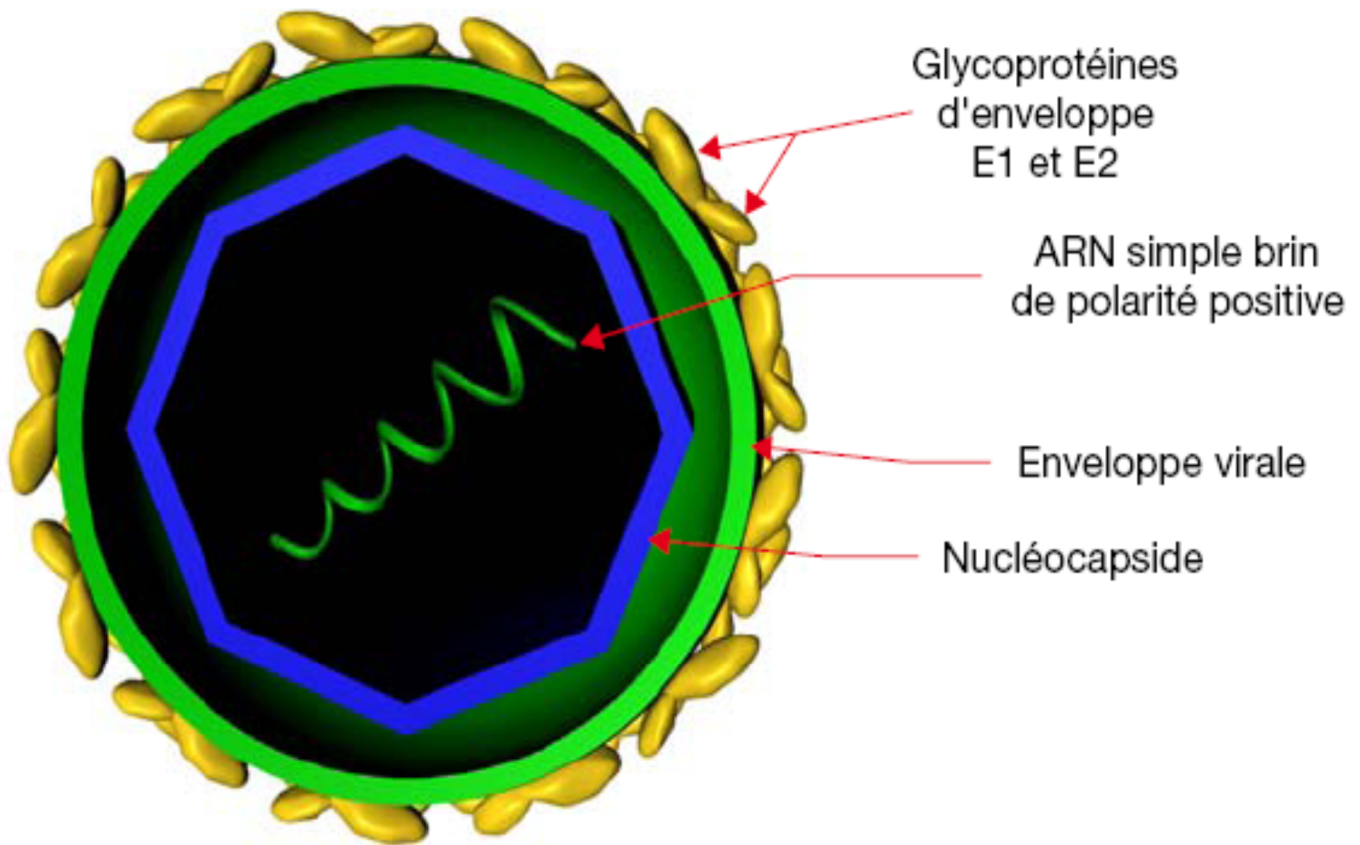
Le VHC est classé dans le genre Hepacivirus au sein de la famille des Flaviviridae. Cette famille rassemble :

- les Flavivirus (virus de la fièvre jaune, de la dengue et de l'encéphalite à tique)
- les Pestivirus animaux et les GB virus A, B et C classés dans aucun genre.

L'HCV est le seul représentant du genre Hepacivirus.

## **3. Structure du virus :**

C'est un petit virus enveloppé de 50 à 60 nm de diamètre avec un génome d'ARN simple brin de polarité positive d'environ 9600 nucléotides contenus dans une capsidie protéique icosaédrique entouré d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines d'enveloppe virale, E1 et E2 organisées en complexes dimériques. (Figure 1)



**Figure 1 : Structure du virus de l'hépatite C**

### **3.1. Enveloppe virale :**

L'enveloppe virale est composée d'une bicouche lipidique (en vert) dans laquelle sont insérées les deux glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 <sup>[1]</sup>.

Les glycoprotéines E1 (acides aminés 192 à 383) et E2 (acides aminés 384 à 746) sont les constituants majeurs de l'enveloppe du VHC, elles sont produites après clivage de la polyprotéine précurseur <sup>[2]</sup>.

Les protéines d'enveloppe E1 et E2 ont des fonctions multiples et importantes :

- Elles jouent un rôle important pour la morphogénèse des virions infectieux.
- Le complexe E1-E2 permettrait l'interaction avec le ou les récepteurs viraux et donc l'entrée du virus dans les hépatocytes<sup>[2]</sup>.
- Il a par ailleurs été montré qu'E2 pouvait interférer avec la fonction de PKR, une kinase induite par les ARN double-brin qui participe à la mise en place de la réponse interféron.

Ainsi, E2 pourrait jouer un rôle important pour permettre un échappement du virus aux défenses de l'hôte <sup>[3]</sup>.

### **3.2. Nucléocapside :**

L'interaction entre l'ARN génomique et la protéine de capsid aboutit à la formation de la nucléocapside par des mécanismes non encore élucidés, les nucléocapsides pourraient ensuite s'envelopper par bourgeonnement à l'intérieur du réticulum endoplasmique et les particules virales pourraient être excrétées par exocytose <sup>[4]</sup>.

La protéine C'est l'élément protéique de la nucléocapside virale, elle est très conservée et fortement antigénique.

Cette protéine peut exister sous différentes formes. Un clivage à son extrémité C terminale donne naissance à une forme « immature » de 23kDa, formée des 191 premiers acides aminés de la polyprotéine précurseur. L'action d'une peptidase de peptide signal conduit à la forme dite « mature » d'environ 21kDa <sup>[5]</sup>.

La protéine de capsid pourrait intervenir dans la régulation de l'expression de certains gènes cellulaires, dans le métabolisme lipidique <sup>[6]</sup> et dans l'apoptose<sup>[7]</sup>.

Elle est aussi impliquée dans la prolifération cellulaire et la carcinogénèse<sup>[8]</sup>.

### **3.3. Génome : (Figure 2)**

Le génome du VHC est constitué d'un ARN simple brin de polarité positive de 9,6kb environ avec un cadre ouvert de lecture ORF (Open Reading Frame), encadré par deux extrémités non-codantes (5' et 3') <sup>[9]</sup>. L'ORF code une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés <sup>[6]</sup>.

#### **✦ Les extrémités non codantes :**

- La région 5' non codante (5'NC):

Ce segment génomique est essentiel à la traduction de la polyprotéine et à la réplication du génome <sup>[10]</sup>. Elle est constituée de 341 nucléotides <sup>[11]</sup>, et comporte quatre domaines distincts, de I à IV <sup>[10]</sup>.

La région 5'NC est une bonne cible pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Des études d'inhibition de la traduction par des ARN interférents dirigées contre cette région ont été, en effet, publiées ces dernières années<sup>[9]</sup>.

- La région 3' non codante (3' NC) :

La région 3'NC, de taille variable (environ 250 nucléotides), présente trois régions distinctes : une séquence peu conservée de 40 à 50 nucléotides, une zone polyuracile/ pyrimidine de longueur variable, et une séquence très conservée de 98 nucléotides.

Celle-ci joue un rôle important dans l'initiation de la synthèse du brin d'ARN négatif au cours de la réplication <sup>[11]</sup>.

✦ **Les protéines virales :**

Le génome du VHC présente un ORF codant une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés, qui est synthétisée au niveau du réticulum endoplasmique et qui subit différents clivages. Ainsi, la traduction de l'ORF aboutit à la formation d'au moins dix protéines matures :

- C, E1, E2, p7 dites structurales
- NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B dites non structurales

✓ **La protéine C, E1 et E2 :**

Les protéines C, E1 et E2 sont dites « structurales » car elles sont associées aux virions, tandis que les protéines non structurales joueraient un rôle dans le cycle viral <sup>[1 ;12]</sup>

✓ **La protéine p7 :**

La protéine p7 est constituée de 63 acides aminés (747 à 809) et se situe à la jonction entre les protéines structurales et non structurales.

Il a, en effet, été montré que la protéine p7 est essentielle à l'assemblage et à la sécrétion efficace de virions infectieux <sup>[12]</sup>.

✓ **La protéine NS2 :**

La protéine NS2 est constituée de 217 acides aminés, bien que son rôle ne soit pas connu <sup>[13]</sup>, plusieurs fonctions lui ont été attribuées : elle serait impliquée dans le clivage de NS2A/NS3<sup>[13]</sup> et pourrait participer à la morphogenèse du VHC<sup>[14]</sup>.

✓ **Les protéines NS3 – NS4A :**

La protéine NS3 (631 acides aminés) possède une double fonction enzymatique, une fonction sérine protéinase et une activité hélicase et NTPase <sup>[13]</sup>.

La protéine NS4A (54 acides aminés)<sup>[13]</sup>, cofacteur de l'activité NS3, est essentielle pour le clivage NS3/NS4A, NS4B/NS5A et également pour le clivage NS4A/4B et 5A/5B.

La protéase NS3 est impliquée dans la multiplication virale et a été considérée comme une cible attirante pour des interventions thérapeutiques antivirales <sup>[15]</sup>.

Récemment, il a été proposé que NS3 pourrait être impliquée dans la carcinogenèse<sup>[15]</sup>.

✓ **La protéine NS4B :**

NS4B (261 acides aminés) est une protéine hydrophobe, associée aux membranes du réticulum endoplasmique<sup>[13]</sup>.

NS4B induit des modifications membranaires, suggérant qu'une de ses fonctions serait la formation de structures membranaires impliquées dans la réplication de l'ARN viral<sup>[13]</sup>.

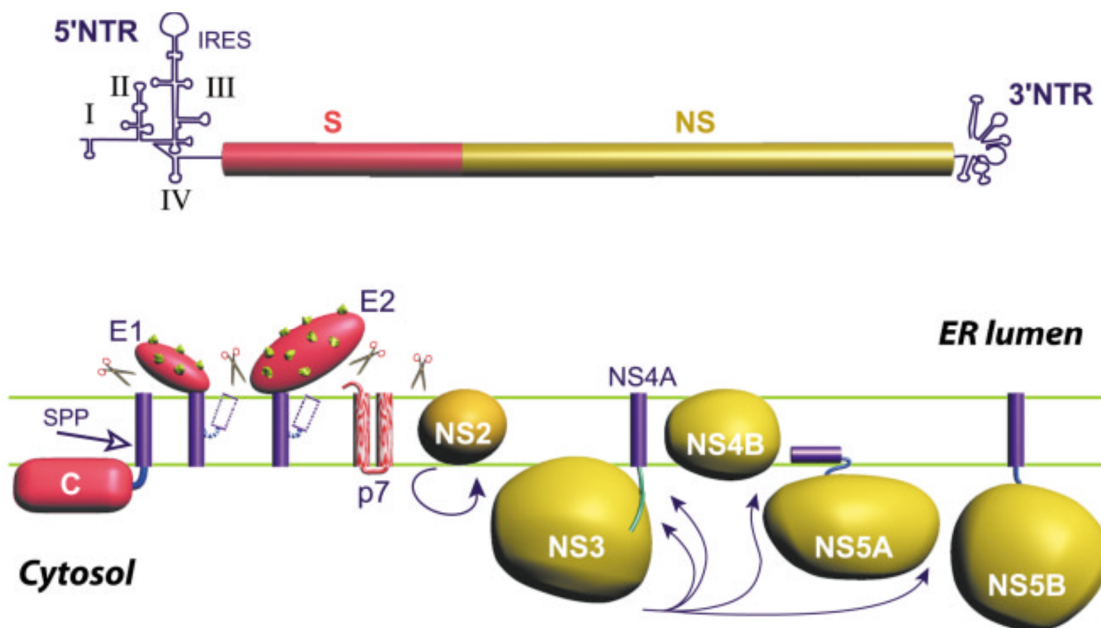
✓ **La protéine NS5A :**

NS5A (447 acides aminés) est une protéine ancrée dans les membranes du réticulum endoplasmique grâce à son domaine membranaire N-terminal<sup>[8]</sup>.

Elle est essentielle à la réplication du VHC<sup>[8]</sup>. D'autres études ont montré que NS5A est capable d'inhiber l'induction de l'apoptose en interagissant avec certaines protéines cellulaires<sup>[7]</sup>.

✓ **La protéine NS5B :**

NS5B (591 acides aminés) est une protéine membranaire qui joue un rôle prépondérant au sein du complexe de réplication du VHC, avec une activité ARN polymérase ARN dépendante<sup>[13]</sup>.



**Figure 2 : Le génome et les protéines du VHC**

#### **4. Variabilité génétique :**

La variabilité génomique est le résultat de l'accumulation de mutations dans le génome pendant le processus de réplication virale due à l'absence d'un système de correction proof-reading<sup>[16]</sup>

La distribution des mutations le long du génome viral n'est pas aléatoire et la comparaison des premières séquences complètes a permis de déterminer la variabilité de chaque région<sup>[16]</sup>.

##### **4.1. Classification en type et en sous type :**

On distingue, selon la nomenclature de Simmonds, 6 génotypes ou types majeurs avec à l'intérieur de chaque type une multitude de sous types (a,b,c....)<sup>[17]</sup>.

Schématiquement, on considère que deux souches virales appartiennent au même sous-type (a,b,c...) d'un même type (1,2, ...6) lorsque l'homologie de séquence nucléotidique entre elles est supérieure à 90%.

Alors que si elle est de l'ordre de 80%, les souches appartiennent au même type mais à des sous-types différents.

Enfin, au-dessous de 70% d'homologie, les souches sont considérées comme appartenant à deux types différents<sup>[16]</sup>.

##### **4.2. Techniques d'identification du génotype :**

La caractérisation des génotypes, sous-types et isolats repose essentiellement sur des études moléculaires, même si des tests sérologiques ont pu être mis au point. Le séquençage complet du génome constitue la stratégie de référence pour le génotypage<sup>[18]</sup>.

Le séquençage constitue une méthode d'analyse intégrale de la séquence du fragment en 5'NC et ne se limite pas, comme pour les autres techniques, à la recherche de variations de séquences détectées de manière ponctuelle. Cependant la limite de cette technique est due au choix de la région ciblée (la 5'NC), laquelle est très conservée et ne permet pas une bonne caractérisation de certains sous-types viraux. La deuxième limite est d'ordre technique: le séquençage direct post-PCR ne permet pas la révélation des cas de co-infections [18].

Les analyses phylogéniques des régions NS5b et E1 du génome viral constituent la meilleure alternative pour l'identification et la caractérisation de nouveaux sous-types du VHC<sup>[18]</sup>. Elles portent sur la comparaison des séquences d'acides nucléiques et le maniement de programmes informatiques, basés sur des modèles mathématiques complexes qui permettent de reconstituer des phylogénies à partir de ces séquences<sup>[16]</sup>.

### **4.3. Implications pratiques du génotype :**

Les génotypes du VHC sont associés de manière significative au mode de transmission, ainsi, le génotype 1b est plus souvent retrouvé chez les sujets ayant un antécédent de transfusion, alors que le génotype 3a est plus souvent observé chez les toxicomanes<sup>[16]</sup>.

Le rôle des génotypes du VHC dans la progression de la maladie est particulièrement controversé<sup>[17]</sup>.

Certaines études suggèrent que le génotype 1b pourrait être associé à une atteinte hépatique plus sévère et à une évolution plus agressive de la maladie que les autres génotypes, par contre, d'autres études réfutent ces associations.

Cependant, la stéatose hépatocytaire est induite directement par le VHC de génotype 3<sup>[19]</sup>.

L'importance du génotypage du VHC chez les patients chroniquement infectés vient du fait que, selon le génotype du virus, la durée et la réponse au traitement peuvent varier <sup>[17]</sup>.

#### **4.4. Distribution mondiale des génotypes :**

Les génotypes du VHC se répartissent d'une façon variée entre les différentes régions géographiques du monde <sup>[16]</sup>.

En *Europe et l'Amérique du Nord* les sous-types **1a, 1b, 2a, 2b et 3a** sont les plus fréquents <sup>[17]</sup>.

Le génotype **1b** est présent au *Japon* chez 73% des cas d'infection de VHC, alors que le génotype **2c** est prédominant en *Italie du nord* <sup>[17]</sup>.

Le génotype **4** a été retrouvé en *Afrique du nord* et au *Moyen orient*, alors que les génotypes **5** et **6** sont présents en *Afrique* et à *Hong Kong* <sup>[17]</sup>.

Une étude marocaine a analysé les différents génotypes du VHC présents chez 41 patients virémiques, deux génotypes apparaissaient majoritaires, le **1b** (47%) et le **2a/2c** (29%), données comparables aux distributions des génotypes aux *Etats-Unis* et en *Europe de l'Ouest* <sup>[20]</sup>.

### **5. Cycle de réplication : (Figure 3)**

#### **◆ Entrée du virus :**

Le VHC se multiplie dans les hépatocytes. L'entrée du virus dans la cellule se fait par un mécanisme d'endocytose.

Les protéines d'enveloppe E1 et E2 se lient au récepteur des lipoprotéines de faible densité (r-LDL). Le premier contact est donc médié par le r- LDL et ses protéines d'enveloppe.

Ensuite, des récepteurs de haute affinité (récepteur au sialoglycoprotéines, tetraspanine CB81, ou encore le récepteur Scavenger ...) permettent l'entrée du virus par endocytose.

La fusion des membranes se fait au niveau de l'endosome tardif à pH acide.

La nucléocapside est relarguée dans le cytoplasme cellulaire avant d'être détruite.

#### ◆ **Réplication du virus :**

Après décapsidation, le génome viral peut être directement traduit au niveau des ribosomes cytoplasmiques.

L'IRES (*Internal Ribosom Entry Side*), situé en partie dans la région 5' non codante du génome, permet la fixation du génome dans le réticulum aux sous unités ribosomales pour assurer la transcription de l'ARN viral et la traduction en une longue polyprotéine.

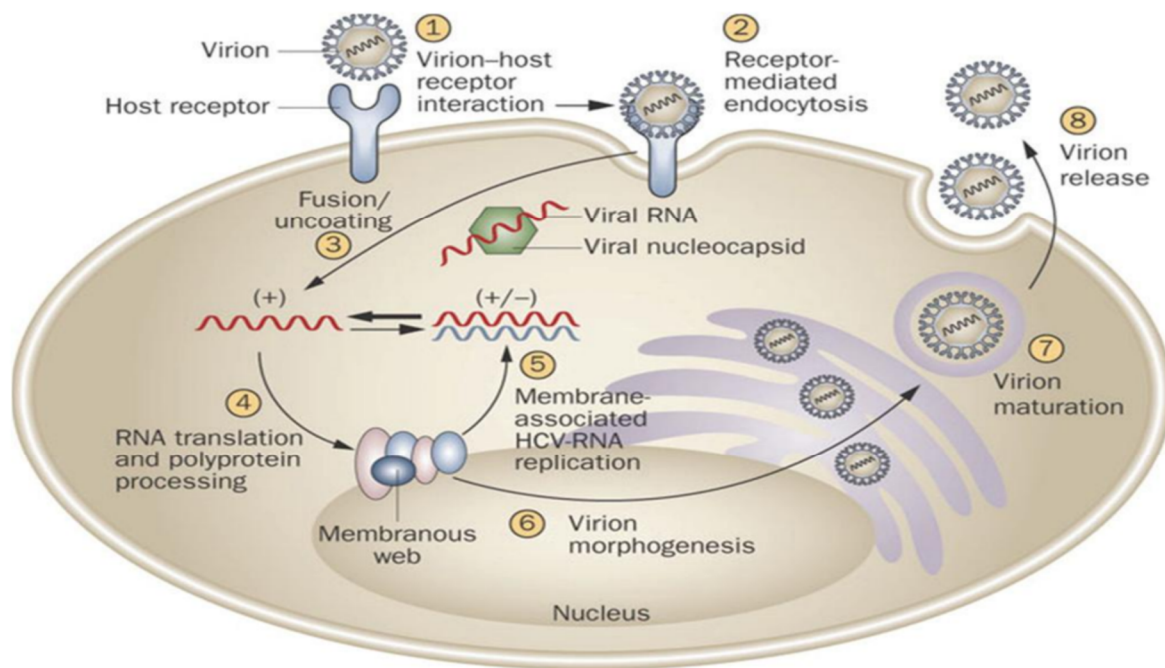
La maturation de cette polyprotéine est réalisée par la protéase NS3 du VHC et par des protéases cellulaires.

La polymérase virale (ARN polymérase ARN dépendante viral, NS5B) permet la synthèse de l'ARN viral pour les nouveaux virions au sein du complexe de réplication. Celui-ci est formé notamment par NS4B attaché à la membrane du réticulum endoplasmique.

◆ **Assemblage et relargage du virus :**

Les ARNs néoformés sont ensuite encapsidés par interaction avec les protéines de capsid C. La nucléocapside bourgeonne au contact de E1 et E2 retenus dans la membrane du réticulum endoplasmique pour former le virion.

Elle est ensuite libérée par exocytose.



**Figure 3 : Le cycle de multiplication du virus de l'hépatite**

## **6. Epidémiologie :**

### **6.1.Prévalence :** (Figure 4)

L'infection par le VHC est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale <sup>[21]</sup>.

L'OMS estime que 170 millions de personnes environ, soit 3% de la population mondiale, sont infectées par le VHC <sup>[22]</sup>.

Cette prévalence atteint parfois plus de 10% comme en Bolivie, Mongolie, et dans certains pays d'Afrique <sup>[23]</sup>.

En Europe de l'Est, certains pays sont particulièrement touchés avec jusqu'à 4% de prévalence <sup>[23]</sup>

La prévalence de l'infection virale C en France a été estimée à 1,1% <sup>[16]</sup>.

La prévalence varie nettement en fonction des populations : 60% chez les usagers de drogues intraveineuses, 25% chez les sujets incarcérés, 25% des patients ayant une infection VIH <sup>[24]</sup>.

Une autre étude prospective, publiée en 2004, effectuée chez des patients hémodialysés adultes, pris de façon aléatoire parmi 308 centres de dialyse de France, Allemagne, Italie, Japon, Espagne, Royaume-Uni et Etats-Unis, a montré une prévalence moyenne de l'infection à VHC de 13% <sup>[26]</sup>.

Le Maroc se situe dans la zone d'endémie moyenne avec une prévalence entre 1% et 2,4% <sup>[23]</sup>.

Une étude marocaine publiée en 2008 a trouvé que la prévalence des anti-VHC dans la population générale, obtenue après confirmation par des tests sérologiques, est de 1,2% <sup>[21]</sup>.

Une 2<sup>ème</sup> étude marocaine, réalisée entre 2003 et 2004 sur la prévalence des anticorps anti-VHC et l'incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc, a estimé le taux global de séroprévalence à 68,3% <sup>[25]</sup>.

Enfin une étude préliminaire a été publiée en 1996 et a estimé à 1,1% la prévalence des anti-VHC chez les donneurs du sang marocains <sup>[27]</sup>.

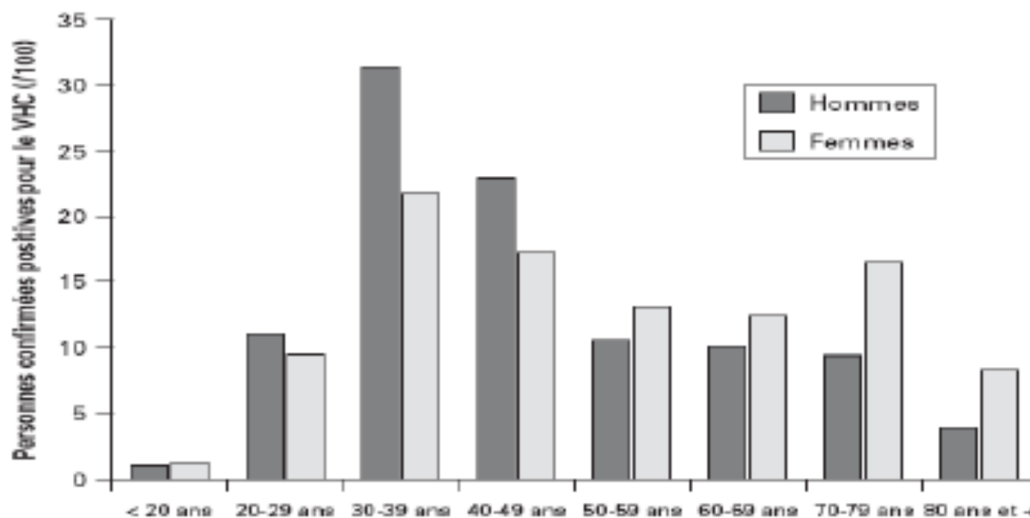
## 6.2. Répartition selon le sexe :

La majorité des études épidémiologiques réalisées retrouvent une prédominance masculine [28 ;28 ;30].

Une étude, réalisée par l'institut de veille sanitaire en France évaluant la répartition par classe d'âge et par sexe des personnes confirmées VHC positives (N=7588) par les 189 laboratoires ayant participé à l'étude entre 2000-2001, a montré que la proportion de l'ensemble des prélèvements positifs était plus importante chez les hommes (5,5%) que chez les femmes (3,5%) [31]. (Figure 5)

Aussi une autre étude américaine, faite entre 1999 et 2001 sur 1225 cas d'hépatite chronique C, a montré une grande prédominance masculine : 790 hommes (43/100000) contre 435 femmes (22,81/100000) [29].

Par contre, dans un travail de thèse concernant 73 malades atteints d'hépatite C colligés au CHU de Casablanca entre 1994 et 1998, une prédominance féminine a été notée avec un sexe ratio de 1,28 [32].



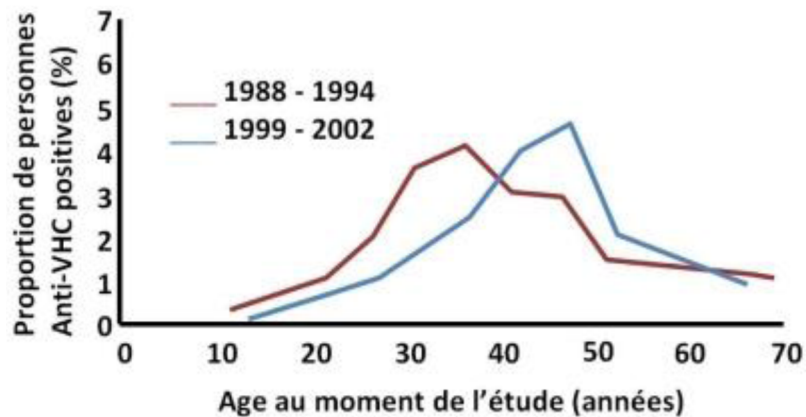
**Figure 5 : Répartition par classe d'âge et par sexe des personnes confirmées VHC positives**

### 6.3. Répartition selon l'âge :

Les estimations de la prévalence, par classe d'âge entre les années 1990 et 2000 aux USA, indiquent une diminution globale des taux de prévalence et un déplacement du pic épidémiologique de 35 ans il y a 10 ans vers 45 ans aujourd'hui <sup>[28]</sup>. (Figure 6)

Une étude marocaine, ayant analysé la répartition des cas anti-VHC positifs selon les tranches d'âge, a montré que la majorité des patients anti-VHC positifs ont plus de 50 ans avec un maximum entre 70-87 ans <sup>[21]</sup>.

Dans notre contexte, la prévalence de cette classe d'âge peut être expliquée par le retard diagnostique et l'absence de dépistage systématique dans la population.



**Figure 6 : Estimation du taux de prévalence des anticorps anti-VHC en 1988-1994 et 1999-2002 dans la population américaine en fonction de l'âge <sup>[28]</sup>.**

#### **6.4. Modes de transmission :**

La transmission du VHC est essentiellement parentérale, la contamination résulte de la mise en contact du sang d'une personne infectée par le virus avec celui d'une personne susceptible d'être contaminée de manière :

- directe (transfusion) ou
- indirecte (matériel d'injection contaminé par exemple) <sup>[33]</sup>.

Dans les pays occidentaux, le risque de transmission du VHC par la transfusion est très faible depuis le milieu des années 1990 <sup>[33]</sup>.

Les transmissions par voie périnatale, sexuelle ou familiale sont relativement peu fréquentes.

Il est à noter que chez 30% des personnes infectées, aucune voie de contamination n'a été identifiée <sup>[34]</sup>.

#### **♦ Transmission parentérale :**

La contamination parentérale a lieu avec des aiguilles souillées, des instruments mal stérilisés, la toxicomanie intraveineuse, la transfusion sanguine, le tatouage, le piercing, la mésothérapie, l'acupuncture et la scarification.

#### **➔ *Transmission transfusionnelle :***

Dans les pays industrialisés, de nombreuses mesures ont été prises au cours des dernières années pour réduire le risque de transmission de ce virus par la transfusion. Ainsi en France, le dépistage systématique des dons du sang a été instauré en 1990 (33) et le dépistage génomique viral a été généralisé en 2001 <sup>[35]</sup>. (Figure 7)

Au Maroc, le dépistage des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang est devenu systématique depuis 1994 <sup>[36]</sup>.

Cependant, la qualité et la sécurité du sang restent des préoccupations majeures globales, en particulier dans les pays en développement <sup>[37]</sup>.



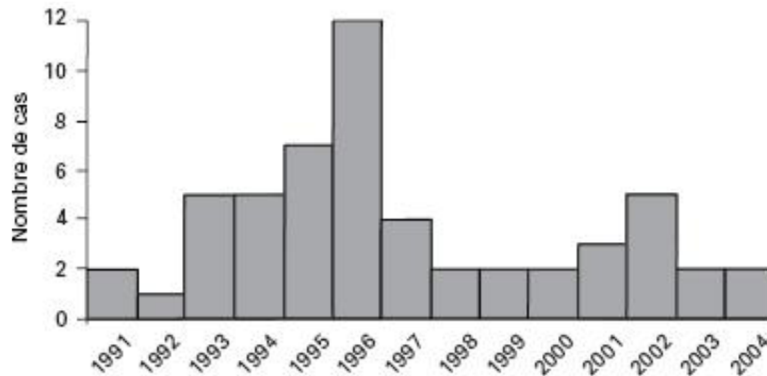
**Figure 7 : Évolution du risque résiduel estimé de transmission du VHC par transfusion en France entre 1992 et 2002 <sup>[35]</sup>.**

➔ *Transmission parentérale chez le personnel soignant :*

Des études longitudinales ont essayé d'évaluer l'importance du risque d'infection lié aux expositions professionnelles au VHC lors des pratiques de soins. Dans ces études, le taux de transmission est évalué de 0% (9 études sur 25) à 10,3% avec un taux moyen de 0,5% <sup>[38]</sup> (Figure 8).

Une autre étude réalisée dans 5 pays européens entre 1991 et 2002 sur les facteurs de risque de transmission accidentelle du VHC au personnel soignant, au décours d'un accident exposant au sang, a montré que toutes les séroconversions ont fait suite à une exposition percutanée :

- des aiguilles creuses sont en cause dans 57 cas (95%),
- des aiguilles pleines ou du matériels piquants/tranchants dans 3 cas (5%),
- dans 59 cas soit 98,3% l'exposition était liée au sang,
- dans 1 cas le liquide d'ascite était en cause <sup>[38]</sup>,
- des cas de séroconversion après contact cutanéomuqueux n'ont pas été retrouvés <sup>[38]</sup>,
- mais plusieurs cas de transmission par projection oculaire ont été décrits dans la littérature <sup>[39]</sup>.



**Figure 8 : Nombre de séroconversions professionnelles VHC chez le personnel de santé selon l'année de l'accident exposant au sang [38].**

➔ *Toxicomanie intraveineuse :*

La toxicomanie par voie intraveineuse représente actuellement la première cause de contamination par le VHC, du fait du partage encore fréquent des éléments du matériel d'injection entre plusieurs utilisateurs : seringue, aiguille, cuillère, coton.

Une étude estime que, compte tenu du nombre de sujets encore exposés à l'infection (24000 à 40000 sujets séronégatifs) et de l'incidence annuelle de séroconversion (environ 10%), il pourrait y avoir 2700 à 4400 nouveaux cas annuels d'hépatite C par toxicomanie <sup>[40]</sup>.

Dans notre pays l'usage des drogues, comme l'héroïne par voie intraveineuse, reste encore rare, et il se voit notamment dans certaines villes du nord du Maroc.

Une enquête du ministère de la santé a été effectuée en mars 2009 et les résultats ne sont pas encore connus.

♦ **Transmission sexuelle :**

La transmission sexuelle du VHC existe, mais cette voie est moins efficace que pour le VIH ou le VHB <sup>[41]</sup>.

La mise en évidence d'une charge virale séminale élevée chez certains hommes renforce la notion de risque de transmission par les sécrétions génitales.

Alter et al. ont montré sur un échantillon aléatoire de 40000 personnes représentatives de la population générale aux États-Unis entre 1988 et 1994, que la prévalence de l'hépatite C était significativement corrélée à l'activité sexuelle, chez des personnes n'ayant aucun facteur de risque classique d'infection par le VHC. La prévalence de ce virus était corrélée à l'âge du premier rapport sexuel (<18 ans), au nombre total de partenaires sexuels (>10) et à la présence d'une infection chronique par herpès simplex virus 2 <sup>[42]</sup>.

♦ **Transmission périnatale ou verticale :**

En France, la prévalence de VHC chez les femmes enceintes varie de 0,3 à 7,7% selon les études <sup>[43]</sup>.

Le risque de transmission materno-foetale varie dans la littérature de 0% à 10%. Il est plus important si la mère est co-infectée par le VIH (le risque étant alors estimé à 15,5%) et si la virémie est élevée <sup>[43]</sup>.

Le mode exact de transmission n'est pas connu, l'accouchement par voie basse n'est pas contre-indiqué <sup>[43]</sup>.

L'allaitement n'apparaît pas comme un risque de transmission et n'est donc pas contre-indiqué chez les femmes porteuses du VHC <sup>[44]</sup>.

La transmission verticale est le principal mode de contamination du VHC chez l'enfant <sup>[44]</sup>.

♦ **Transmission horizontale :**

Elle pourrait être liée au partage d'objets de toilette responsable de petites plaies (rasoirs, brosses à dents) au sein d'une même famille ou dans le cadre d'un habitat collectif.

La prévalence des marqueurs sériques de VHC dans l'entourage proche des sujets infectés, sans contact sexuel, est comprise entre 0 et 25% <sup>[45]</sup>.

Une large enquête épidémiologique a été accomplie sur 3994 sujets de 475 groupes familiaux, dans une région rurale égyptienne, a trouvé de fortes corrélations dans séroprévalence de VHC entre les parents de premier degré. Elles peuvent être expliquées par une combinaison de modes spécifiques de transmission virale intrafamiliale et de prédisposition génétique à l'infection VHC <sup>[46]</sup>.

**Tableau I: Sources d'acquisition du virus de l'hépatite C en fonction du risque <sup>[47]</sup>**

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

## **7. Pathogénie :**

Le VHC infecte uniquement l'homme et le chimpanzé. Il a un tropisme principalement hépatocytaire, mais d'autres cellules peuvent être infectées, notamment les lymphocytes B et les cellules dendritiques mais avec un rendement limité<sup>[48]</sup>.

Les mécanismes de la persistance virale reposent, d'une part, sur la cinétique de la réplication rapide et la forte variabilité génétique du VHC et d'autre part, sur l'impuissance de la réponse immune antivirale de l'hôte à éradiquer le virus, malgré sa capacité réelle à en limiter la réplication<sup>[49]</sup>.

Plusieurs arguments plaident pour l'impact de la réponse immune cellulaire dans la survenue des lésions hépatiques caractérisant l'hépatite chronique C<sup>[50]</sup>.

En effet, l'ensemble des données d'étude du cycle du VHC dans différents systèmes d'expression suggère l'absence d'effet cytolytique du virus<sup>[49]</sup>.

### **7.1. Pathogénie liée à la réponse immune cellulaire :**

L'hépatocyte infecté exprime à sa surface des antigènes du VHC, qui est la cible de l'effet cytotoxique direct des lymphocytes T spécifiques<sup>[45]</sup>

Parallèlement, les lymphocytes T CD4+ sécrètent des cytokines immunorégulatrices Th1 et Th2 qui participent à l'activation des cellules présentatrices de l'antigène, à l'amplification de la réponse lymphocytaire CD4+ et au contrôle de la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques, ceux-ci, tout en exerçant leur activité cytolytique sur les cellules infectées, sécrètent leurs propres cytokines<sup>[49]</sup>.

L'action loco-régionale des cytokines explique que l'atteinte concerne non seulement les hépatocytes infectés, mais aussi les hépatocytes non infectés situés à proximité de ceux-ci, ce mécanisme permet en partie de prévenir la diffusion du virus, mais il contribue aussi à la progression des lésions hépatocytaires <sup>[50]</sup>.

En effet, la clairance spontanée du VHC a été observée chez les patients qui développent une réponse T CD4 et CD8 forte et dirigée contre plusieurs épitopes viraux <sup>[48]</sup>.

## **7.2. Facteurs pathogéniques viraux :**

Certaines études suggèrent que le VHC altère directement la production de facteurs de croissance ou de cytokines dans le tissu hépatique, ainsi, la protéine de capside interagit avec plusieurs facteurs cellulaires dont le récepteur de la lymphotoxine bêta, le récepteur 1 du *TNF- $\alpha$*  et le facteur nucléaire  $\kappa B$ , l'inhibition de ce dernier par le VHC confère un avantage de survie aux cellules infectées, le virus persisterait alors dans ce compartiment cellulaire à longue durée de vie <sup>[49]</sup>.

La réponse immune spécifique du VHC qui cible les cellules infectées pourrait également produire des effets délétères sur les hépatocytes voisins non infectés par l'intermédiaire de la sécrétion de marqueurs pro-apoptotiques tels que le complexe *Fas* ligand et le *TNF- $\alpha$*  soluble <sup>[49]</sup>.

Plus récemment, *Pestka et al.* ont montré que des anticorps neutralisants dirigés contre le VHC étaient produits pendant la phase précoce de l'infection VHC et qu'ils jouaient un rôle important dans le contrôle de l'infection <sup>[48]</sup>.

### **7.3. Autres lésions tissulaires :**

Il a été montré dans le modèle des souris transgéniques que la protéine *core* pouvait induire une stéatose, qui est un cofacteur important d'augmentation de l'activité nécrotico-inflammatoire et d'accélération de la fibrose <sup>[49]</sup>.

### **7.4. Autres facteurs pathogéniques :**

Parmi les facteurs qui pourraient influencer la progression de la maladie hépatique, à sa phase chronique, on cite : l'allèle *DQB1\*0301*, le gène de l'*hémochromatose* et le système du *TNF* <sup>[49]</sup>.

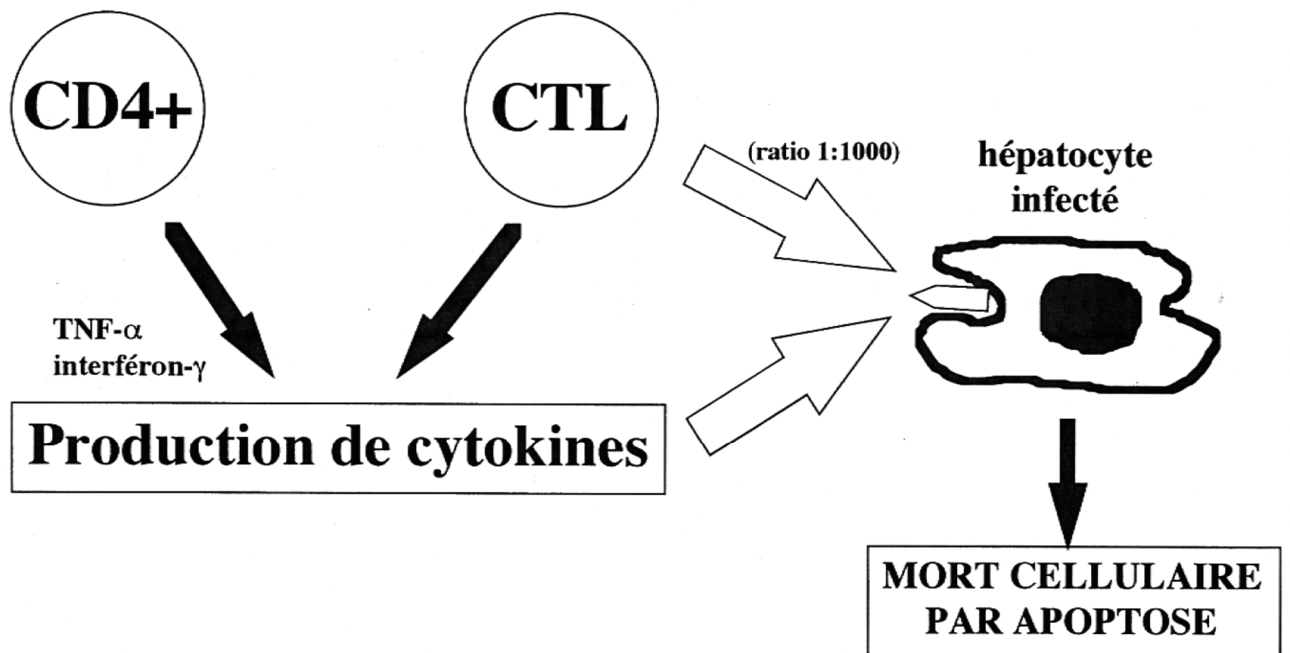


Figure 9 : Pathogénèse des lésions hépatiques au cours de l'hépatite chronique C

Le foie infecté est le siège d'une compartimentation des cellules T CD4-positives spécifiques du VHC, principalement de type Th1, et des cellules T cytotoxiques (CTL) spécifiques du VHC. L'action cytotoxique directe des CTL et la production de quantités importantes de cytokines, en particulier le TNF- $\alpha$  et l'interféron- $\gamma$ , sont à l'origine de la mort des hépatocytes par apoptose <sup>[51]</sup>.

## **8. Histoire naturelle de l'infection par le VHC :**

Les étapes successives de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC sont bien connues <sup>[52]</sup>.

- La contamination par le VHC entraîne une hépatite aiguë et la plupart des sujets infectés restent porteurs chroniques du virus.
- La persistance de l'infection virale entraîne l'apparition de lésions d'hépatite chronique et le développement d'une fibrose, aboutissant en général à une cirrhose plusieurs années après.
- Le CHC survient en général au stade de la cirrhose et est responsable de la mortalité de l'affection <sup>[53]</sup>.

### **8.1. Hépatite aiguë :**

Dans les pays occidentaux, l'hépatite C représente 15% des hépatites aiguës, cependant elle reste sous-diagnostiquée, en raison principalement des formes asymptomatiques, mais aussi de l'absence de critères diagnostiques précis <sup>[54]</sup>.

Le déroulement de l'infection aiguë peut être résumé ainsi : (Figure 10)

- L'ARN du VHC est le premier marqueur détectable dans le sérum, 1 à 2 semaines après la contamination <sup>[55]</sup>.
- Les transaminases sériques augmentent (pour devenir supérieures à dix fois la normale) au-delà de la deuxième semaine après l'infection <sup>[55]</sup>.

- Des symptômes cliniques peuvent être observés (dans 16% des cas), le signe clinique le plus identifiable est l'ictère dans près de la moitié des cas en moyenne <sup>[54]</sup>.
- Les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination <sup>[54]</sup>.

En cas de guérison virologique, les transaminases se normalisent en quelques semaines précédées par une négativation de l'ARN-VHC <sup>[55]</sup>.

Dans la forme évoluant d'emblée vers une hépatite chronique, les transaminases ainsi que la charge virale <sup>[54]</sup> restent élevées et fluctuantes.

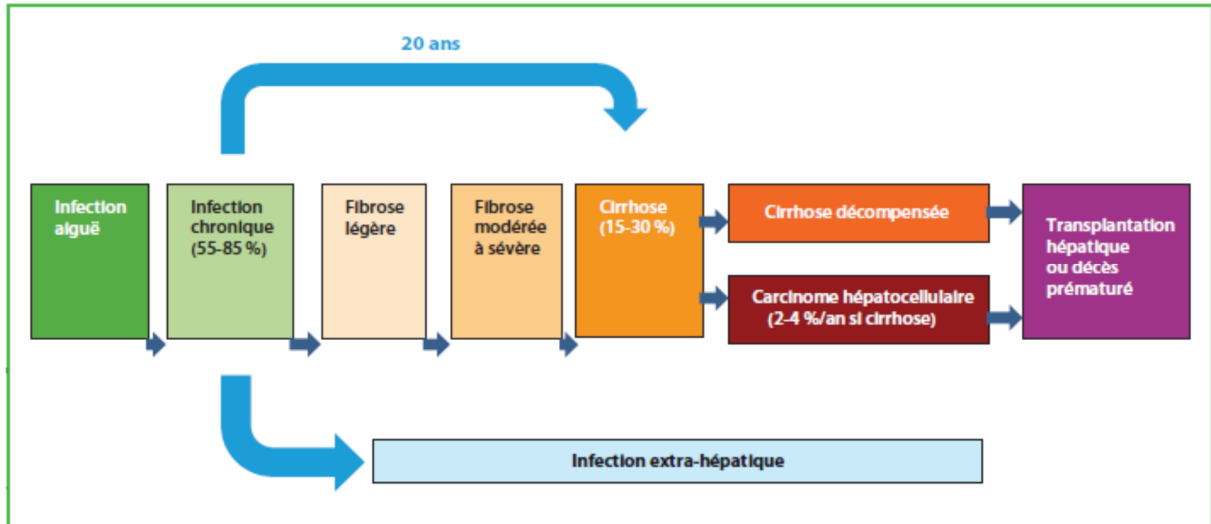
L'hépatite C aiguë est rarement responsable d'une forme fulminante <sup>[55]</sup>.

Dans la littérature, le diagnostic est retenu lors d'une séroconversion documentée (surveillance d'un accident d'exposition au sang, d'un usager de drogue par voie veineuse) <sup>[54]</sup>.

La deuxième circonstance est celle d'une contamination datée de moins de 4 à 6 mois, suivie d'une cytolysse hépatique et d'une sérologie et/ou d'une virémie C positive.

Enfin, la troisième circonstance est l'absence de contamination datée associée à une cytolysse hépatique avec une activité des transaminases supérieure à 10 ou 20 fois la limite supérieure de la normale, avec une sérologie et/ou une virémie C positive, et à l'absence d'une autre cause <sup>[54]</sup>.

Enfin, on rappelle que la biopsie hépatique n'est pas utile dans ce contexte d'hépatite virale aiguë <sup>[54]</sup>.



**Figure 10 : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C.**

### **8.2. Hépatite chronique :**

L'hépatite virale chronique C se définit par la persistance de l'ARN du VHC détectable dans le sérum entre 3 et 6 mois après l'hépatite aiguë. C'est le cas de 75% à 85% des infections <sup>[52]</sup>.

Le passage de l'hépatite aiguë à une maladie chronique dépend d'un certain nombre de facteurs, comme par exemple l'âge et le sexe masculin <sup>[52]</sup>.

**Tableau II : Facteurs de risque de passage à la chronicité <sup>[52]</sup>.**

Facteurs de risques
L'âge au moment de l'infection > 25 ans
Le sexe masculin
Pas d'ictère ni de symptôme lors de l'infection aiguë
La race afro américaine
L'infection par VIH
L'immunosuppression

L'infection chronique peut rester asymptomatique durant deux à trois décennies, ce qui rend sa découverte aléatoire avant un stade avancé <sup>[50]</sup>.

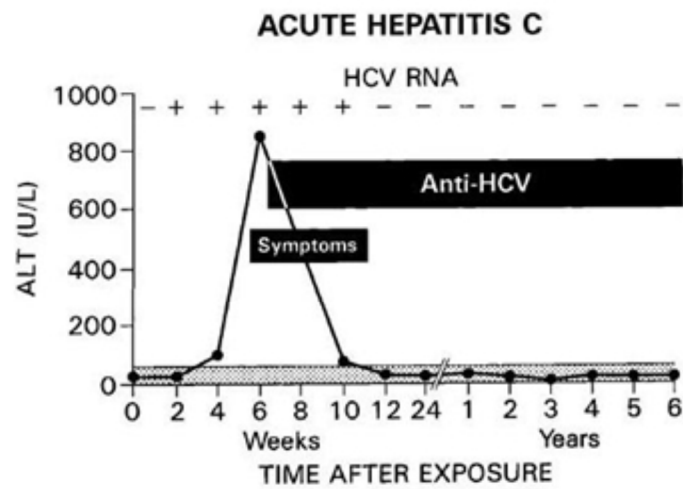
La symptomatologie n'est pas spécifique, le plus souvent, l'individu manifeste une fatigue persistante et invalidante <sup>[55]</sup>.

Les taux de transaminases sont en règle peu élevés et fluctuants <sup>[55]</sup> (Figure 10).

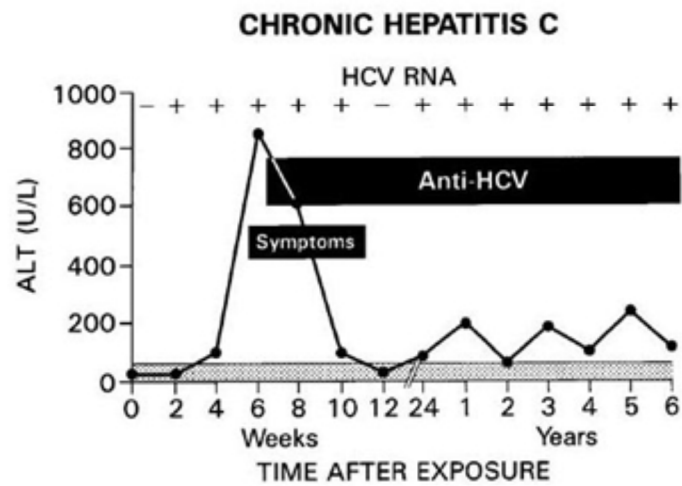
La plupart des porteurs chroniques présentent des anomalies histologiques.

L'évolution de l'hépatite chronique C diffère pour chaque malade <sup>[56]</sup>. Les résultats hétérogènes des études concernant l'évolution des malades atteints d'hépatite chronique C ont généré une controverse <sup>[51]</sup>.

A)



B)



**Figure 11 : A) Evolution des marqueurs sérologiques de l'hépatite aiguë C**  
**B) Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite chronique C <sup>[55]</sup>.**

### **8.3. La fibrose :**

La sévérité des lésions hépatiques, dues à l'infection virale C, est liée à la progression de la fibrose qui aboutit à la perturbation majeure de l'architecture hépatique qu'est la cirrhose<sup>[57]</sup>.

Cette fibrose passe par plusieurs stades de F0 à F4 qui correspondent à la cirrhose<sup>[58]</sup>.

Les auteurs divisent la progression de la fibrose en quatre phases successives avec une vitesse très lente, lente, intermédiaire et rapide<sup>[59]</sup> (Figure 12) :

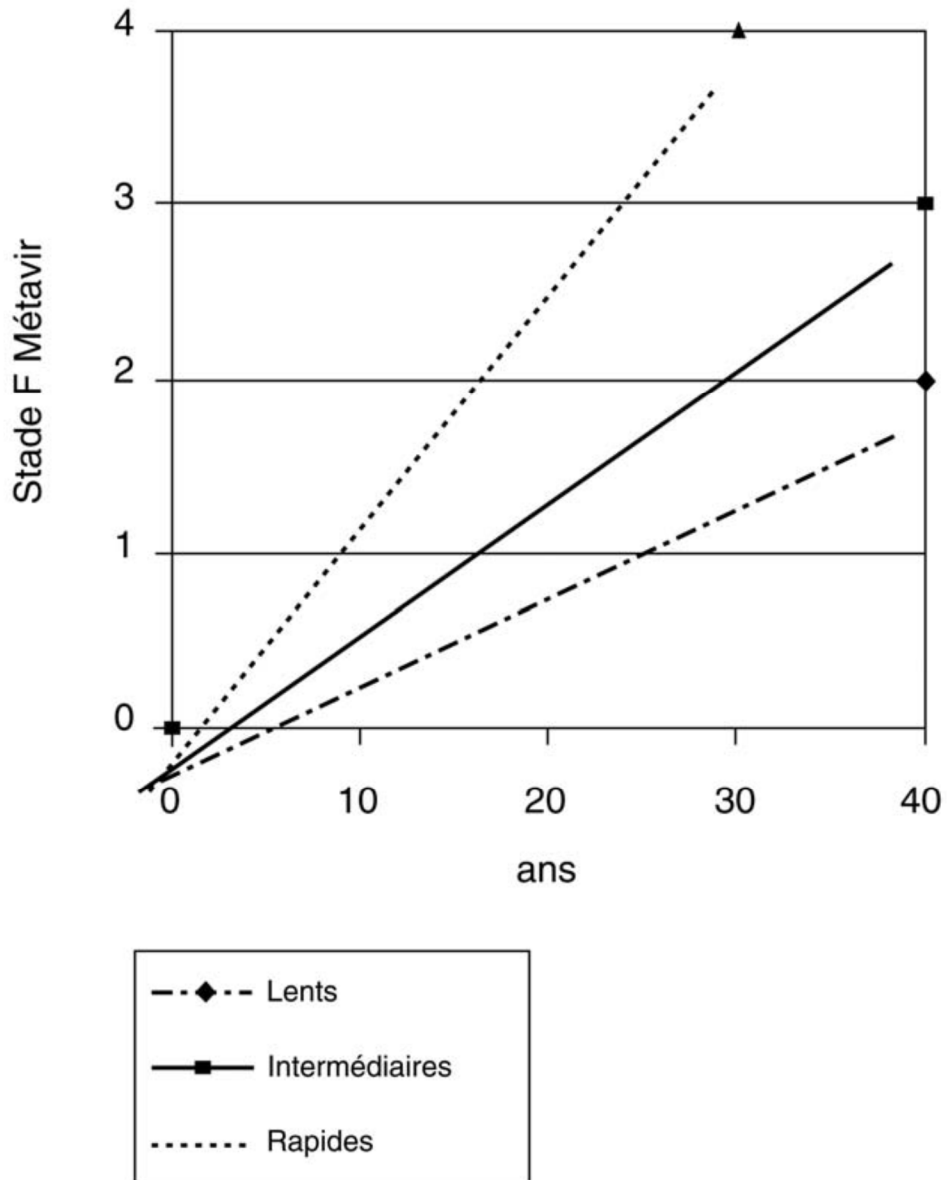


Figure 12 : Différents types de fibroseurs <sup>[59]</sup>.

#### **8.4. La cirrhose :**

C'est presque exclusivement à ce stade que surviennent les complications responsables de la morbidité et de la mortalité de la maladie : la décompensation de la cirrhose et le CHC <sup>[57]</sup>.

En France, l'hépatite chronique C est la deuxième cause de cirrhose et de CHC, après la consommation excessive d'alcool. Ces deux causes étant assez souvent associées <sup>[57]</sup>, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les malades atteints de cirrhose varie de 20 à 72% <sup>[60]</sup>.

Dans les études avec 10 à 20 ans de suivi réalisées chez des patients transfusés, une cirrhose apparaît dans 15 à 30% des cas <sup>[56]</sup>.

#### **8.5. Carcinome hépatocellulaire :**

L'incidence actuelle du CHC sur cirrhose est d'environ 3 à 5% par an <sup>[61]</sup>.

Une seule étude a étudié les facteurs de risque de CHC sur cirrhose virale C.

Dans cette étude, trois facteurs étaient, de façon indépendante, liés au risque de développement de CHC :

- la présence d'une activité nécrotico-inflammatoire selon Métavir,
- une hypertransaminasémie,
- et un âge > 60 ans <sup>[61]</sup>.

Dans une étude épidémiologique en France, utilisant les certificats de décès, il a été constaté que 2600 décès étaient imputables au VHC en 2001 dont 25% par CHC <sup>[62]</sup>.

Les mécanismes de la carcinogenèse hépatique associés à l'infection à VHC sont mal connus : l'inflammation chronique associée à l'infection virale, la fibrose hépatique qui en est la conséquence et dont le stade final est la cirrhose, jouent un rôle majeur <sup>[63]</sup>.

## **9. Manifestations cliniques :**

Au stade d'hépatite chronique, la maladie est dans la majorité des cas complètement asymptomatique. Elle est découverte devant : une élévation des transaminases souvent très modérée, lors d'un don de sang, à l'occasion d'une fatigue ou lors d'un dépistage en cas d'antécédent de transfusion avant 1990 ou encore en cas d'antécédent de toxicomanie <sup>[64]</sup>.

- La fatigue est bien souvent le symptôme le plus fréquent chez les malades atteints d'hépatite chronique C. Une étude a montré que la fatigue est nettement associée au degré de la fibrose <sup>[65]</sup>.

- Des manifestations extra-hépatiques peuvent être parfois révélatrices <sup>[64]</sup>.

- La maladie peut être découverte à un stade encore plus tardif devant une manifestation de décompensation de la cirrhose ou devant des signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'HTP <sup>[64]</sup>.

Dans un sujet de thèse portant sur 73 malades marocains atteints d'hépatite C, l'affection était découverte :

- à l'occasion d'un don de sang dans 44% des cas,
- ou suite à une asthénie dans 31% des cas, et
- à l'occasion d'une douleur abdominale dans 10% des cas.

Une étude réalisée sur les prévalences des anticorps anti-VHC dans le contexte marocain, en fonction des motifs de consultation ou d'hospitalisation, a

trouvé que les malades anti-VHC positifs étaient vus principalement pour des manifestations cliniques en rapport avec une hépatopathie chronique (hépatomégalie, splénomégalie, encéphalopathie hépatique, ictère, ascite).

- ✦ L'examen clinique montre :
  - Un foie modérément augmenté de volume et sensible à la palpation
  - Absence d'ictère, d'angiome stellaire, ou de splénomégalie <sup>[66]</sup>.
- ✦ Le malade peut se présenter au stade de **cirrhose compensée** avec un examen clinique normal, mais on s'attachera à rechercher des signes qui permettent de suspecter ce diagnostic cliniquement :
  - une hépatomégalie de consistance ferme ou dure,
  - la présence de signes d'insuffisance hépatocellulaire : angiomes stellaires, érythrose palmaire, ongles blancs
  - et/ou d'HTP : circulation collatérale abdominale, splénomégalie <sup>[64]</sup>.
- ✦ On peut aussi trouver des signes de **décompensation de la cirrhose** telle une ascite, une hémorragie digestive, une HTP ou un coma hépatique <sup>[64]</sup>.
- ✦ Un certain nombre de **manifestations extrahépatiques** peuvent compliquer l'infection virale C. Il s'agit principalement de *manifestations auto-immunes* (cryoglobulinémie mixte, glomérulonéphrite membranoproliférative, syndrome de Sjögren, hépatite auto-immune de type II, lichen plan ...) ou *générales* telles que la porphyrie cutanée tardive sporadique de type I <sup>[66]</sup>.

## **10. diagnostic virologique :**

Différents tests sont désormais disponibles pour le diagnostic d'une infection par le VHC. Certains reposent sur la recherche d'anticorps dirigés contre les antigènes du virus, d'autres permettent un diagnostic direct en

recherchant l'ARN du VHC. Les premiers témoignent d'un contact, les seconds d'une infection en cours d'évolution <sup>[67]</sup>. (Figure 13)

➤ **Tests indirects :**

Le dépistage repose sur la détection des anticorps sériques anti-VHC par des *tests immunoenzymatiques (EIA) de troisième génération* utilisant un mélange d'antigènes viraux synthétiques ou recombinants correspondant à différentes protéines structurales (*core*) ou non structurales (*NS3, NS4, NS5*) du VHC <sup>[68]</sup>.

Or, de nombreux facteurs peuvent perturber le résultat de la recherche d'anticorps anti-VHC telles qu'une augmentation des immunoglobulines sériques (myélome), certaines maladies du foie (cirrhose, CHC), certaines maladies auto-immunes (collagénoses, hépatites), d'autres infections virales (VIH, autres hépatites virales, herpes virus) ou parasitaires (paludisme, maladie de Chagas) <sup>[69]</sup>.

La **sensibilité** des tests EIA de troisième génération est estimée à plus de **98%** <sup>[68]</sup>. Les faux négatifs sont liés à un état d'immunodépression comme le cas des patients VIH positifs ou des hémodialysés qui peuvent être séronégatifs <sup>[70]</sup>.

La **spécificité** des tests EIA de troisième génération est chiffrée par les fabricants à plus de **99%** <sup>[68]</sup>, mais il est connu que le stockage pour une longue période à des températures variables pourrait engendrer des faux positifs.

Récemment, un *test Elisa de quatrième génération* a été développé par Innogenetics. La sensibilité de ce test est plus élevée utilisant des antigènes dérivés des génotypes VHC les plus prévalent : 1a, 1b, 2 et 3a <sup>[70]</sup>.

Ainsi, pour toute sérologie trouvée positive ou équivoque, un contrôle sérologique doit être réalisé sur un second prélèvement de sang à l'aide d'un réactif différent du premier. Il peut s'agir d'un test EIA ou bien d'un test immunoblot permettant une analyse qualitative de la réponse des anticorps <sup>[68]</sup>.

La découverte des *trousses CMLA-ARCHITECT* a permis d'améliorer grandement le dépistage des anticorps anti-VHC avec une diminution des résultats faiblement positifs non confirmés par une autre technique EIA (sérodiscordance) et/ou lors du suivi ultérieur <sup>[68]</sup>.

Actuellement, la vraie confirmation se fait par *détection de l'ARN viral*.

➤ **Tests directs :**

• **Antigène de capsid du VHC :**

Plusieurs études se sont intéressées à évaluer le rôle de la détection de l'antigène de capsid dans le diagnostic de l'hépatite C <sup>[70]</sup>.

La détection de l'antigène VHC permet de réduire la fenêtre sérologique précédant la séroconversion anti-VHC <sup>[76]</sup>.

Une bonne corrélation entre charge virale et antigénémie du VHC a été montrée avec des coefficients de corrélation de 0,7 et de 0,8 pour la PCR quantitative et l'ADN branché respectivement <sup>[71]</sup>.

La recherche au coup par coup de l'antigène de l'hépatite C (détermination du statut répliatif des séropositifs VHC, suivi thérapeutique ...) est tout aussi délicate compte tenu de la péremption courte des réactifs <sup>[71]</sup>.

• **Détection qualitative de l'ARN du VHC :**

Les tests de détection qualitative de l'ARN du VHC, qui ne permettent pas de mesurer la charge virale, sont toujours utilisés car ils sont en général plus sensibles que les tests quantitatifs <sup>[72]</sup>.

Chez un sujet immunodéprimé, s'il existe des arguments cliniques, biologiques ou épidémiologiques pour suspecter une infection par le VHC, la recherche qualitative de l'ARN du VHC doit être faite, quel que soit le résultat de la recherche des anti-VHC <sup>[67]</sup>.

Récemment, la mise au point de techniques PCR en « temps réel » permet une détection qualitative encore très sensible (jusqu'à 12UI/ml) et surtout une quantification simultanée <sup>[73]</sup>.

• **Charge virale :**

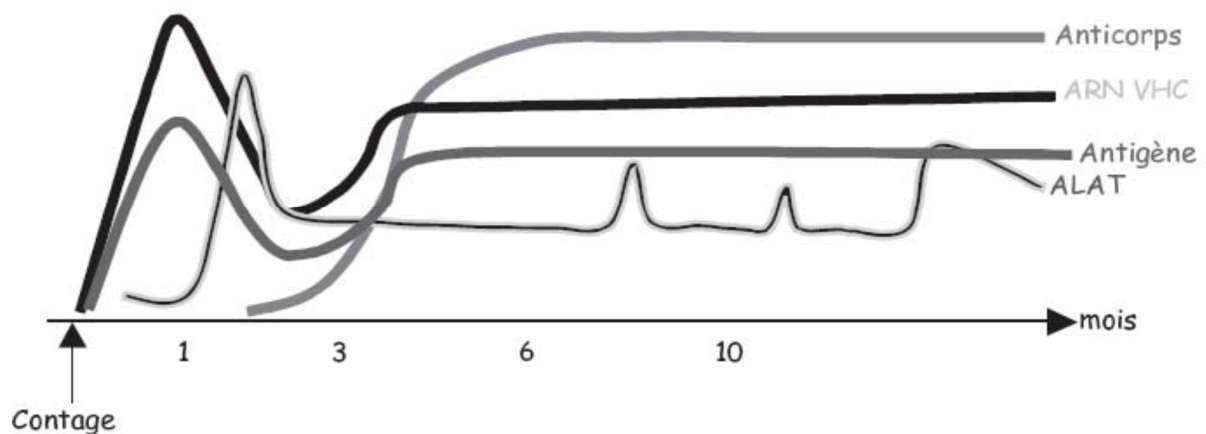
La détermination de la charge virale du VHC n'a pas d'intérêt dans le diagnostic des infections par le VHC, en revanche, elle prend toute son importance dans le bilan pré-thérapeutique et dans le suivi des patients atteints d'hépatite C chronique traités <sup>[73]</sup>.

Deux types de techniques sous forme de trousse standardisées et commercialisées, peuvent être utilisés <sup>[72]</sup>:

- les techniques d'amplification de la cible par PCR, et
- les techniques d'amplification du signal ou d'ADN branchés.

La mesure de la charge virale chez le patient source peut permettre d'évaluer le risque de transmission au sujet exposé. En effet, **plus la charge virale est élevée chez le patient source, plus le risque de transmission augmente** <sup>[73]</sup>.

La quantité de virus présent dans le sang est le résultat d'une dynamique de production virale. D'autres facteurs liés à l'hôte, comme le nombre d'hépatocytes infectés, la consommation d'alcool et l'efficacité de la réponse immune, peuvent modifier la charge virale. L'influence précise de ces différents facteurs sur la charge virale dans les compartiments (foie, cellules mononuclées périphériques, plasma) reste à préciser <sup>[74]</sup>.



**Figure 13 : Cinétiques des marqueurs de l'infection aiguë évoluant vers une hépatite chronique par le VHC <sup>[73]</sup>.**

- **Génotype :**

La détermination du génotype peut reposer sur des techniques de biologie moléculaire par séquençage direct ou par hybridation inverse utilisant des sondes spécifiques de type ou de sous-type <sup>[72]</sup>.

Les méthodes de génotypage sont indispensables pour apprécier les chances de réponse au traitement.

La réponse était significativement liée au génotype, certains d'entre-eux (génotypes 2 et 3) étant plus sensibles que d'autres (génotype 1).

Le génotypage avant traitement permet de proposer différents schémas thérapeutiques en fonction du génotype <sup>[72]</sup>

## **11. Traitement <sup>[75]</sup> :**

L'histoire thérapeutique du VHC a connu plusieurs étapes. Nous sommes passés de 6% de RVS avec l'interféron standard lors de la découverte du virus en 1989 à 50% de RVS en 2000 avec l'interféron pégylé et ribavirine voir 75% de RVS avec les anti-protéases de la 1ère génération. Avec les nouvelles molécules nous vivons une vraie révolution dans la prise en charge de l'hépatite C.

### **a. Indications du traitement de l'infection chronique virale C :** (Tableau III et IV)

En 2016, un traitement antiviral doit être proposé à tous les patients ayant une hépatite chronique C, naïfs ou en échec d'un précédent traitement, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux ayant une comorbidité extra-hépatique sévère limitant leur espérance de vie à court terme.

Cependant, l'ensemble des patients atteints d'hépatite chronique C ne peut pas accéder à un traitement antiviral dans l'immédiat, en raison de contraintes humaines, organisationnelles et budgétaires, impliquant l'établissement d'une priorisation de l'accès au traitement antiviral .

L'accès à un traitement universel est un objectif à court terme dans le but d'une disparition de l'épidémie d'hépatite C en 2025. Ceci nécessitera une ouverture progressive des indications au traitement selon un échéancier à établir avec les autorités sanitaires.

→La première étape a été de prioriser l'accès au traitement antiviral en fonction de la sévérité de la fibrose, le risque de progression vers une maladie plus évoluée et la présence de manifestations extra-hépatiques sévères liées au VHC.

Dans cette logique d'une priorisation, le traitement doit être proposé aux patients qui ont une fibrose au moins modérée (F2 ou F3 ou F4 selon le score METAVIR).

La réponse virologique soutenue (RVS) est associée à une réduction de la survenue des complications de la maladie du foie, en particulier celle du carcinome hépatocellulaire (CHC), et à une amélioration de la survie. Deux méta-analyses récentes ont ainsi confirmé que l'éradication virale réduisait d'un facteur 3 à 5 le risque de développer un CHC [76 ;77].

En résumé, l'éradication virale chez les patients atteints de fibrose hépatique sévère conduit à une stabilisation, voire à une régression de cette dernière et prévient la cirrhose chez les malades F3. Au stade de cirrhose, elle réduit le risque de complications, en particulier de CHC, et le besoin de transplantation hépatique. Cela fait du traitement de l'hépatite C un modèle de stratégie thérapeutique coût-efficace à moyen et long terme.

Le traitement est recommandé chez les patients qui ont une fibrose modérée.

Les facteurs influençant l'évolution de l'hépatite chronique C ont été largement étudiés et sont principalement liés à l'hôte.

→ **La deuxième étape** est d'élargir les indications indépendamment du stade de fibrose aux :

- Patients infectés par un génotype 3.
- Patients qui ont des facteurs de risque d'aggravation de la maladie hépatique.
- Patients avec manifestations extra-hépatiques (incluant l'asthénie invalidante)
- Patients à risque élevé de transmettre le VHC.

→ **La troisième étape est le traitement universel.**

Cette étape permettra de traiter l'ensemble des patients qui n'ont pas encore pu bénéficier du traitement antiviral mais aussi les patients nouvellement dépistés.

Le traitement n'est pas recommandé chez des patients qui ont une espérance de vie limitée à court terme, liée à des comorbidités extra-hépatiques.

**Tableau III : Recommandations d'accès au traitement**

**RECOMMANDATIONS : L'ACCES A UN TRAITEMENT UNIVERSEL EST UN OBJECTIF A COURT TERME :**

**1. Tous les patients doivent être évalués pour un traitement par les agents antiviraux directs.**

**2. Le traitement est recommandé chez les patients qui ont une fibrose modérée, sévère ou une cirrhose.**

**3. Le traitement est recommandé indépendamment du stade de fibrose chez les patients :**

- infectés par un génotype 3
- avec comorbidités (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique)
- coinfectés par le VIH ou le VHB
- en attente de transplantation ou transplantés d'organe
- avec une manifestation extra-hépatique significative liée au VHC : vascularite liée à une cryoglobulinémie, néphropathie liée au VHC, lymphome non hodgkinien B
- avec une fatigue invalidante

**4. Le traitement est recommandé indépendamment du stade de fibrose chez les patients à risque de transmettre le VHC :**

- usagers de drogues par voie parentérale et nasale
- hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes avec pratiques sexuelles à risque
- femmes ayant un désir de grossesse
- professionnels de santé
- hémodialysés
- patients détenus
- patients vivant en institution

**5. A court terme, le traitement universel doit s'intégrer dans une prise en charge globale : dépistage, prise en charge des comorbidités, prévention des recontaminations.**

**6. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients qui ont une espérance de vie limitée**

**Tableau IV : Indications du traitement de l'hépatite chronique C en 2015.**

<b>Traitement antiviral</b>	Groupe de patients
<b>Traitement indiqué</b>	Tous les patients ayant une hépatite chronique C
<b>Traitement recommandé en fonction de la fibrose hépatique</b>	Patients ayant une fibrose modérée, sévère ou une cirrhose compensée ou décompensée
<b>Traitement recommandé indépendamment du stade de la fibrose hépatique</b>	Patients avec une coïnfection VIH Patients avec une coïnfection VHB Patients infectés par un génotype 3 Patients avec comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique Patients avec une indication de transplantation d'organe Patients avec un organe transplanté Patients avec une manifestation extra-hépatique Patients avec une fatigue invalidante
<b>Traitement recommandé en raison du risque de transmission du VHC</b>	Usagers actifs de drogue par voie parentérale ou nasale Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes Femmes désirant une grossesse Patients hémodialysés Patients détenus Patients vivant en institution Professionnels de santé
<b>Traitement universel recommandé à court terme</b>	Patients non encore traités Patients nouvellement dépistés
<b>Pas d'accès au traitement</b>	Patients dont l'espérance de vie limitée à court terme

**b. Médicaments de l'hépatite C :**

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

Les médicaments de l'hépatite C sont indiqués dans les tableaux V et VI.

**Tableau V : Médicaments de l'hépatite C.**

<b>Classes thérapeutiques</b>	<b>Molécules</b>
<b>Inhibiteurs de protéase NS3/4A</b>	Simeprevir Asunaprevir Vaniprevir Sovaprevir Vedroprevir Paritaprevir/ritonavir Grazoprevir GS-9857 ABT-493
<b>Inhibiteurs de NS5A</b>	Daclatasvir Ledipasvir Samatasvir Ombitasvir Elbasvir GS-5816 ACH-3102 PPI-668 MK-8408 ABT-530
<b>Inhibiteurs de NS5B</b> <b>Nucléosidiques ou nucléotidiques</b>  <b>Non-nucléosidiques</b>	Sofosbuvir VX-135 IDX20963 ACH-3422 MK-3682 Dasabuvir Lomibuvir Setrobuvir Deleobuvir PPI-383 GS-9669 BMS-791325

**Tableau VI : Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C.**

<b>Médicaments</b>	<b>Présentation</b>	<b>Posologie</b>
<b>Ribavirine</b>	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
<b>Sofosbuvir (Sovaldi®)</b>	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
<b>Simeprevir (Olysio®)</b>	Comprimés à 150 mg	1 gélule par jour
<b>Daclatasvir (Daklinza®)</b>	Comprimés à 30, 60 ou 90 mg	1 comprimé par jour
<b>Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)</b>	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
<b>Dasabuvir (Exviera®)</b>	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
<b>Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)</b>	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
<b>Grazoprevir + Elbasvir</b>	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 10 mg	1 comprimé par jour

➤ **Le Sofosbuvir :**

Le Sofosbuvir a une élimination rénale (80%) et fécale (15%), cela veut dire que la clairance rénale est la voie principale d'élimination du Sofosbuvir GS-331007. A ce jour, aucune recommandation de dose de Sofosbuvir ne peut être émise chez les patients avec insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire  $< 30 \text{ ml/mn/1,73m}^2$ ). Les principaux effets indésirables du Sofosbuvir en association à la Ribavirine ( $> 20\%$ ) sont l'asthénie et les céphalées.

➤ **Le Simeprevir :**

Le Simeprevir est fortement lié aux protéines plasmatiques ( $> 99,9\%$ ), principalement à l'albumine. Il est métabolisé par le CYP3A hépatique et son élimination est principalement biliaire.

Aucune adaptation de dose du Simeprevir n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale.

La co-administration du Simeprevir avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée.

Les médicaments contre-indiqués avec le Simeprevir sont :

- les anti-convulsivants (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne),
- certains antibiotiques (rifmapicine, rifabutine, rifapentine),
- les anti-fongiques (itraconazole, kétoconazole, posaconazole, fluconazole, voriconazole),
- la dexaméthasone systémique, le cisapride, et de nombreux antirétroviraux.

Des ajustements de doses sont nécessaires avec certains anti-arythmiques, la warfarine, les inhibiteurs des canaux calciques, les inhibiteurs de HMG Co-A réductase et les anxiolytiques. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire avec le tacrolimus ou le sirolimus. Par contre, l'administration de Simeprevir avec la ciclosporine est déconseillée car elle induit une augmentation du taux plasmatique du Simeprevir.

➤ **Le Daclatasvir :**

Le Daclatasvir est éliminé à 90% dans les selles, et moins de 10% est éliminé dans les urines. L'exposition au Daclatasvir est diminuée chez les patients avec cirrhose (quel que soit le score de Child). Cependant, aucune adaptation de dose n'est nécessaire.

Par rapport aux sujets avec fonction rénale normale, l'AUC (*Area Under Curve*) du Daclatasvir est plus élevée de 18%, 39% et 51% chez les sujets avec clairance de la créatinine respectivement de 60, 30 et 15 ml/min.

Chez les patients hémodialysés, l'AUC de Daclatasvir est augmentée de 20%. Aucun ajustement de dose de Daclatasvir n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale.

Ainsi, la dose de Daclatasvir doit être adaptée lors d'une co-administration avec les anti-convulsivants (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital), certains antibiotiques (rifampicine, rifabutine, rifapentine), ou la dexaméthasone systémique.

La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg/j en présence de clarithromycine, telithromycine, érythromycine, kétoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole.

➤ **Le Ledipasvir :**

L'élimination du Ledipasvir est principalement biliaire sous forme inchangée de Ledipasvir.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale minime ou modérée.

Les principaux effets indésirables de l'association Sofosbuvir + Ledipasvir sont l'asthénie et les céphalées.

Les interactions médicamenteuses décrites avec le Sofosbuvir sont aussi décrites avec l'association Sofosbuvir + Ledipasvir.

Il faut être prudent avec les substrats de P-gp comme la digoxine et le dabigatran mais aussi d'autres médicaments transportés par ces protéines (amlodipine, buprenorphine, carvedilol, ciclosporine).

La co-administration d'amiodarone est contre-indiquée du fait du risque de bradycardie. L'utilisation de rosuvastatine n'est pas recommandée et des interactions avec d'autres statines ne sont pas exclues.

La solubilité du Ledipasvir diminue lorsque le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH intra-gastrique pourraient donc diminuer les concentrations de Ledipasvir. Ainsi les anti-H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons doivent donc être pris soit en même temps que le Ledipasvir soit 12 heures plus tard.

➤ **Le Paritaprevir :**

Le Paritaprevir est principalement métabolisé par le CYP3A4 et est associé à une faible dose de Ritonavir (booster). Il est excrété principalement dans les selles.

➤ **L'Ombitasvir** est aussi éliminé dans les selles.

➤ **Le Dasabuvir :**

Le Dasabuvir est métabolisé dans le foie et son principal métabolite est éliminé par voie biliaire et fécale.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec cirrhose Child A ou Child B ( annexe ). Par contre, cette combinaison est contre-indiquée chez les patients avec cirrhose Child C. Chez les patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'AUC du Paritaprevir est augmentée de 45%, celle du Ritonavir de 114% et celle du Dasabuvir de 50%. Aucune adaptation de dose n'est cependant nécessaire dans ces cas-là.

De nombreux médicaments sont contre-indiqués : alfuzosine, amiodarone, astemizole, terfenadine, cisapride, dérivés des ergots, lovastatine, simvastatine, atorvastatine, midazolam, triazolam, quetiapine, quinidine, salmeterol, sildenafil, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, rifampicine, enzalutamide, anti-fongiques, et macrolides.

En plus de ces contre-indications, de nombreux autres médicaments doivent être utilisés avec prudence notamment les antirétroviraux (voir chapitre sur la coïnfection VHC-VIH).

➤ **Le Grazoprevir :**

Le Grazoprevir (100 mg) est associé à **l'Elbasvir** (50 mg) sous forme d'un comprimé par jour. Le Grazoprevir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de OATP1B1, et un inhibiteur de CYP2C8, 3A4 et UGT1A1. L'Elbasvir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de l'OATP.

Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patients avec

cirrhose Child B ou C.

### **c. Traitement selon le génotype du VHC**

Le principal obstacle des traitements comprenant de l'interféron est le risque d'effets indésirables à une ère où il est possible de traiter par d'autres molécules significativement mieux tolérées et significativement plus efficaces. Les objectifs d'amélioration de l'efficacité thérapeutique d'une part, et d'une réduction des effets indésirables d'autre part, expliquent l'abandon de l'utilisation de l'interféron en 1<sup>ère</sup> ligne dans les combinaisons anti-virales C.

- ✦ **Un traitement contenant de l'interféron pégylé n'est plus recommandé chez les patients de génotype 1, 2, 4, 5 et 6**
- ✦ **Chez les patients de génotype 3, dans certaines situations particulières, l'interféron pégylé peut être recommandé**

#### **1. Recommandation du traitement des patients de génotype 1 :**

- ✦ **Patients naïfs de génotype 1 :**
- ✦ **Chez les patients naïfs de génotype 1 non-cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**
  - *Sofosbuvir + Simeprevir* pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b
  - *Sofosbuvir + Daclatasvir* pendant 12 semaines
  - *Sofosbuvir + Ledipasvir* pendant 12 semaines
  - *Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine* pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a
  - *Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir* pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b
- ✦ **Chez les patients naïfs de génotype 1 non-cirrhotiques, les options**

**thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :**

- *Grazoprevir + Elbasvir* pendant 12 semaines
  - *Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + Ribavirine* pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a
  - *Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir* pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b
  - *Sofosbuvir + GS-5816* pendant 12 semaines
- ✦ **Chez les patients naïfs de génotype 1 avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**
- *Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine* pendant 12 semaines
  - *Sofosbuvir + Daclatasvir* pendant 24 semaines
  - *Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine* pendant 12 semaines
  - *Sofosbuvir + Ledipasvir* pendant 24 semaines
  - *Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine* pendant 12 semaines
- ✦ **Chez les patients naïfs de génotype 1 avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :**
- *Grazoprevir + Elbasvir + Ribavirine* pendant 12 semaines
  - *Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + Ribavirine* pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a
  - *Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir* pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b
  - *Sofosbuvir + GS-5816* pendant 12 semaines

- ✦ **Patients en échec d'un traitement par interféron pégylé et ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1ère génération (Telaprevir ou Boceprevir) de génotype 1 :**
- ✦ **Chez les patients prétraités de génotype 1 non-cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**
  - *Sofosbuvir + Simeprevir* pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + Ribavirine
  - *Sofosbuvir + Daclatasvir* pendant 12 semaines
  - *Sofosbuvir + Ledipasvir* pendant 12 semaines
  - *Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine* pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1a en échec d'un traitement par interféron pégylé + Ribavirine
  - *Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir* pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + Ribavirine.
- ✦ **Chez les patients prétraités de génotype 1 non-cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :**
  - *Grazoprevir + Elbasvir* pendant 12 semaines
  - *Asunaprevir + Daclatasvir + Beclabuvir* pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + Ribavirine
  - *Sofosbuvir + GS-5816* pendant 12 semaines
- ✦ **Chez les patients prétraités de génotype 1 avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**
  - *Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine* pendant 12 semaines

- *Sofosbuvir + Daclatasvir* pendant 24 semaines
- *Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine* pendant 12 semaines
- *Sofosbuvir + Ledipasvir* pendant 24 semaines
- *Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine* pendant 24 semaines chez les patients de génotype 1a en échec d'un traitement par interféron pégylé + Ribavirine
- *Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine* pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + Ribavirine
- ✦ **Chez les malades prétraités de génotype 1 avec cirrhose compensée, l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :**
  - *Grazoprevir + Elbasvir + Ribavirine* pendant 16 semaines

## **2. Recommandations du traitement des patients de génotype 2 :**

- ✦ **Chez les patients naïfs de génotype 2 :** le traitement par *Sofosbuvir + Ribavirine* pendant 12 semaines est recommandé.
- ✦ **Chez les patients de génotype 2 en échec d'un traitement par interféron pégylé + Ribavirine, non cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**
  - *Sofosbuvir + Ribavirine* pendant 12 semaines
  - *Sofosbuvir + Daclatasvir* pendant 12 semaines
- ✦ **Chez les patients de génotype 2 en échec d'un traitement par interféron pégylé + Ribavirine avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**
  - *Sofosbuvir + Ribavirine* pendant 24 semaines
  - *Sofosbuvir + Daclatasvir* pendant 12 semaines

### **3. Recommandations du traitement des patients de génotype 3 :**

✦ **Chez les patients de génotype 3 non cirrhotiques, l'option thérapeutique suivante est recommandée :**

- *Sofosbuvir + Daclatasvir* pendant 12 semaines

✦ **Chez les patients de génotype 3 avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**

- *Sofosbuvir + interféron pégylé + Ribavirine* pendant 12 semaines
- *Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine* pendant 24 semaines

✦ **Chez les patients de génotype 3 non cirrhotiques, l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :**

- *Sofosbuvir + GS-5816* pendant 12 semaines

✦ **Chez les patients de génotype 3 avec cirrhose compensée, l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :**

- *Sofosbuvir + GS-5816 + Ribavirine* pendant 12 semaines

❖ **Chez les patients de génotype 3, le traitement par Sofosbuvir +**

**Ledipasvir n'est pas recommandée**

### **4. Recommandation du traitement des patients de génotype 4 :**

✦ **Chez les patients de génotype 4 non cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**

- *Sofosbuvir + Simeprevir* pendant 12 semaines
- *Sofosbuvir + Daclatasvir* pendant 12 semaines
- *Sofosbuvir + Ledipasvir* pendant 12 semaines
- *Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Ribavirine* pendant 12 semaines

✦ **Chez les patients de génotype 4 avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**

- *Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirine* pendant 12 semaines
- *Sofosbuvir + Simeprevir* pendant 24 semaines
- *Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine* pendant 12 semaines
- *Sofosbuvir + Daclatasvir* pendant 24 semaines
- *Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine* pendant 12 semaines

✦ **Chez les patients naïfs de génotype 4 non cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :**

- *Grazoprevir + Elbasvir* pendant 12 semaines
- *Sofosbuvir + GS-5816* pendant 12 semaines

**5. Recommandations du traitement des patients de génotype 5 ou 6 :**

✦ **Chez les patients de génotype 5 ou 6 non cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**

- *Sofosbuvir + Daclatasvir* pendant 12 semaines
- *Sofosbuvir + Ledipasvir* pendant 12 semaines

✦ **Chez les patients de génotype 5 ou 6 avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**

- *Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine* pendant 12 semaines
- *Sofosbuvir + Daclatasvir* pendant 24 semaines
- *Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine* pendant 12 semaines
- *Sofosbuvir + Ledipasvir* pendant 24 semaines

**d. Suivi du traitement :**

✓ **Suivi pendant le traitement :**

- Une consultation médicale ou d'éducation thérapeutique est nécessaire toutes les 4 semaines pendant le traitement pour s'assurer de l'observance thérapeutique, pour prendre en charge les possibles effets indésirables et pour gérer les interactions médicamenteuses potentielles.
- Sous traitement, l'évaluation de la charge virale C et des transaminases doit être réalisée au minimum à 4 semaines et à la fin du traitement.
- En cas d'utilisation de la Ribavirine, une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire.

✓ **Règles d'arrêt du traitement :**

- Le traitement antiviral doit être arrêté en cas d'élévation des transaminases à plus de 10 fois la normale.
- La persistance d'une charge virale détectable au cours du traitement n'est pas un critère d'arrêt du traitement, sauf en cas de rebond virologique documenté (augmentation de la charge virale de 1 log).

✓ **Suivi après arrêt du traitement :**

- Une mesure de la charge virale C doit être réalisée 12 et 48 semaines après l'arrêt du traitement.
- Le dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale semestrielle doit être poursuivi chez les patients avec fibrose sévère ou cirrhose quelle que soit la réponse au traitement.

- Le suivi de l'hypertension portale dépend de la situation pré-thérapeutique et doit être adapté au cas par cas.
- En cas de réponse virologique soutenue, une surveillance de la charge virale C est recommandée chez les patients qui restent exposés à l'infection virale.
- En cas de réponse virologique soutenue, la surveillance virologique systématique n'est pas nécessaire en routine chez les patients recevant des traitements immunosuppresseurs.

## **12. Prévention :**

Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. Le principal défi est le développement de vaccins, qui se heurte à plusieurs problèmes scientifiques et pratiques majeurs :

- la grande variabilité des protéines virales ;
- l'absence, en dehors du chimpanzé, de modèle animal d'infection par le VHC ;
- l'absence de système de réplication efficace in vitro.

Le développement de modèles animaux et de culture in vitro représente actuellement un enjeu majeur.

Il a été observé chez le chimpanzé que des protéines d'enveloppe recombinantes peuvent entraîner une réponse anticorps et une réponse des cellules T CD4+, mais les candidats pour les vaccins protecteurs semblent être encore lointains et la mise au point de vaccins thérapeutiques paraît à court terme plus réaliste.

En attendant, les recommandations de prévention découlent des règles élémentaires d'hygiène et de la connaissance des facteurs de risque.

Le risque par transfusion a quasiment disparu depuis la détection systématique des donneurs de sang.

Pour les règles élémentaires d'hygiène, la plus importante en terme de fréquence est probablement le non partage de matériel utilisé pour l'injection de drogues (seringue, cupule, coton, paille).

La décontamination selon les recommandations officielles du matériel réutilisable est fondamentale non seulement pour le personnel médical (chirurgie, endoscopie, anesthésie), mais aussi pour les dentistes, les acupuncteurs.

D'une façon générale, toute procédure susceptible de mettre en contact du sang d'un patient contaminé avec du sang d'un patient exposé est à risque.



*La fibrose hépatique*

## **1. Définition :**

La fibrose hépatique est définie par l'accumulation excessive de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique.

C'est la principale complication de toutes les maladies chroniques du foie dont l'expression ultime est la cirrhose, source de morbidité et de mortalité importantes.

Des progrès considérables dans la compréhension des mécanismes de la fibrogenèse hépatique ont été faits au cours des 15 dernières années. Ces progrès sont dus à une meilleure connaissance des molécules composant la fibrose, des cellules synthétisant ces molécules et des médiateurs impliqués.

Il est apparu ainsi que la fibrose hépatique n'était pas une substance inerte, figée, mais un tissu complexe, composé de plus de 30 molécules, en perpétuel remodelage, interagissant de façon dynamique avec les cellules environnantes et avec les médiateurs de la fibrogenèse <sup>[78]</sup>.

## **2. physiopathologie :**

### **2.1. Origine des cellules fibrogéniques :**

Les cellules à l'origine de la fibrose hépatique sont constituées d'une population myofibroblastique hétérogène, d'origine intra et extra-hépatique. La contribution de ces différentes populations à la fibrose semble varier au cours du temps et selon les étiologies. Cette notion ouvre de nouvelles voies, notamment en termes de thérapie cellulaire.

✓ **Cellules étoilées du foie :**

Les cellules étoilées du foie (CEF) jouent un rôle prépondérant et restent aujourd'hui les cellules fibrogéniques les mieux caractérisées <sup>[79]</sup>.

Dans le foie normal, elles sont localisées dans l'espace sous-endothélial, ont un phénotype quiescent et sont principalement impliquées dans le stockage des rétinoïdes.

En réponse à une atteinte hépatique aiguë ou prolongée, les CEF subissent un processus d'activation caractérisé par l'acquisition d'un phénotype fibrogénique myofibroblastique, associant d'importants remaniements morphologiques et fonctionnels (Figure 14).

✓ **Autres cellules fibrogéniques d'origine intra-hépatique :**

Les fibroblastes portaux sont également des cellules fibrogéniques, notamment au cours de la fibrose d'origine biliaire ou ischémique <sup>[80]</sup>. L'acquisition du phénotype myofibroblastique fait intervenir le TGF et des signaux mécaniques transmis par les intégrines, liés aux modifications de la tension de la matrice extracellulaire <sup>[81]</sup>.

Des travaux récents suggèrent également que ces cellules pourraient avoir une origine épithéliale et qu'un mécanisme de transition épithéliomésenchymateuse peut contribuer à la fibrogenèse. Ce phénomène, bien établi dans la fibrose pulmonaire et rénale, est encore peu étudié dans le foie.

Une transition épithéliomésenchymateuse d'origine hépatocytaire a été démontrée chez la souris exposée au tétrachlorure de carbone. De façon intéressante, le blocage de la transition épithéliomésenchymateuse par administration de BMP7, un inhibiteur des effets du TGF, est associé à une réduction de la fibrose.

Une transition épithéliomésenchymateuse à partir de cholangiocytes a également été observée dans un modèle de fibrose d'origine biliaire et ces données viennent d'être confortées par une étude anatomopathologique de pièces d'hépatectomie provenant d'hépatopathies associées à une prolifération ductulaire. La réalité de ce mécanisme doit néanmoins être confirmée par des études de lignage cellulaire *in vivo*.

**✓ Cellules fibrogéniques d'origine extra-hépatique :**

Des études expérimentales et chez l'homme ont clairement montré que des cellules souches médullaires mésenchymateuses contribuent significativement à la population de myofibroblastes hépatiques associés aux travées de fibrose.

Ces travaux ont également montré que ces myofibroblastes d'origine médullaire jouent un rôle fonctionnel important dans la progression de la fibrose.

La proportion de cellules d'origine médullaire pourrait augmenter au cours du temps.

**2.2. Propriétés des cellules fibrogéniques :**

Les CEF myofibroblastiques et les myofibroblastes hépatiques d'autre origine ont globalement des propriétés similaires qui concourent au développement de la fibrose.

Sous l'effet de cytokines mitogéniques (notamment le platelet-derived growth factor [PDGF] et le VEGF) et de chémokines (PDGF, CXCR3), ces cellules prolifèrent, migrent et s'accumulent dans les zones lésées. Elles produisent des chémokines et des cytokines qui amplifient le recrutement de macrophages ou de polynucléaires.

En réponse aux produits de la peroxydation lipidique et aux cytokines fibrogéniques, telles que le TGF ou le CTGF, elles sécrètent un large répertoire de molécules matricielles enrichi en collagène fibrillaire qui constitue le composant des septa fibreux.

Les cellules fibrogéniques contribuent également à la dérégulation des mécanismes de remodelage matriciel associés au processus de fibrogenèse<sup>[82]</sup>.

À un stade précoce, elles produisent la gélatinase A et la stromélysine qui dégradent la matrice sous-endothéliale normale riche en collagène IV, favorisant ainsi son remplacement par une matrice enrichie en collagène fibrillaire. De plus, elles sécrètent des inhibiteurs de métalloprotéinases, les TIMP-1 et TIMP-2, qui favorisent leur survie et inactivent les collagénases impliquées dans le turnover des collagènes fibrillaires.

L'accumulation de la fibrose résulte donc d'un processus synergique associant la production excessive d'une matrice extracellulaire riche en collagène fibrillaire et l'inhibition de sa dégradation.

Enfin, les CEF activées sont des cellules contractiles qui contribuent au développement de l'hypertension portale en augmentant la résistance intra-hépatique.

Les fonctions fibrogéniques des myofibroblastes hépatiques sont orchestrées par de nombreuses cytokines, chémokines et facteurs de croissance, agissant par voie paracrine ou autocrine. Au sein de cet ensemble, le TGF joue un rôle déterminant.

Produit par les myofibroblastes hépatiques, les cellules de Kupffer et les cellules inflammatoires, le TGF favorise en effet l'ensemble des étapes clés de la fibrogenèse, en stimulant : l'activation myofibroblastique des CEF et des fibroblastes portaux, la transition épithéliomésenchymateuse et la production de collagène fibrillaire et d'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases (TIMP)<sup>[83]</sup>.

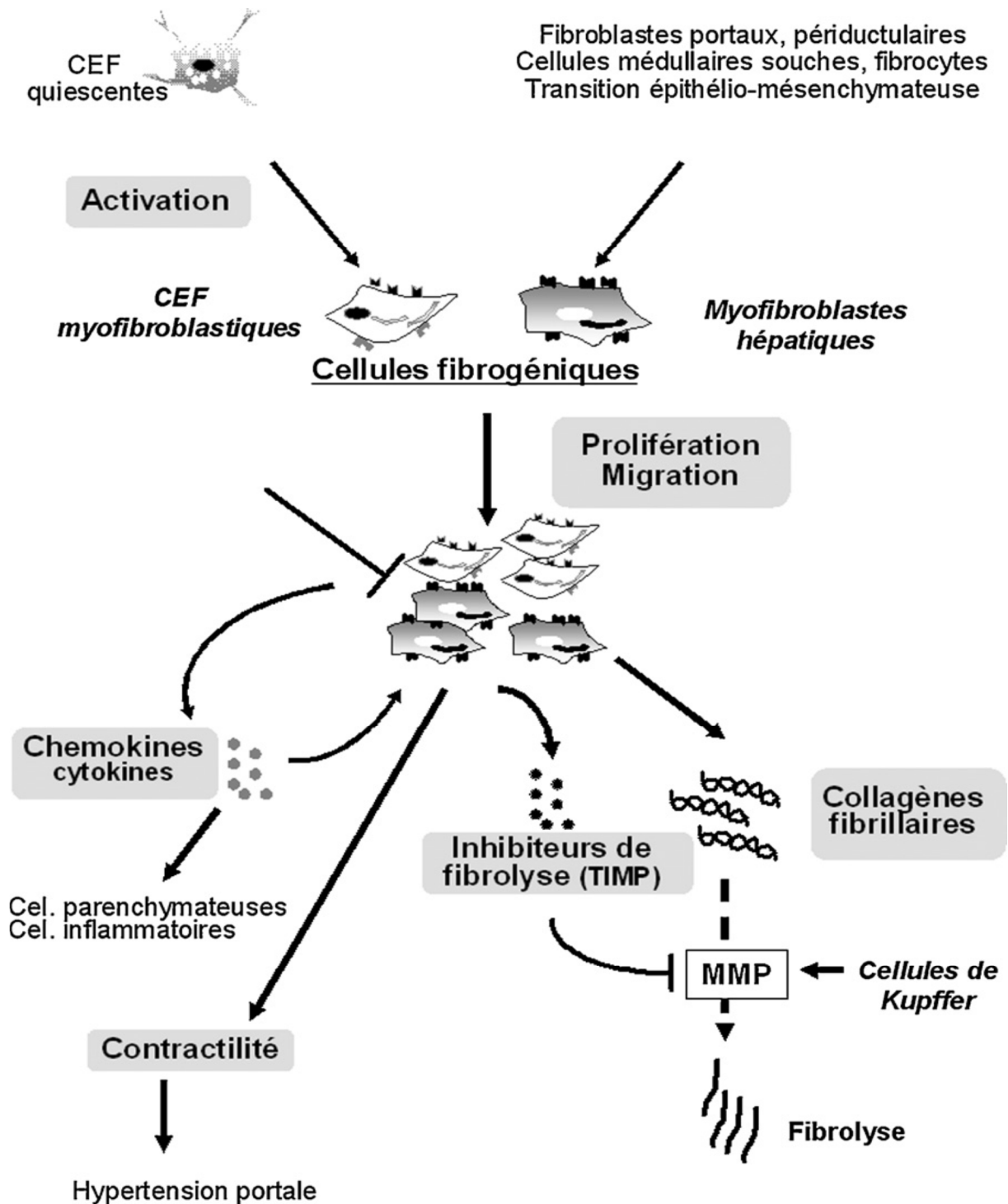


Figure 14 : Origine et principales propriétés des cellules fibrogéniques. CEF : cellules étoilées du foie ; MMP : métalloprotéinases matricielles ; TIMP : inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases.

### **2.3. Les mécanismes initiateurs :**

Le développement d'une fibrose hépatique requiert deux conditions, d'une part, une atteinte parenchymateuse, dont la nature varie selon la cause de la maladie et, d'autre part, une évolution prolongée, le foie étant relativement protégé de ce processus de réparation cicatricielle par ses remarquables capacités régénératrices. Plusieurs types de stimuli initiateurs ont été répertoriés.

#### **✓ Inflammation et réponse immunitaire**

Les réponses inflammatoires et immunitaires adaptatives jouent un rôle prépondérant dans l'activation des cellules fibrogéniques. Ce mécanisme fait notamment intervenir les cellules de Kupffer, les macrophages, les plaquettes et les lymphocytes infiltrant le foie, via la production d'espèces réactives de l'oxygène (infra) ou de cytokines pro-inflammatoires telles que le TGF.

Très récemment, il a également été montré que les CEF interviennent dans la réponse innée. En effet, ces cellules expriment le récepteur toll like receptor 4 (TLR4), récepteur dont l'activation par l'endotoxine bactérienne et des ligands endogènes induit une réponse pro-inflammatoire et profibrogénique <sup>[84]</sup>.

#### **✓ Apoptose des cellules parenchymateuses**

La phagocytose des hépatocytes apoptotiques par les cellules de Kupffer constitue un stimulus pro-inflammatoire concourant à l'activation des CEF. De façon surprenante, des données récentes indiquent que les corps apoptotiques sont également captés par les CEF et stimulent ainsi directement leur activation phénotypique <sup>[85]</sup>.

Ces données sont à l'origine d'approches thérapeutiques visant à réduire l'apoptose hépatocytaire <sup>[86]</sup>.

✓ **Stress oxydant**

Le stress oxydant est un stimulus capital de l'activation des cellules fibrogéniques.

La peroxydation lipidique des membranes des hépatocytes altérés, les cellules de Kupffer activées et les cellules inflammatoires recrutées sont une source importante d'espèces réactives de l'oxygène dont la production est amplifiée par certains substrats tels que l'alcool, le fer ou les lipides des hépatocytes stéatosiques.

La NADPH oxydase, présente dans les cellules de Kupffer mais également les CEF, joue un rôle majeur dans le stress oxydant. Il a notamment été montré que la NADPH des CEF joue un rôle de médiateur dans l'activation myofibroblastique induite par l'angiotensine II, le PDGF ou la phagocytose d'hépatocytes apoptotiques.

**2.4. Régression/réversibilité de la fibrose :**

Le dogme de l'irréversibilité de la fibrose et de la cirrhose a simultanément été remis en cause par des études expérimentales, principalement conduites par le groupe de J. Iredale, et par les résultats des grands essais multicentriques au cours de l'hépatite chronique C ou B <sup>[87]</sup>.

Il a ainsi été montré que l'éradication de la cause de l'hépatopathie ou son inactivation prolongée peut s'accompagner d'une diminution partielle, mais significative, de la fibrose, y compris à un stade avancé, et ce, indépendamment de l'étiologie.

Les études les plus récentes indiquent également que, comme on pouvait l'espérer, la régression de la cirrhose est associée à une réduction très significative du risque de survenue de complications.

Les mécanismes sous-tendant la régression de la fibrose sont aujourd'hui assez bien caractérisés. Schématiquement, la suppression de l'agression hépatique s'accompagne d'une augmentation de l'activité collagénolytique liée aux métalloprotéinases d'origine macrophagique, qui détermine à son tour une fibrolyse, elle-même à l'origine d'une apoptose des myofibroblastes et d'un effondrement de la concentration intra-hépatique des TIMP (Figure 15). Néanmoins, les travaux expérimentaux ont également établi qu'il existe un point de non-retour, notamment au stade cirrhose micronodulaire, avec cependant la possibilité de régressions incomplètes vers une cirrhose macronodulaire.

La densité des liaisons covalentes entre fibres de collagène, croissante avec le temps, explique sans doute cette résistance des septa fibreux à la fibrolyse.

## **2.5. Système immunitaire et fibrogenèse :**

Le rôle du système immunitaire commence à être mieux connu et pourrait ouvrir des perspectives thérapeutiques intéressantes.

### **• Réponse Th1/Th2 et fibrogenèse**

De façon générale, les réponses inflammatoires de type Th1 (interféron-gamma, interleukine-12) sont associées à une fibrogenèse réduite. À l'inverse, un profil cytokinique de type Th2 (interleukine-13, interleukine-4) favorise la progression de la fibrose, probablement en partie en augmentant la production de TGF actif<sup>[88]</sup>.

• **Interactions entre myofibroblastes hépatiques et lymphocytes NK**

De nombreux arguments indiquent que les lymphocytes pit cells (NK) provoquent l'apoptose des myofibroblastes hépatiques, réduisant ainsi la progression de la fibrose.

Un travail récent suggère qu'une sous-population de myofibroblastes hépatiques, exprimant des marqueurs de sénescence cellulaire, est particulièrement sensible aux effets apoptotiques cellules NK [89]. Ces observations soulèvent de nombreuses questions, en particulier celle du rôle éventuel d'un défaut de l'apoptose NK-dépendante des cellules fibrogéniques au cours des hépatites chroniques B ou C ou en cas de consommation excessive d'alcool.

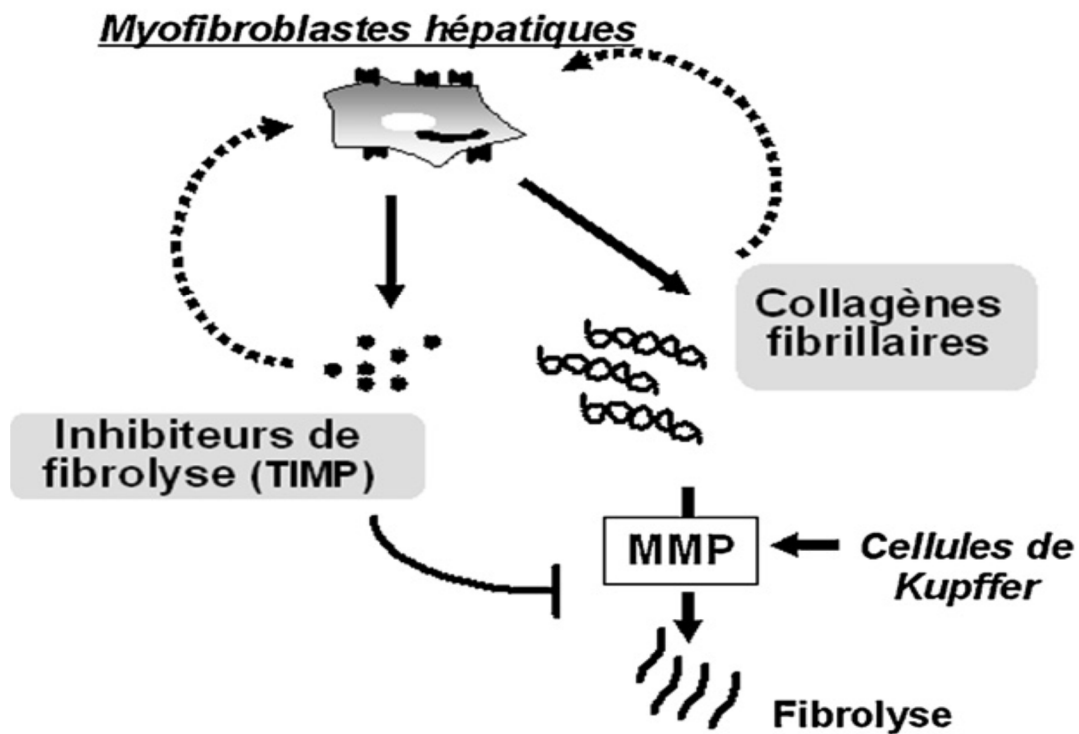
Un tel mécanisme pourrait également rendre compte en partie de l'accélération de la fibrogenèse observée sous traitement immunosuppresseur.

• **Rôle des myofibroblastes hépatiques dans la réponse immune**

Les données récentes attribuent également un rôle crucial aux myofibroblastes dans la régulation de l'immunité innée. En effet, le récepteur TLR4, présent sur ces cellules, est activé lors de la fibrogenèse, notamment par l'endotoxine d'origine intestinale.

La liaison de l'endotoxine à ce récepteur a au moins deux effets délétères sur la fibrogenèse, d'une part, en favorisant l'activation des cellules de Kupffer par un mécanisme paracrine et, d'autre part, en activant la voie de signalisation du TGF.

(A) Hépatopathie chronique évolutive



(B) Hépatopathie inactive

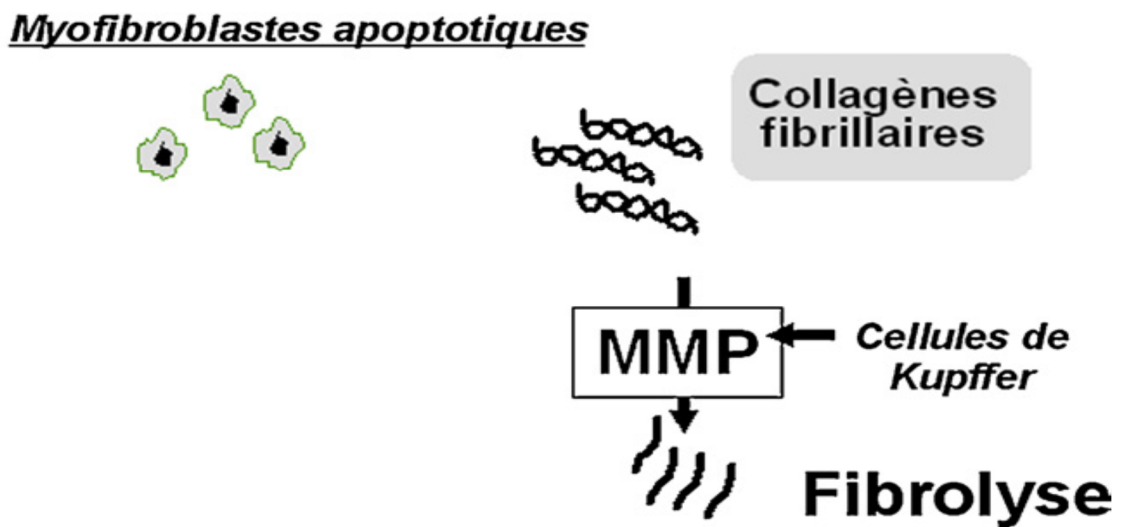


Figure 15: Mécanismes de régression de la fibrose.

MMP : métalloprotéinases matricielles ; TIMP : inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases.

### **3. Evaluation de la fibrose hépatique :**

L'examen anatomopathologique hépatique reste actuellement l'examen de référence pour apprécier le degré et la distribution de cette fibrose. Il permet une orientation étiologique en fonction du caractère portal et périportal, centrolobulaire, péricanalaire ou périsinusoïdal de cette fibrose.

L'importance de la fibrose est décrite en routine de façon qualitative ou au mieux par des scores semi-quantitatifs qui sont variables et difficilement reproductibles hormis peut-être l'item fibrose du score Métavir dans l'hépatite chronique virale C ou le score proposé par *Chevallier et al.* , plus élaboré, mais qui est en pratique pas ou peu utilisé en raison de sa complexité<sup>[90]</sup>.

Cependant, la ponction–biopsie hépatique (PBH) reste un geste invasif qui comporte des risques (morbidité de 0,3 %, mortalité de 0,03 %) et qui ne peut donc être renouvelé facilement<sup>[91]</sup>.

Par ailleurs, sa fiabilité peut être prise en défaut notamment pour le diagnostic de cirrhose dans environ 20 % des cas, ce taux de faux négatifs étant lié accessoirement à l'observateur et principalement à l'échantillonnage puisque le fragment ne représente qu'environ 1/100000 de la masse du foie.

Toutes ces limites justifient en pratique clinique la recherche de marqueurs sanguins de fibrose hépatique dont le dosage soit simple, reproductible, peu coûteux et fiable.

### **3.1. Ponction biopsie hépatique:**

#### **✓ Intérêt :**

La PBH permet d'apprécier le degré et la distribution des principales lésions hépatiques : activité nécrotico-inflammatoire, fibrose, stéatose, infiltrat lymphocytaire, lésions biliaires ou vasculaires <sup>[92]</sup>.

Elle est également utile lorsqu'il existe plusieurs causes d'atteintes hépatiques (alcool, surpoids, médicaments hépatotoxiques, surcharge en fer) et dans la décision thérapeutique <sup>[93]</sup>.

Quand le diagnostic de cirrhose est évident d'après les données de l'examen clinique, des examens biologiques et morphologiques, la biopsie n'est pas indispensable <sup>[82]</sup>.

#### **✓ Type de biopsie :**

La biopsie peut être réalisée en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation de 24 heures, elle est faite sous anesthésie locale, soit par voie transpariétale (avec ou sans repérage échographique préalable), soit par voie transjugulaire en cas de troubles de la coagulation ou d'ascite <sup>[94]</sup>.

Dans les cas difficiles, une biopsie par voie laparoscopique peut être discutée.

#### **✓ Contre-Indications de la ponction transpariétale<sup>[95]</sup> :**

- Les troubles de la coagulation.
- Un obstacle biliaire extra- hépatique.
- L'angiocholite et les anastomoses biliodigestives.
- L'ascite.
- Les kystes parasitaires.
- Le foie cardiaque.

- L'amylose.
- L'impossibilité de disposer d'une transfusion sang.

→ **Limites** <sup>[81]</sup>:

Parmi les limites de la PBH, on peut citer :

- La fiabilité par rapport à la laparoscopie pour le diagnostic de cirrhose qui peut être prise en défaut dans 20 à 32% des cas.

- Une différence du score de fibrose d'au moins 1 stade (dans le score Métavir) entre des biopsies du foie droit et du foie gauche trouvée chez 33% des patients.

- La taille du prélèvement hépatique par PBH dépassant rarement 15 mm, alors que l'étude de pièces chirurgicales de résection hépatique montre que la fibrose est estimée de façon correcte chez 65% des patients si la PBH était < 15mm et chez 75% des patients si la PBH était de 25mm.

- L'histologie hépatique ne permet pas d'apprécier la "dynamique" du processus fibrosant et ne peut évaluer indépendamment l'importance des mécanismes de fibrogenèse et de dégradation du tissu fibreux.

✓ **Résultats :**

Il existe plusieurs grilles analytiques (Knodell, Métavir) qui quantifient le grade de l'activité (inflammation et nécrose) et le stade de la fibrose <sup>[96]</sup>.

Le score de Knodell (Tableau VII), proposé en 1981, évalue quatre lésions principales : la nécrose périportale et en pont, la nécrose lobulaire, l'inflammation portale et la fibrose, dont la somme définit l'indice histologique d'activité. Il est beaucoup moins utilisé, du fait de la mauvaise reproductibilité inter observateurs <sup>[83]</sup>.

La plus utilisée désormais en France est celle proposée par le groupe Métavir (Tableau VIII). Cette grille comporte l'évaluation semi-quantitative des lésions élémentaires, une classification dissociée du degré d'activité de l'hépatite (A) et du stade de la fibrose (F) (coté respectivement de 0 à 3 et de 0 à 4) <sup>[85]</sup>.

Parmi les lésions évocatrices de l'hépatite chronique C, on trouve : prédominance des lésions lobulaires caractérisées par des corps apoptotiques isolés, non systématisés, l'inflammation sinusoidale avec des lymphocytes en «file indienne » et des nids de cellules macrophagiques formant des micro granulomes <sup>[85]</sup>.

Une stéatose macro vacuolaire diffuse, non systématisée et peu importante (10 à 30% des hépatocytes) est souvent présente <sup>[85]</sup>.

Le jury de la conférence de consensus française sur le traitement de l'hépatite C en 2002 a estimé possible de ne pas proposer de PBH si la décision de traiter a été prise et ne dépend pas du résultat histologique, c'est-à-dire <sup>[97]</sup> :

❖ Lorsque le but du traitement est l'éradication virale, indépendamment de l'atteinte histologique :

- Infection par un virus de génotype 2 ou 3 en l'absence de comorbidité (consommation excessive d'alcool, infection par le VIH, insuffisance rénale) car, dans ce cas, l'efficacité du traitement a été d'environ 80% dans les essais thérapeutiques.
- Femme ayant un projet de grossesse et désirant écarter le risque de transmission mère-enfant, même si ce risque est faible.
- Cryoglobulinémie symptomatique puisque l'éradication virale est indispensable à la disparition des symptômes.

- Cas particulier d'une coïnfection VHC-VIH lorsque l'indication du traitement antirétroviral peut être différée : la priorité donnée au traitement de l'infection virale C permet de réduire les risques ultérieurs d'hépatotoxicité des antirétroviraux et d'éviter les interférences entre les traitements des deux infections.
  - ❖ Lorsque la concordance des signes cliniques, biologiques et échographiques rend le diagnostic de cirrhose évident.

Il ne faut pas réaliser de PBH s'il n'y a pas de proposition de traitement antiviral à court terme, cette situation correspond en particulier aux patients ayant une cirrhose « décompensée » et à ceux ayant des transaminases constamment normales sans comorbidité <sup>[86]</sup>.

**Tableau VII : Score de Knodell**

<b>NECROSE PERIORTALE ET BRIDGING (Piece Meal Necrosis : PMN)</b>	
- Nulle .....	0
- PMN discrète.....	1
- PMN modérée (< 50 % de la circonf. de la plupart des espaces portes).....	3
- PMN marquée (>50 % de la circonf. de la plupart des espaces portes).....	4
- PMN modérée + bridging .....	5
- PMN marquée + bridging .....	6
- Nécrose multilobulaire (> 2 lobes contigus).....	10
<b>NECROSE HEPATOCYTAIRE ET/OU DEGENERESCENCE HEPATOCYTAIRE</b>	
- Nulle .....	0
- Légère (lésions retrouvées dans <1/3 des lobules).....	1
- Modérée (entre 1/3 et 2/3 des lobules).....	3
- Marquée (>2/3 des lobules).....	4
<b>INFLAMMATION PORTALE</b>	
- Nulle .....	0
- Légère (cellules inflammatoires <1/3 des espaces portes).....	1
- Moyenne (1/3 à 2/3 des espaces portes).....	3
- Marquée (> 2/3 des espaces portes).....	4
<b>INFLAMMATION INTRA LOBULAIRE</b>	
- Nulle .....	0
- Légère .....	1
- Moyenne .....	2
- Marquée .....	3
<b>FIBROSE</b>	
- Nulle .....	0
- Expansion fibreuse des espaces portes.....	1
- Fibrose en pont(porto-portale ou porto-sus -hépatique au moins 2 sur la biopsie).....	3
- Cirrhose .....	4

**Tableau VIII : Grille européenne du score Métavir<sup>[98]</sup>**

Activité nécrotico-inflammatoire (A)	Stade de la fibrose (F)
A0 : sans activité	F0 : sans fibrose
A1 : avec activité minimale	F1 : avec fibrose portale sans septa <sup>1</sup>
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

### 3.2. Fibrotest : (Tableau IX)

Ce score permet l'étude de la fibrose hépatique à l'aide d'une formule mathématique brevetée combinant l'alpha-2 macroglobuline, la bilirubine totale, l'haptoglobine, l'apolipoprotéine A1 et la gamma-glutamyl transférase [99]. Il constitue une alternative à la biopsie hépatique ayant une bonne performance diagnostique pour différencier les hépatites minimes (F<1) des hépatites ayant une fibrose sévère (F > 3). Dans les stades intermédiaires, le Fibrotest doit être interprété avec plus de précautions et la biopsie hépatique reste particulièrement utile s'il existe des facteurs de comorbidité (alcool, surpoids, autre maladie du foie associée) [88].

Une étude récente réalisée sur 96 malades atteints d'hépatite chronique C confirme la bonne performance diagnostique de Fibrotest par rapport à la PBH, mais selon les auteurs l'interprétation de ce test doit rester prudente en cas d'une augmentation marquée de l'ALAT et/ou de la gammaglutamyl transférase et/ou de l'alpha2-macroglobuline, celles-ci pouvant aboutir à une surestimation de l'inflammation et de la fibrose hépatique [100].

**Tableau IX : Equivalence approximative des scores histologiques de fibrose et de l'activité nécrotico-inflammatoire**

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® (kPa)	0		6	8	9	11	13,5-15	75

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

### **3.3. Fibroscan :**

#### **→ Règles d'utilisation :**

Le fibroscan utilise le principe de l'élastométrie impulsionnelle, il ne mesure pas directement la fibrose hépatique mais l'élasticité hépatique et donc bien sur la fibrose mais aussi probablement l'œdème intra-hépatique, la stéatose sévère et la dilatation sinusoïdale <sup>[101]</sup>.

Ses limitations sont l'ascite et la graisse thoracique (plutôt que l'index de masse corporelle) <sup>[90]</sup>.

Les autres conditions pouvant rendre difficile la réalisation de l'examen sont l'âge élevé du malade et un espace intercostal étroit (par exemple chez les sujets maigres).

La reproductibilité de l'examen est excellente et l'apprentissage est très rapide, environ 100 examens.

La réalisation d'un examen doit être minutieuse et chaque paramètre de mesure doit être contrôlé avant d'appuyer sur le bouton, c'est-à-dire de prendre une mesure. Il faut vérifier que la sonde est bien perpendiculaire à la paroi, que la sonde est placée dans une zone de parenchyme sans vaisseau, et que l'élastogramme est correct. Le résultat doit être interprété en fonction du contexte clinique et il ne faut pas hésiter à refaire l'examen en cas de discordance entre la clinique ou la biologie et le résultat d'élasticité. Le taux de réussite doit être au moins de 50 %, le nombre de mesures doit être proche de 10 (même si simplement 5 mesures sont parfois suffisantes pour le diagnostic de cirrhose).

Enfin, il est important de vérifier que l'IQR (interquartile range) n'est pas trop élevé. En effet, un IQR élevé est synonyme de disparité des valeurs et donc d'un résultat probablement erroné. L'idéal est d'obtenir un IQR qui fasse moins de 20 % de la valeur finale d'élasticité. Au-dessus, on ne peut pas dire que le résultat est erroné mais il faut l'interpréter avec plus de prudence.

Dans une étude récente, comparant les performances respectives du fibroscan et du fibrotest, effectuées le jour de la PBH, chez 183 patients atteints de VHC, les performances diagnostiques du fibroscan pour les différents stades de fibrose étaient comparables à celles du fibrotest. Cet examen offrait de meilleures performances non seulement pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \geq 2$ ), mais aussi de fibrose sévère (F3-F4).

Ainsi lorsque le fibroscan et le fibrotest étaient concordants (ce qui était le cas chez 70 à 80% des patients), les résultats étaient confirmés par la PBH dans 84% des cas pour une fibrose  $F \geq 2$ , dans 95% des cas pour  $F \geq 3$  et dans 94% des cas pour  $F = 4$ <sup>[102]</sup>.

**→ Performance diagnostique pour le diagnostic de fibrose significative :**

Le Fibroscan permet le diagnostic de la fibrose significative au cours de l'hépatite C avec une bonne performance diagnostique<sup>[103]</sup>. La valeur seuil pour le diagnostic de fibrose significative est voisine de 7 kPa. La définition de la valeur seuil dépend de ce que le clinicien souhaite privilégier (par exemple, la sensibilité ou la spécificité). Il ne faut donc pas utiliser « stricto-sensu » les seuils et considérer la variable comme une variable continue.

Récemment, une méta-analyse a étudié la performance diagnostique du Fibroscan pour le diagnostic de la fibrose significative à partir des quelques études déjà publiées. Dans cette étude, la sensibilité et la spécificité du Fibroscan pour le diagnostic de fibrose significative ont été estimées respectivement à 70 % et 84 %. L'inflammation intra-hépatique et la stéatose n'influencent pas le résultat de l'examen.

L'association du Fibroscan à un marqueur sanguin pourrait améliorer la performance de ces examens pour le diagnostic de fibrose significative. Ainsi, par exemple, en combinant le Fibroscan au Fibrotest, l'aire sous la courbe ROC pour le diagnostic de la fibrose significative est de 0,88 alors qu'elle est avec l'un et l'autre seul respectivement de 0,83 et 0,85.

#### **→ Performance pour le diagnostic de cirrhose**

C'est certainement pour le diagnostic de la cirrhose que la performance du Fibroscan est la meilleure.

Là encore, la valeur seuil pour le diagnostic de la cirrhose dépend de la pathologie du malade (la valeur seuil n'est pas la même pour les malades suivis pour hépatite C que pour les malades pris en charge pour maladie cholestatique chronique, maladie alcoolique, etc.). La valeur seuil pour le diagnostic de cirrhose au cours des hépatites chroniques virales C est autour de 13 kPa. Cependant, cette valeur peut varier si le clinicien préfère privilégier la sensibilité ou la spécificité. Ainsi, par exemple, pour une valeur seuil de 9,4 kPa, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative pour le diagnostic de cirrhose sont respectivement de 95 %, 78 %, 44 % et 99 %. Pour une valeur seuil de 17,1 kPa, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative pour le diagnostic de cirrhose sont respectivement de 76 %, 95 %, 73 % et 96 % .

Outre son excellente performance dans le diagnostic de la cirrhose, le Fibroscan pourrait être utile aussi dans l'évaluation de la gravité de celle-ci. En effet, lorsque la valeur d'élasticité hépatique est comprise entre 13 kPa et 75 kPa, le diagnostic de cirrhose peut être porté. Déjà plusieurs articles ont montré que la valeur d'élasticité était corrélée à l'apparition des complications de la cirrhose (et notamment les varices œsophagiennes).

Le gradient de pression portal et la présence de varices œsophagiennes sont corrélés aux valeurs d'élasticité hépatique. Par exemple, au-dessous d'une valeur de Fibroscan d'environ 20 kPa, il n'y aurait pas de varices œsophagiennes ou des varices œsophagiennes stade 1, au-dessous d'une valeur d'environ 45 à 50 kPa, il n'y aurait pas de risque d'ascite, etc..

Si ces résultats étaient confirmés, et cette confirmation des « bornes » est indispensable, la prise en charge et la surveillance des cirrhoses pourraient être bouleversées par l'arrivée du Fibroscan.

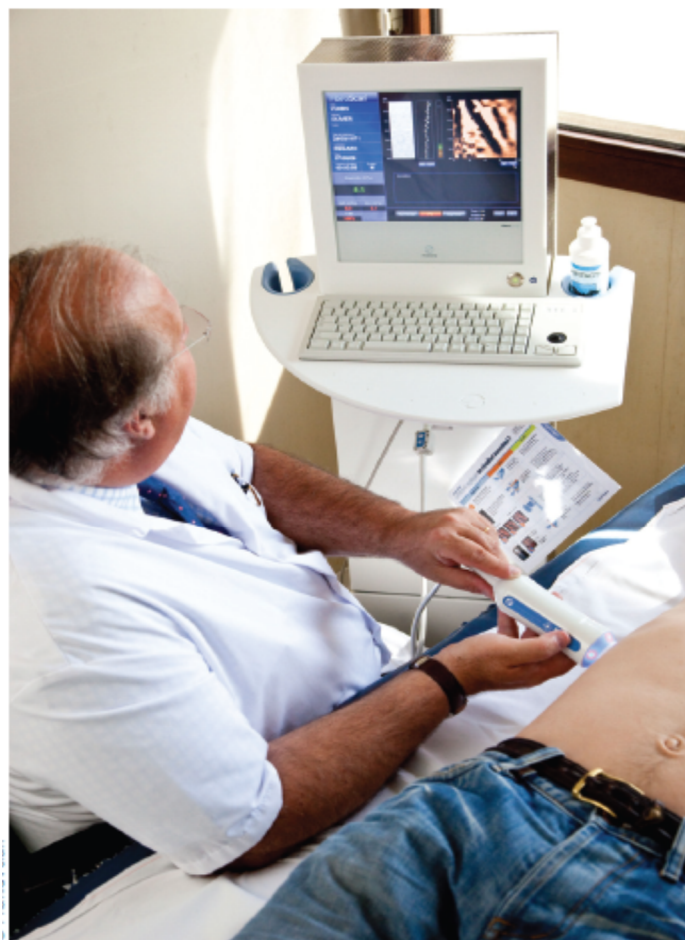
Chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite C avec des activités de transaminases normales, la possible supériorité du Fibroscan, qui reste à confirmer, pour la quantification de la fibrose pourrait être due à ce que cette méthode physique n'est pas influencée par une consommation ancienne d'alcool ou par la charge virale <sup>[104]</sup>.

Il est probable que le Fibroscan devienne dans un futur proche un outil incontournable pour l'évaluation non invasive de la fibrose en pratique clinique <sup>[91]</sup>.

Les performances diagnostiques du Fibroscan au cours de l'hépatite C d'après Zioli et al. <sup>[105]</sup> et Castera et al. <sup>[91]</sup> sont représentées dans le tableau ci-dessous : (Tableau X)

**Tableau X : Performances diagnostiques de Fibroscan selon les études**

Score fibrose (métavir)	F> 2		F>3		F=4	
	Ziol et al. [113]	Castera et al. [111]	Ziol et al. [113]	Castera et al. [111]	Ziol et al. [113]	Castera et al.[111]
Seuils (kPa)	8,8	7,1	9,6	9,5	14,6	12,5
Sensibilité (%)	56	67	86	73	86	87
Spécificité (%)	91	89	85	91	96	91
Valeur prédictive positive (%)	88	95	71	87	78	77
Valeur prédictive négative (%)	56	48	93	81	97	95



Le Fibroscan®, qui permet d'évaluer le degré de fibrose hépatique due à l'hépatite C ou à la cirrhose, est le seul score indiqué en cas de co-infection avec le VIH.

**Figure 16 : Le Fibroscan**

❖ **En conclusion** : La PBH, le Fibrotest et le Fibroscan sont des techniques complémentaires, ayant chacune des avantages et des inconvénients en termes d'applicabilité, de faux positifs ou de faux négatifs. En aucun cas un test seul ne peut être interprété sans le contexte clinico-biologique.

### **3.4. Marqueurs sanguins <sup>[106]</sup> :**

Deux remarques préalables doivent être faites afin de mieux comprendre l'origine et la signification des principaux marqueurs étudiés à ce jour. Premièrement, le terme de marqueurs sanguins de fibrose possède en fait deux significations.

- Pour le biologiste, il s'agit de marqueurs reflétant l'un des processus dynamiques de la fibrose : fibrogenèse, fibrolyse.

- Pour le clinicien, il s'agit d'un marqueur du degré de fibrose observé à l'examen anatomopathologique (fibrose septale principalement), c'est-à-dire une image statique résultant des deux processus dynamiques précédents.

L'intérêt de chaque marqueur sanguin doit donc être interprété en fonction de l'étiologie. Enfin, si la signification physiopathologique est différente pour chaque marqueur sanguin, car reflétant certaines lésions histopathologiques (fibrose périsinusoïdale, fibrose septale, nécrose, inflammation), il faut également noter que leur taux sanguin peut être influencé par des facteurs extrahépatiques (diminution de leur clairance lors d'une insuffisance rénale ou hépatique, augmentation de leur production lors des fibroses pulmonaires ou des cancers).

➔ **Marqueurs à visée diagnostique**

De nombreux marqueurs sanguins directs, dérivés de la matrice extracellulaire, ont été proposés comme marqueurs de fibrose. En raison essentiellement de leur manque de spécificité avec un important chevauchement des valeurs sanguines entre les différents groupes histopathologiques étudiés. Seul un petit nombre de ces marqueurs possède un intérêt en pratique clinique. Par contre, l'avantage de ces composants de la matrice extracellulaire serait de refléter certaines lésions histopathologiques telles que la nécrose et l'inflammation pour le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP), la fibrose péri-sinusoïdale pour le collagène IV, la laminine et le hyaluronate ou la fibrose septale avec le collagène de type I.

Plusieurs études ont montré une bonne corrélation entre **l'acide hyaluronique** (ou hyaluronate) qui fait partie de la famille des protéoglycanes et les scores histologiques semiquantitatifs de fibrose au cours de différentes hépatopathies.

Ainsi, Mc Hutchison et al. , dans une population de 486 malades atteints d'hépatite chronique virale C, ont montré qu'un taux sérique d'acide hyaluronique  $< 60 \mu\text{g/l}$  permettait d'exclure une cirrhose et/ou une fibrose extensive avec une performance (ou précision) diagnostique de 99 % et 93 %, respectivement.

Le hyaluronate est actuellement accessible en pratique clinique par méthode radioimmunologique.

**La laminine**, le collagène de type IV ou son fragment 7S font partie des composants des membranes basales et s'accumulent précocement dans l'espace

périsinusoïdal, notamment dans la maladie alcoolique du foie. Leurs taux sériques sont élevés chez les malades cirrhotiques et il existe une corrélation entre ces marqueurs et les scores histopathologiques de fibrose. Cependant, leur performance diagnostique est variable en fonction des études et est probablement inférieure à celle du hyaluronate, du fait de l'influence possible des autres variables histopathologiques telles que l'existence ou non d'une hépatite alcoolique ou l'intensité de l'activité nécrotique et inflammatoire au cours de l'hépatite chronique virale C.

À l'encontre, ces marqueurs dont le fragment 7S du collagène IV, mais également le hyaluronate, semblent bien refléter l'évolution de la fibrose après traitement. Ainsi, Kojima et al. ont montré que ces deux marqueurs sériques étaient bien corrélés à la régression histologique de la fibrose chez les malades atteints d'hépatite chronique C ayant une réponse virologique durable après un traitement par interféron mais également chez certains malades n'ayant eu qu'une réponse biochimique durable.

**Le PIIINP** a été probablement un des marqueurs sériques les plus étudiés. Sa concentration sérique au cours des maladies du foie, qu'elles soient alcooliques, virales ou auto-immunes, semble corrélée à la fibrogenèse hépatique.

En effet, le PIIINP sérique est surtout élevé en cas de lésions hépatiques actives, notamment lors des lésions nécrotico-inflammatoires au cours des hépatopathies virales ou alcooliques.

Il peut donc être considéré comme un bon marqueur de fibrogenèse en raison de la relation physiopathologique étroite entre activité et fibrogenèse.

Dans ce sens, ce marqueur pourrait avoir un intérêt pour le suivi des malades et réduire le nombre de PBH itératives, comme l'ont suggéré Zachariae et al. [11] en montrant que la persistance d'un taux sérique normal de PIIINP chez les malades traités au long cours par méthotrexate permettait d'exclure le développement d'une fibrose.

Parmi les marqueurs sanguins indirects de fibrose hépatique, évalués à ce jour, nous avons montré que le **taux de prothrombine (TP)** à lui seul avait une très bonne performance diagnostique de cirrhose (86 %), pour une valeur seuil de 85 %, tant chez les malades alcooliques que chez les malades atteints d'hépatite chronique virale C.

Cette performance était peu influencée par d'autres variables histopathologiques telle qu'une hépatite alcoolique.

Ainsi, il apparaît que le TP, exprimé sous forme de pourcentage, est un marqueur de cirrhose ou de fibrose sévère reproductible, peu onéreux (5,4 Q) et facilement accessible en pratique clinique.

Différents scores ont également été étudiés afin d'améliorer la performance d'un seul marqueur. L'index PGA ( $\gamma$ GT, TP et apolipoprotéine A1) s'est avéré être une des premières approches de mesure de la fibrose chez les malades alcooliques. Cet index a été testé et validé dans une population d'environ 300 malades alcooliques mais ne permettait de bien classer que 66 % des sujets. Une performance diagnostique pour la fibrose sévère (extensive et cirrhose constituée) supérieure a été rapportée dans une population de 146 malades alcooliques, mais la performance de cet index PGA reste inférieure à celle du TP seul et apparaît peu améliorée par l'adjonction d'autres marqueurs tels que le PIIINP ou l' $\alpha$ 2 macroglobuline.

Enfin, concernant toujours les marqueurs sériques indirects de fibrose, Imbert-Bismut et al. ont publié récemment qu'il était possible, à l'aide de 5 tests sériques usuels ( $\alpha$ 2 macroglobuline, apolipoprotéine A1,  $\gamma$ GT, bilirubine totale et  $\gamma$  globulines) de déterminer le stade de fibrose cliniquement significative (stade Métavir  $\geq$  2) dans une population d'hépatite chronique virale C.

**→ Marqueurs à visée pronostique**

Dans ce domaine, Guéchet et al. ont montré qu'un taux sérique d'acide hyaluronique  $> 350 \mu\text{g/l}$  était hautement prédictif de la survenue d'une complication sévère dans une population de cirrhose virale C compensée et avait une valeur pronostique supérieure au score de Child-Pugh.

Les marqueurs sériques devraient avoir également un grand intérêt dans le suivi évolutif des hépatopathies et dans ce cadre les marqueurs directs tels que le hyaluronate, le PIIINP ou le fragment 7S du collagène IV semblent intéressants pour juger de l'évolution « naturelle » ou après traitement de ces hépatopathies.

**→ Conclusion**

En synthèse, si à l'heure actuelle aucun marqueur ou index associant plusieurs marqueurs sanguins de fibrose hépatique n'a été suffisamment validé pour évaluer seul le stade d'une hépatopathie en toutes circonstances, ils n'en demeurent pas moins un complément très intéressant de la PBH (Tableau XI). En effet, les marqueurs sanguins seront probablement utilisables dans le dépistage et dans ce cas le TP, peu onéreux et reproductible, semble intéressant (indication en cours de validation dans la population générale).

Au moment du diagnostic, les marqueurs contribuent à « récupérer » les faux négatifs de la PBH et pourraient avoir par ailleurs une valeur pronostique.

**Tableau XI : Intérêts respectifs de la ponction–biopsie hépatique (PBH) et des marqueurs sanguins de fibrose au cours des hépatopathies chroniques**

Marqueur sanguin	PBH
Dépistage initial + ?	0
Physiopathologie +ou-	++
Diagnostic du degré lésionnel ++	++
Pronostic + ?	++
Surveillance + ++	+ou-

? : en cours de validation



*Etude pratique*

## **1. Matériels et méthodes :**

### **1.1. Cadre d'étude:**

Le service de médecine A de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V est un service de médecine interne à vocation hépatologie. Les patients atteints d'hépatite C y sont pris en charge aussi bien en consultation qu'en hospitalier.

### **1.2. Type d'étude:**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée entre 2000 et 2015 .

### **1.3. Population d'étude :**

Les patients atteints d'hépatite virale C chronique vus en consultations ou admis en hospitalier. Les sources de données étaient les dossiers médicaux des patients.

### **1.4. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans l'étude tous les patients ayant une hépatite C chronique avec anticorps anti HCV positifs et une PCR du VHC positive.

### **1.5. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus les patients ayant été perdus de vue avant la réalisation du bilan pour confirmer le portage chronique du VHC et les patients guéries gardant un anticorps anti VHC positif avec charge virale négative. Nous avons également exclu les patients coinfectés VHC/VHB et VHC/VIH.

### **1.6. Variables à l'étude:**

La variable dépendante a été la fibrose sévère. Celle-ci a été définie selon le score Métavir, calculée sur les données de la biopsie hépatique ou le Fibroscan. La fibrose a été classée sévère quand le score Métavir définissait une fibrose F3 ou F4.

Les données recueillies portaient sur les variables indépendantes suivantes: le sexe, l'âge, le niveau d'ALAT, la virémie et le génotype.

### **1.7. Analyse :**

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel EPI INFO version 7 et analysées par le logiciel STATA18.0. L'analyse a porté sur l'aspect descriptif et l'aspect analytique. Les caractéristiques de l'échantillon ont été décrites, les proportions estimées et les rapports de cotes ou Odds Ratio (OR) ont été calculés avec leur Intervalle de Confiance à 95% (IC95%) pour mesurer la force de l'association entre la fibrose sévère (F3 ou F4) chez les patients et les variables indépendantes.

Dans un premier temps, les résultats décrivent la prévalence des différentes variables d'études chez les patients atteints d'hépatite C.

Dans un second temps, les associations entre la fibrose sévère et l'âge, le sexe, le taux d'ALAT, la virémie et le génotype ont été étudiées. La comparaison des fréquences a été faite à l'aide du test de Chi<sup>2</sup> de Pearson. Par la suite les différentes variables ont été étudiées en multivariée par régression logistique.

## **2. Résultats :**

Sur les 171 patients atteints d'hépatite C chroniques, l'évaluation de la fibrose était disponible chez 153 patients, soit 89,5% de l'effectif attendu.

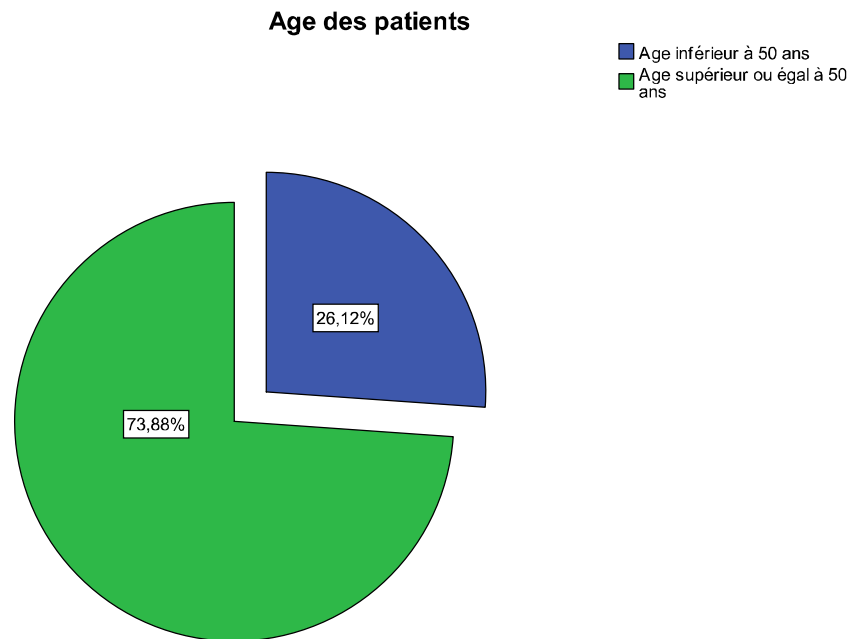
### **2.1. Etude descriptive :**

#### **2.1.1. Caractéristiques démographiques des patients :**

##### **2.1.1.1. Répartition des patients en fonction de l'âge :**

Parmi les 171 patients positifs au virus de l'hépatite C, 73,9% avaient un âge supérieur ou égal à 50 ans et 26,12% avaient un âge inférieur à 50 ans.

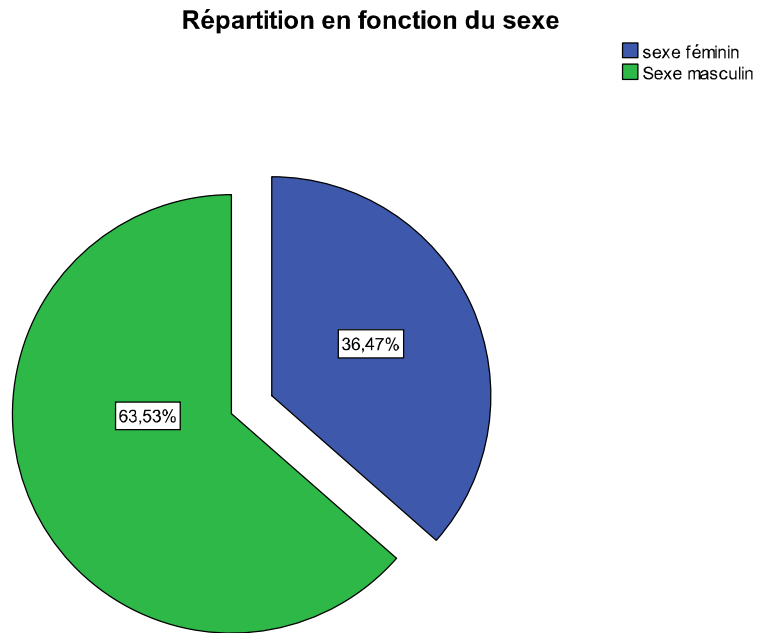
L'âge moyen était de 57,88 ans (OR : 12,07 ; IC 95% :55,86 - 59,91).



**Figure N°17 : Répartition des patients en fonction de l'âge**

**2.1.1.2. Répartition des patients en fonction du sexe :**

63,53% des patients positifs au virus de l'hépatite C étaient de sexe masculin et 36,47% étaient de sexe féminin.

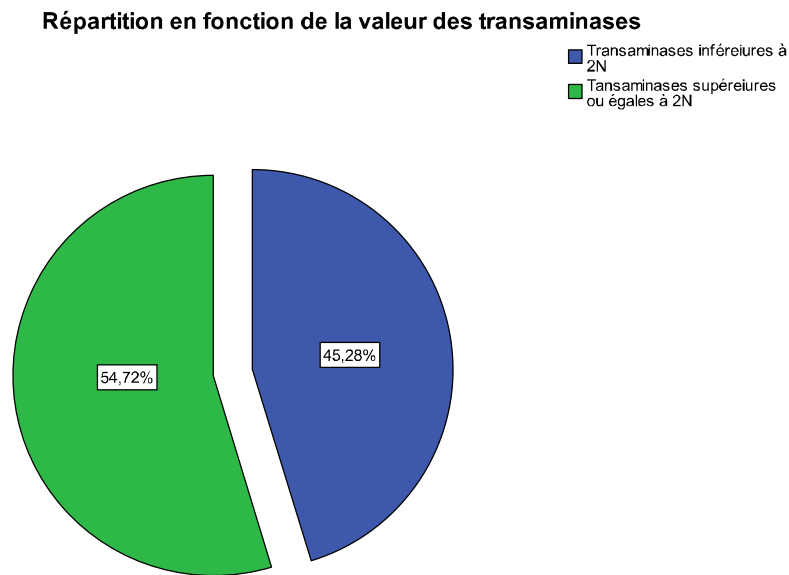


**Figure N°18 : Répartition des patients en fonction du sexe**

### **2.1.1.3. Répartition des patients en fonction du taux des transaminases :**

Chez les 171 patients atteints d'hépatite C suivis, le taux d'ALAT était disponible chez 159 patients soit 93%.

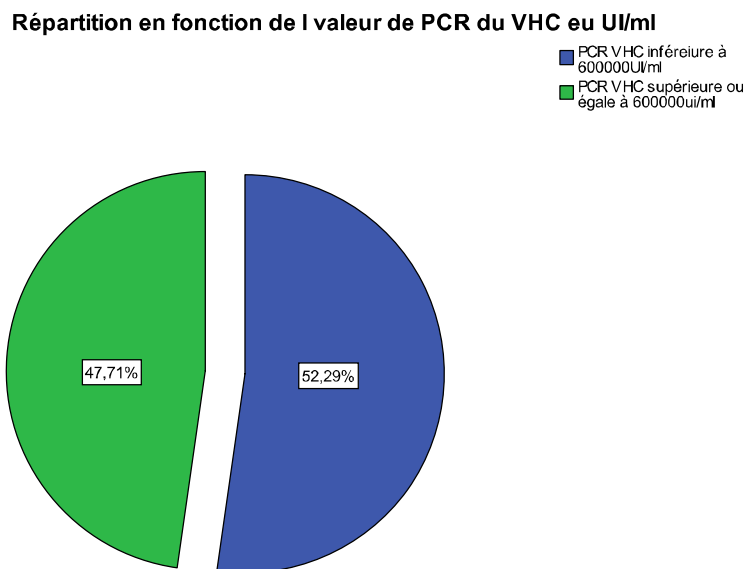
54,72% avaient un taux d'ALAT supérieur ou égal à 2N et 45,28 % avaient des ALAT inférieur à 2N.



**Figure N°19 : Répartition des patients en fonction du taux d'ALAT**

#### **2.1.1.4. Répartition des patients en fonction de la valeur de la virémie :**

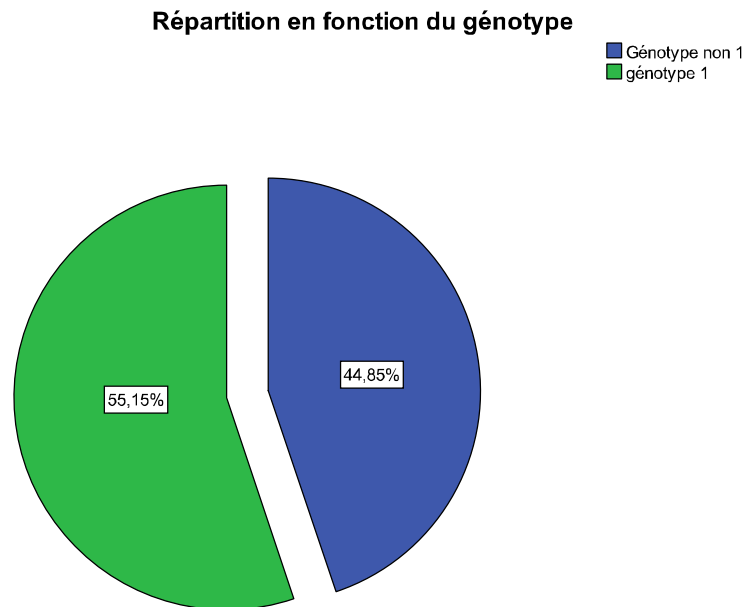
La virémie était disponible chez 153 patients (89,5%) parmi lesquels 52,29% avaient une virémie faible inférieure à 600000 UI/ml et 47,71% avaient une virémie supérieure ou égale à 600000UI/ml.



**Figure N°20 : Répartition des patients en fonction de la virémie**

### **2.1.1.5. Répartition des patients en fonction du génotype :**

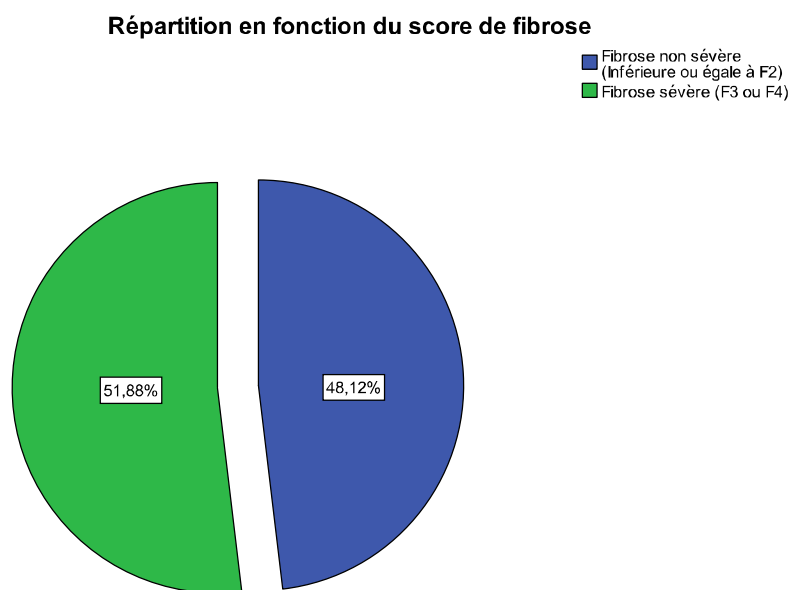
Le génotype disponible chez 165 patients montrait un type 1 chez 55,15% des patients et un non 1 chez 44,85%.



**Figure N°21 : Répartition des patients en fonction du génotype**

### **2.1.1.6. Répartition des patients en fonction du stade de la fibrose :**

L'évaluation de la fibrose soit par biopsie soit par Fibroscan a été réalisée chez 133 patients soit 77,8% de l'effectif attendu. Elle montrait une fibrose sévère (F3 ou F4) chez 51,88% des patients et une fibrose non sévère chez 48,12% des patients.



**Figure N°22 : Répartition des patients en fonction du stade de fibrose.**

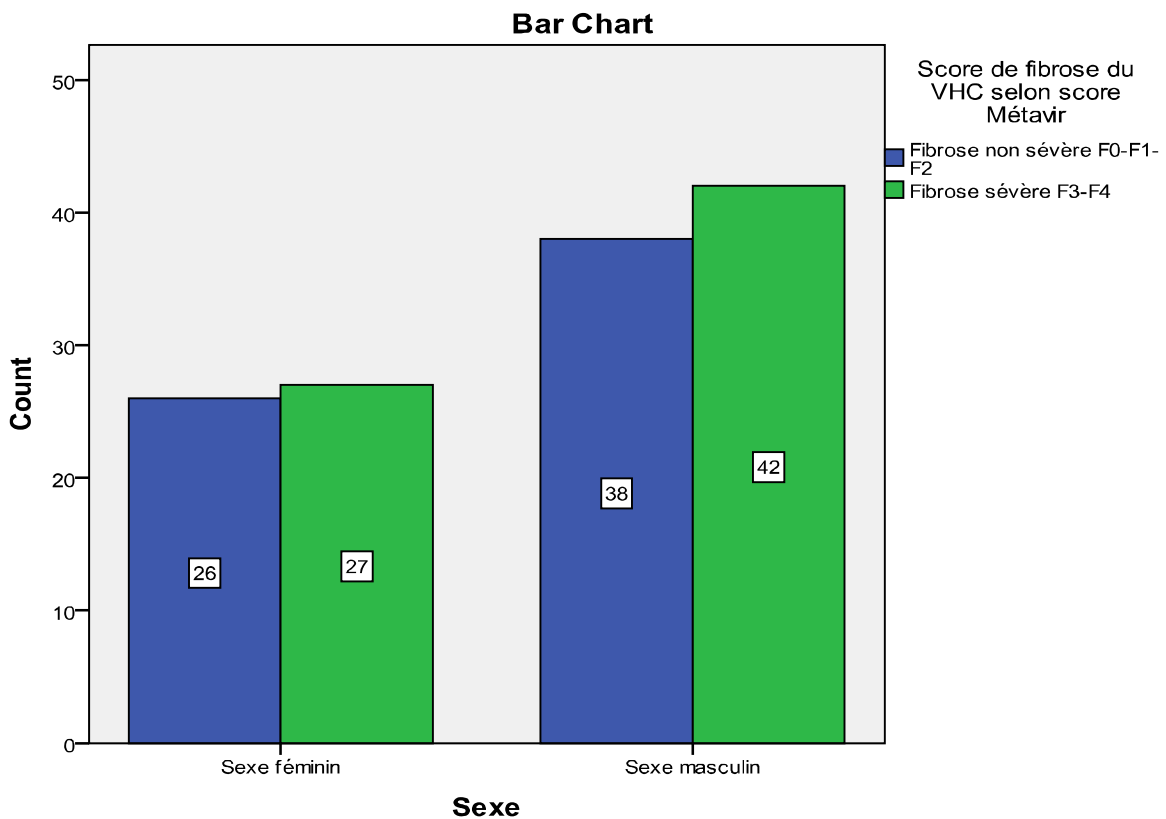
## 2.2. Etude analytique :

### 2.1.1 Etude des facteurs associés à une fibrose sévère en bivarié (Test Khi2) :

Après l'étude descriptive, nous sommes intéressés pour chercher s'il y'a des situations au cours desquelles la fibrose sévère, au cours de l'hépatite C, est significativement plus fréquente, sachant que c'est significatif si  $P < 0,05$ .

En analyse bi varié, nous avons utilisé le test Khi2.

53% des patients de sexe masculin avaient une fibrose sévère contre 25% de sexe féminin. La différence n'était pas statistiquement significative avec un  $p=0,860$ .

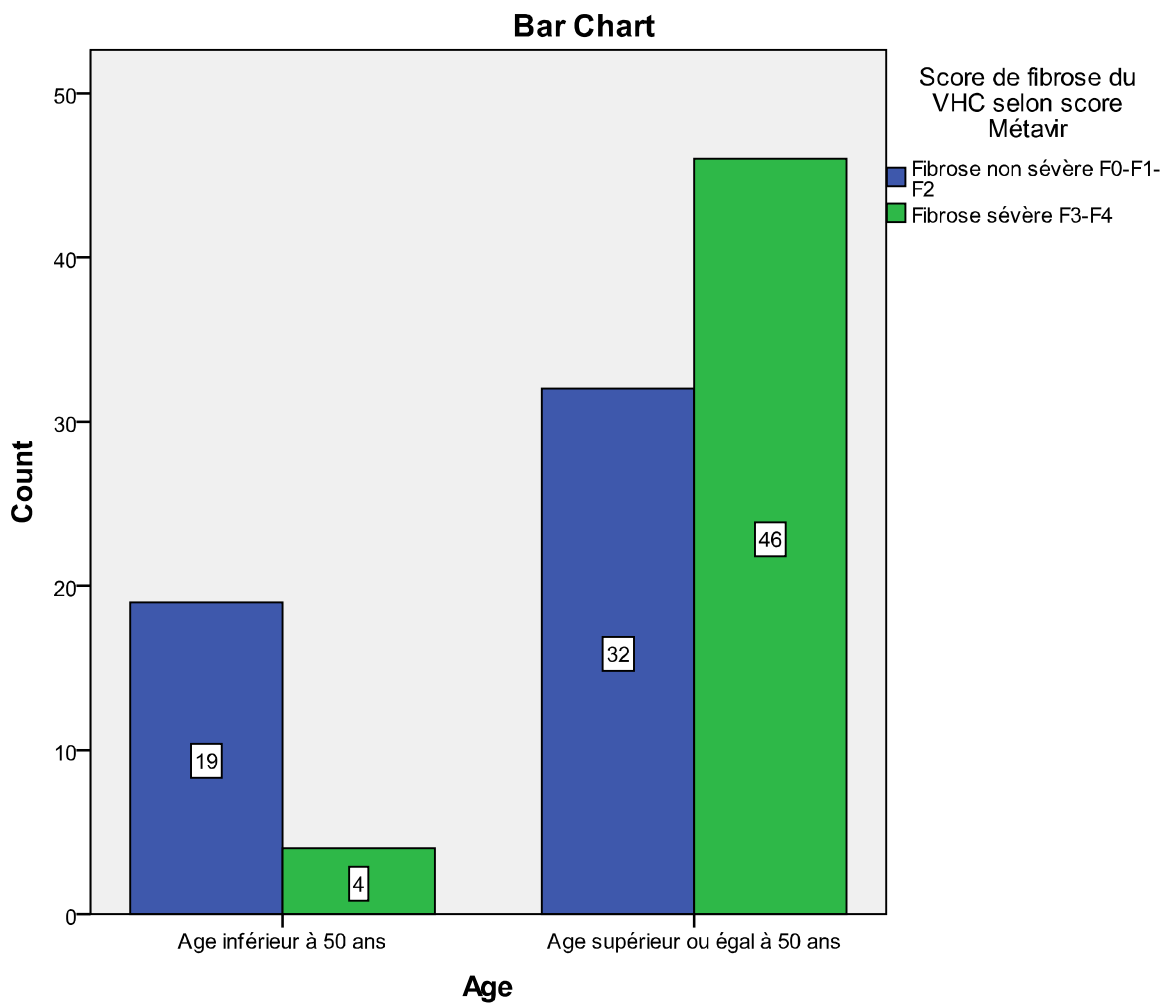


**Figure n°23 : Prévalence de la fibrose selon le sexe**

54% des patients âgés de plus de 50 ans avaient une fibrose sévère contre 4% pour un âge inférieur ou égal à 50 ans.

La fibrose sévère était significativement plus fréquente chez les patients ayant un âge supérieur ou égal à 50 ans  $p < 0,0001$ .

Le coefficient V de Cramer était de 35% témoignant d'une relation de corrélation moyenne.



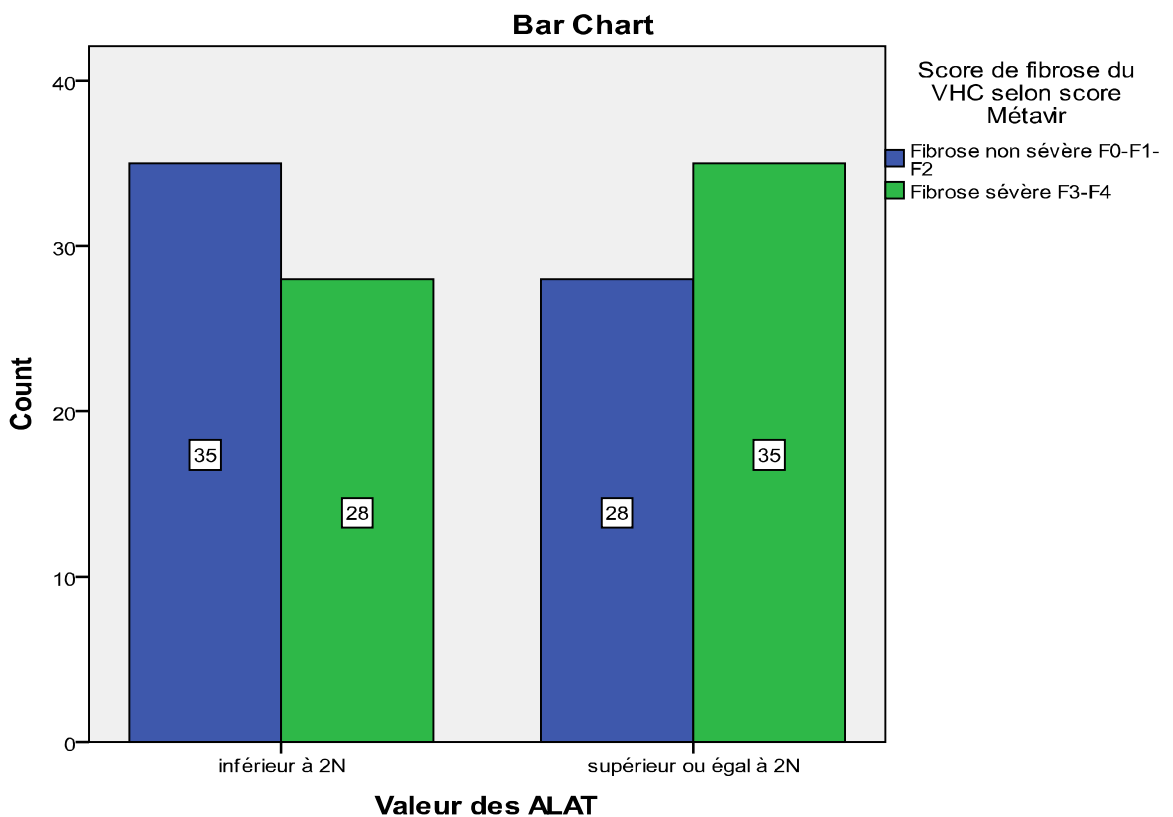
**Figure n°24 : Prévalence de la fibrose selon l'âge**

**Tableau N°XII : Symmetric Measures**

	Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal Phi	,349	,000
Cramer's V	,349	,000
Contingency Coefficient	,329	,000
N of Valid Cases	101	

55,6% des patients avec un taux d'ALAT supérieur ou égal à 2N avaient une fibrose sévère contre 44,4% avec un taux d'ALAT inférieur à 2N.

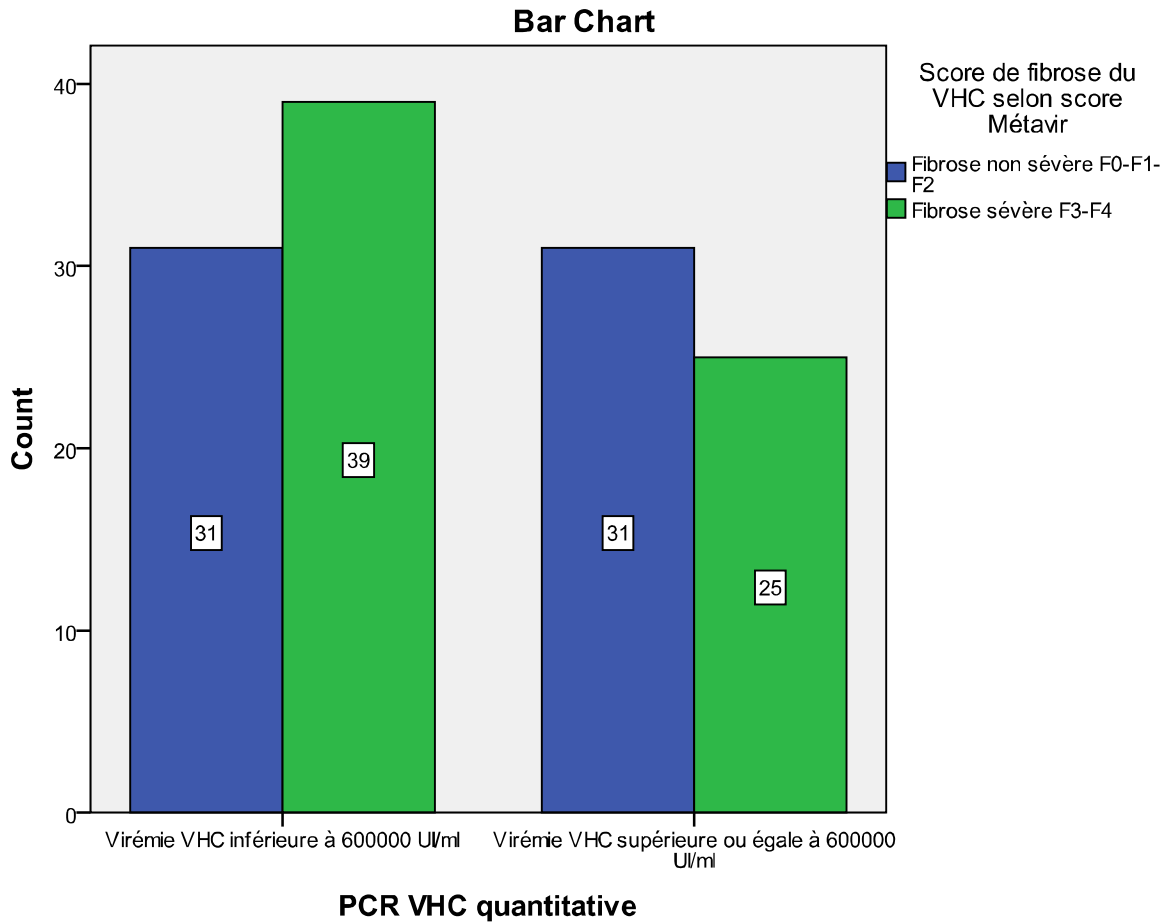
La différence n'était pas significative  $p= 0,212$  Odds Ratio : 1,563 IC : 95%(0,774- 3,155).



**Figure n°25 : Prévalence de la fibrose selon le taux d'ALAT**

55,7% des patients avec une virémie faible avaient une fibrose sévère contre 44,6% avec une virémie forte.

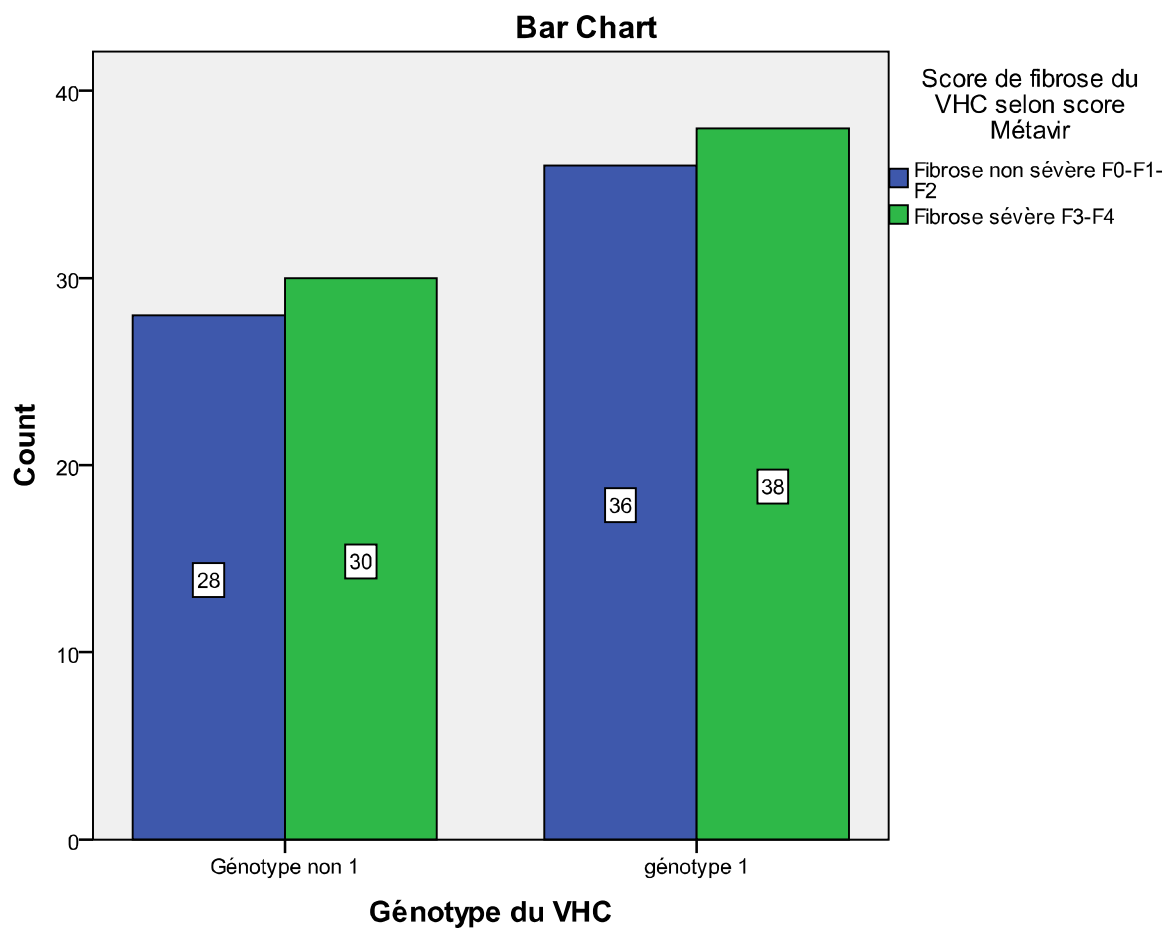
La différence n'était pas significative  $p=0,217$  Odds Ratio :1,641 IC : 95%(0,316-1,300).



**Figure n°26 : Prévalence de la fibrose selon la virémie**

51,4% des patients de génotype 1 avaient une fibrose sévère contre 51,7 % des patients de génotype non 1.

Nous n'avons pas noté de différence significative entre les deux groupes  $p=0,966$  Odds Ratio : 0,985 IC : 95%(0 ,495- 1,960).



**Figure n°27 : Prévalence de la fibrose selon le génotype**

**Tableau N°XIII : Corrélation entre le degré de fibrose et l'âge, le sexe, le taux d'ALAT, la virémie et le génotype en analyse bivariée selon le test de Cki2.**

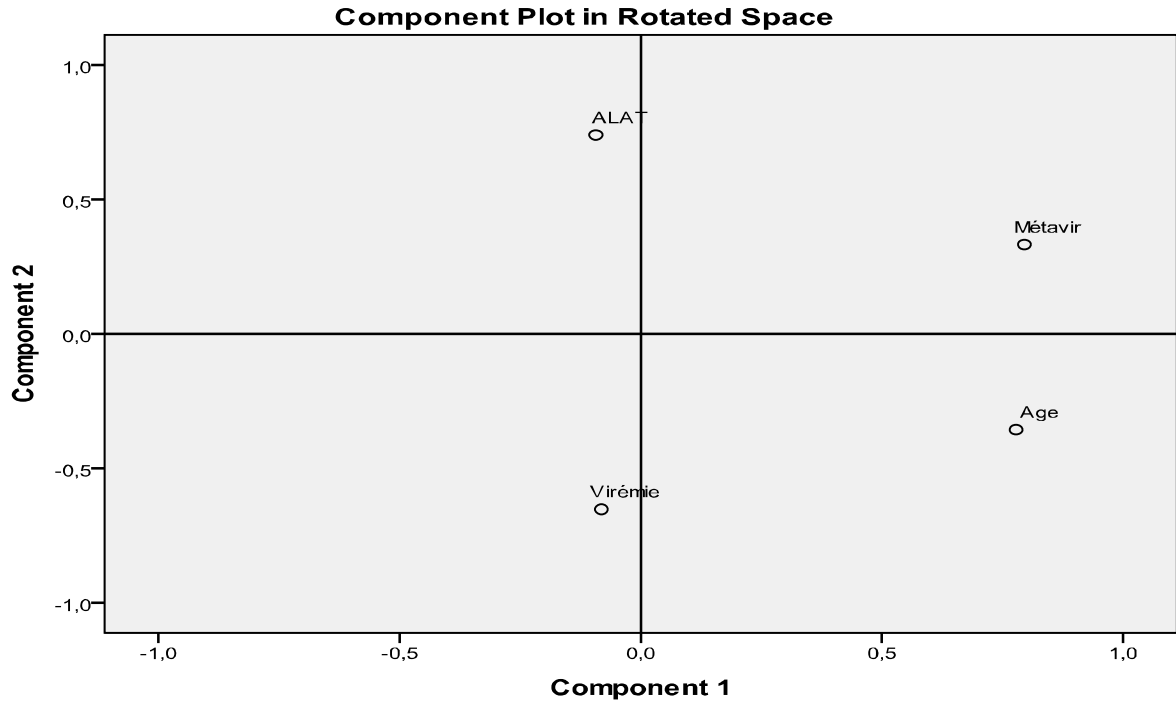
Facteurs associés à une la fibrose		Score de Fibrose		P
		Fibrose minime ≤ à F2	Fibrose sévère F3 ou F4	
Sexe	Sexe féminin	26	27	<b>P= 0,860</b> <b>Odds Ratio 1,064</b> <b>IC 95%(0,513-2,132)</b>
	Sexe masculin	38	42	
Age	Age inférieur ou égal à 50 ans	25	4	<b>P=0,000</b> <b>Odds Ratio 6,828</b> <b>IC 95% (2,122- 21,974)</b>
	Age supérieur à 50 ans	40	57	
ALAT	Supérieur ou égal à 2N	28	35	<b>P= 0,212</b> <b>Odds Ratio 1,563 IC</b> <b>95%(0,774- 3,155)</b>
	Inférieure à 2N	35	28	
Virémie	Inférieure à 600000 UI/ml	31	39	<b>P= 0,217</b> <b>Odds Ratio 1,641</b> <b>IC 95%(0,316-1,300)</b>
	Supérieure ou égale à 600000 UI/ml	31	25	
Génotype	Génotype non 1	33	32	<b>P= 0,966</b> <b>Odds Ratio 0,985 IC</b> <b>95%(0,495- 1,960)</b>
	Génotype 1	42	45	

### **2.1.2 En analyse multivariée :**

Une analyse multivariée a été réalisée suivant une technique de régression logistique pas à pas ascendante incluant toutes les variables dont le seuil de signification était inférieur ou égal à 0.2 en analyse univariée.

Trois variables ont été introduites dans le modèle de régression multiple : l'âge, le taux d'ALAT et la virémie. Des trois variables étudiées, l'âge a été significativement associé à une fibrose sévère à l'analyse multivariée.

Ainsi, les sujets atteints d'hépatite C chroniques âgés de plus de 50 ans avaient plus de risque d'avoir une fibrose sévère (F3 ou F4) que ceux âgés de 50 ans ou moins ( $p < 0,0001$ ). Le taux d'ALAT et la virémie n'avaient pas d'influence significative sur le score de fibrose (figure n°28).



**Figure n°28 : Diagramme du composant principal montrant une corrélation positive entre l'âge et le score de fibrose.**

En régression linéaire multiple, il existe une relation positive avec une force moyenne significative entre la fibrose sévère et l'âge des patients supérieur ou égal à 50 ans. Le coefficient de régression standardisé Béta est de 0,403, le test t de Student est de 4,197 et c'est très significatif avec un  $p=0,000$ . Les autres variables ne présentent pas d'effet significatif sur la fibrose.

**Tableau N°XIV : Résultats de l'analyse en régression logistique.**

**Coefficients<sup>a</sup>**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
1 (Constant)	,115	,144		,800	,426		
Age	,459	,109	,403	4,197	,000	,941	1,063
Sexe	,069	,100	,066	,689	,493	,938	1,066
Valeur des ALAT	,165	,097	,164	1,694	,093	,924	1,082
PCR VHC quantitative	-,141	,095	-,141	-1,478	,143	,957	1,045
Génotype du VHC	-,004	,095	-,004	-,041	,967	,976	1,024

a. Dependent Variable: Score de fibrose du VHC selon score Métavir

### **3. Discussion**

La fibrose hépatique est actuellement considérée comme le principal marqueur intermédiaire du développement de lésions sévères <sup>[107]</sup>.

De ce fait, les facteurs associés au développement des lésions hépatiques sont habituellement dénommés « facteurs associés à la progression de la fibrose ».

Il faut cependant souligner que les lésions hépatiques au cours de l'hépatite chronique C ne se limitent pas au développement de la fibrose, mais associent également des perturbations architecturales, hémodynamiques et génétiques, notamment en cas de cirrhose.

L'étude des facteurs associés à la progression de la fibrose a pour but de répondre à deux problèmes cliniques principaux :

- l'évaluation de la sévérité des lésions hépatiques, sorte de photographie instantanée de l'état hépatique du malade, pour lequel la ponction-biopsie hépatique (PBH) est actuellement la méthode de référence : l'identification des paramètres associés pourrait permettre d'évaluer le degré de fibrose par des méthodes non invasives et de suivre son évolution spontanée ou sous traitement.
- la prédiction de l'évolution des lésions hépatiques, permettant d'identifier les groupes de malades à risque de développer les lésions les plus graves (une cirrhose notamment), mais aussi de mettre en évidence le rôle causal aggravant de certains facteurs pouvant justifier une intervention médicale (par exemple, arrêt de la consommation d'alcool).

Dans notre étude plusieurs variables ont été analysés afin d'identifier les facteurs prédictifs de la survenue de fibrose sévère chez les malades atteints d'hépatite C chronique.

Dans la littérature, les facteurs prédictifs de la progression de la fibrose qui ont été étudiés concernent le malade, l'environnement et le virus C.

### **3.1. Facteurs liés au malade :**

Des facteurs liés au malade participent à la progression de la fibrose.

#### **3.1.1. Age :**

L'âge du sujet au moment de la contamination par le VHC est un facteur très important, identifié dans de nombreuses études [95].

Plusieurs études suggèrent que les sujets contaminés après l'âge de 40-50 ans ont une progression de la fibrose beaucoup plus rapide que si la contamination intervient avant cet âge, et ce quel que soit leur stade de fibrose<sup>[108 ; 109 110 ; 111]</sup>. Par ailleurs, certaines études suggèrent que la progression des lésions hépatiques n'est pas linéaire, et qu'il existerait une accélération importante après l'âge de 50 ans, quel que soit l'âge de contamination [98]. Ce point est discuté plus loin, dans le paragraphe consacré aux modèles prédictifs. Pour expliquer ces faits, on invoque le vieillissement des différents mécanismes de défense et celui du système immunitaire.

Dans notre étude, on a trouvé que 54% des patients âgés de plus de 50 ans avaient une fibrose sévère contre 4% pour un âge inférieur ou égal à 50 ans avec une différence statistiquement significative  $p < 0,0001$ , ce qui concorde avec les données de la littérature.

### **3.1.2. Sexe**

Les femmes ont dans l'ensemble une progression de la fibrose plus lente que les hommes <sup>[96]</sup>. Cette différence serait surtout nette en cas de fibrose importante (F3 ou F4) et après 20 ans d'infection <sup>[98]</sup>. On invoque un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogenèse, suggéré par certains travaux expérimentaux <sup>[112]</sup>.

Dans notre étude, 53% des patients de sexe masculin avaient une fibrose sévère contre 25% de sexe féminin. La différence n'était pas statistiquement significative avec un  $p=0,860$ . Ceci rejoint certaines études antérieures qui ont montré que le sexe masculin est aussi considéré comme un facteur associé à la progression de la fibrose sévère dans l'hépatite C.

### **3.1.3. Surpoids, obésité et troubles métaboliques**

Le surpoids, l'obésité et les troubles métaboliques fréquemment associés (diabète de type 2, hyperlipidémie) pourraient accélérer la progression de la fibrose (99). L'obésité viscérale (reflétée par la mesure du tour de taille) serait plus en cause que l'obésité globale (reflétée par l'indice de masse corporelle) <sup>[113]</sup>.

Dans l'étude récente de Ratziu et coll., le surpoids et ses complications métaboliques semblaient surtout intervenir aux stades de fibrose évoluée (F3 ou F4).

Le rôle néfaste du surpoids et des troubles métaboliques associés sur la progression de la fibrose se ferait par l'intermédiaire d'une insulino-résistance responsable du développement d'une stéatose hépatique <sup>[101; 114; 115]</sup>. Une stéatose d'intensité variable est en effet souvent associée aux lésions d'hépatite chronique, notamment en cas d'infection par le VHC de type 3.

La confirmation de l'influence néfaste du surpoids pourrait déboucher sur des conseils pratiques d'amaigrissement et de correction des troubles métaboliques <sup>[116]</sup>.

Une étude préliminaire récente <sup>[117]</sup> suggère que l'amaigrissement entraîne une réduction de l'activité sérique des transaminases et, chez les quelques malades biopsiés, une diminution de la fibrose. Cette étude ne porte cependant que sur un faible nombre de malades et une brève période de temps ; elle nécessite une confirmation.

Nous n'avons pas étudié ces facteurs dans notre série afin de limiter les variables étudiées.

#### **3.1.4. Facteurs génétiques**

L'intervention de facteurs génétiques, comme les groupes HLA <sup>[118]</sup> ou certains polymorphismes enzymatiques impliqués dans les mécanismes de défense aux agressions et dans le métabolisme de la matrice extracellulaire ont été étudiés, mais aucune conclusion ferme ne peut en être tirée actuellement.

#### **3.1.5. Facteurs histologiques et biochimiques**

Des facteurs histologiques et biochimiques sont clairement identifiés comme associés à un risque d'évolution de la maladie hépatique.

##### **✓ Activités biochimique et histologique**

L'influence de l'activité biochimique (évaluée par le taux sérique de l'ALAT - alanine aminotransférase) et histologique sur l'évolution de la maladie hépatique est suggérée chez les patients mono-infectés ou co-infectés par le VHC et le VIH.

Dans la plupart des études, l'activité nécrotico-inflammatoire de la maladie hépatique semblait associée au risque de progression de la fibrose en analyse multivariée (99). Ceci est suggéré par des études longitudinales montrant une moindre sévérité de la fibrose chez les patients ayant une maladie moins active et une plus grande progression de la fibrose chez les patients ayant une maladie plus active<sup>[119]</sup>. Ainsi, en analyse multivariée, l'activité nécrotico-inflammatoire élevée était le facteur prédictif indépendant principalement associé au risque de progression de la fibrose chez des patients non traités ayant eu deux PBH à 4 ans d'intervalle en moyenne (risque relatif : 25, intervalle de confiance : 7-238,  $p = 0,004$ ).

L'influence de l'activité biochimique et histologique peut se résumer de la façon suivante : une activité marquée est associée à un risque de progression de la fibrose et à un risque accru de CHC en cas de cirrhose. L'absence d'activité paraît au contraire associée à une stabilité histologique et à un moindre risque de CHC en cas de cirrhose (7 % versus 70 %). Ce résultat est conforté par les études comparant les patients ayant des transaminases sériques constamment normales aux patients ayant des transaminases sériques constamment anormales: la vitesse de progression de la fibrose est significativement plus élevée chez les seconds.

Dans notre série, nous avons noté que 55,6% des patients avec un taux d'ALAT supérieur ou égal à 2 fois la normale avaient une fibrose sévère contre 44,4% avec un taux d'ALAT inférieur à 2 fois la normale. Mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,212$ ).

✓ **Fibrose**

L'existence d'une fibrose histologique significative, à un moment donné de l'évolution, paraît prédictive de sa propre aggravation ultérieure <sup>[120]</sup>.

✓ **Fer**

En cas d'hépatite chronique C, il existe fréquemment une surcharge histologique en fer, hépatocytaire mais surtout macrophagique ou mixte. Cette surcharge est le plus souvent modérée. Dans l'étude de Hezode et coll., la prévalence de cette surcharge était surtout importante chez les malades atteints de cirrhose : entre 40,8 % et 35,6 % des malades en cas de score Metavir F0 à F3 versus 78,9 % en cas de cirrhose. La surcharge en fer pourrait avoir un rôle aggravant sur la progression de la fibrose et favoriser la carcinogénèse hépatique. Le mécanisme conduisant à cette surcharge n'est pas connu ; il ne paraît pas faire intervenir la mutation hétérozygote C282Y du gène HFE mais ce point est controversé.

En revanche, en cas de mutation homozygote C282Y associée ou de surcharge secondaire à des transfusions répétées pour thalassémie <sup>[121]</sup>, il existait une aggravation des lésions hépatiques et notamment de la fibrose.

En pratique, l'intérêt de la détection de la surcharge en fer et de son traitement éventuel (saignées répétées) n'est pas connu. Il faut signaler que l'effet favorable des saignées sur les résultats du traitement antiviral, observé dans certaines études, est en fait controversé. La réalisation d'une déplétion en fer n'a pas été recommandée par les conférences de consensus française et américaine.

✓ **Stéatose**

Comme souligné précédemment, l'existence d'une stéatose hépatique est fréquente au cours de l'hépatite chronique C. À titre d'exemple, elle était observée dans 61 % des cas dans l'étude de Hourigan et coll. <sup>[102]</sup>. Son intensité étant très variable d'un malade à l'autre : inférieure à 30 % des hépatocytes dans 41 % des cas, comprise entre 30 et 70 % dans 11 % des cas, et supérieure à 70 % des hépatocytes dans 9 % des cas. Elle paraît favorisée par différents facteurs : certains sont indépendants de l'infection par le VHC : le surpoids, évalué par l'indice de masse corporelle, ou l'obésité viscérale <sup>[101,102]</sup> mais aussi la consommation excessive d'alcool.

Le VHC de génotype 3 entraînerait une stéatose beaucoup plus marquée que les autres génotypes viraux, qui serait susceptible de régresser en cas de guérison virologique après traitement. Dans une étude, le génotype 3 était le facteur explicatif principal de la stéatose lorsque l'on excluait les malades ayant un surpoids ou une consommation excessive d'alcool <sup>[122]</sup>.

La stéatose serait un facteur pathogénique responsable de l'aggravation des lésions hépatiques chez les malades infectés par le VHC, mais ce point nécessite d'être confirmé. Si l'on se fonde sur les études impliquant la stéatose dans la genèse des lésions de stéatohépatite non alcoolique en dehors de toute infection par le VHC, il paraît raisonnable d'admettre le rôle aggravant de cette lésion en cas d'hépatite chronique C. Cette constatation renforce l'intérêt des mesures d'interruption de la consommation d'alcool mais aussi d'amaigrissement, comme précédemment souligné.

### **3.2. Facteurs liés à l'environnement**

Certains comportements, de même que des coinfections, peuvent entraîner une aggravation de la maladie hépatique.

#### **3.2.1. Consommation d'alcool**

La consommation excessive d'alcool est un facteur majeur de progression de la fibrose identifié dans la plupart des études cliniques.

Expérimentalement, l'alcool augmente la réplication du VHC, la complexité des quasi-espèces, la mort hépatocytaire et la surcharge en fer, et diminue la réponse immunitaire. Chez les malades infectés par le VHC, la virémie quantitative est proportionnelle à l'importance de la consommation quotidienne d'alcool.

Son rôle aggravant de la progression de la fibrose est bien établi pour une consommation quotidienne d'alcool supérieure à 40-50 grammes. L'influence de ce facteur serait surtout nette chez les malades ayant une fibrose significative (F2 à F4) après 10 ans d'infection, et ne concernerait pas (ou peu) les sujets ayant une fibrose minime (F1).

L'interruption de la consommation d'alcool est généralement suivie, en tout cas à court terme, d'une diminution de l'activité biochimique et histologique de l'hépatite chronique.

L'influence néfaste de quantités plus faibles d'alcool est controversée ; son étude se heurte à la difficulté pratique d'obtenir une évaluation précise de la consommation quotidienne. Une faible consommation d'alcool pourrait aggraver les lésions hépatiques <sup>[123]</sup>, notamment en cas de stéatose associée<sup>[124]</sup>.

En pratique, il est habituellement conseillé aux malades atteints d'hépatite chronique C de cesser toute consommation régulière d'alcool.

Il ne nous était pas possible d'étudier ce facteur dans notre étude.

### **3.2.2. Consommation de tabac**

Un rôle aggravant de la consommation de tabac sur la progression de la fibrose a été suggéré récemment par plusieurs études [125]. Ce rôle néfaste nécessite une confirmation compte-tenu de la forte prévalence du tabagisme. La conséquence pratique pour les malades serait l'arrêt du tabac, mais les conséquences réelles de cette mesure sur la progression de la fibrose sont encore inconnues.

### **3.2.3. Consommation du cannabis**

Le rôle délétère du cannabis a été démontré dans plusieurs études.

En effet, les récepteurs des cannabinoïdes CB1 et CB2 sont activés par des ligands endogènes lipidiques et par les phytocannabinoïdes présents dans les feuilles de Cannabis Sativa.

Un travail sur des biopsies chirurgicales a montré qu'il existe une induction marquée de l'expression des récepteurs CB1 et CB2 dans le foie cirrhotique.

Cette observation suggérait un rôle du système cannabinoïde dans la fibrogenèse.

Une étude a évalué l'impact de l'usage de cannabis, un ligand des récepteurs CB1 et CB2, chez des malades atteints d'hépatite C et a montré que l'usage régulier de cannabis est un facteur prédictif indépendant de sévérité de la fibrose et de la stéatose.

Ces résultats ont été confirmés par une étude canadienne<sup>[126]</sup>.

Une approche expérimentale a permis de préciser le rôle spécifique des deux récepteurs :

- l'invalidation du récepteur CB1 ou l'administration de rimonabant, un antagoniste de ce récepteur, ralentit la progression de la fibrose dans trois modèles.

- des travaux ont également permis de démontrer que l'activation endogène du récepteur CB2 ralentit la progression de la fibrose, contrebalançant ainsi les effets délétères déterminés par la suractivation du récepteur CB1.

Afin d'étayer ces résultats sur le plan clinique, une étude a évalué l'impact de la consommation de cannabis sur la progression de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C. Deux cent soixante-dix patients consécutifs atteints d'hépatite chronique virale C, de durée déterminée et prouvée histologiquement, ont été inclus.

Les données épidémiologiques usuelles ont été recueillies et un questionnaire standardisé a évalué la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis durant la période d'exposition au virus C. Les patients ont été classés en trois groupes selon leur consommation de cannabis : non-fumeurs (51 %), fumeurs occasionnels (moins d'un joint par jour : 17 %) et fumeurs quotidiens (au moins un joint par jour pendant la durée de la maladie : 32 %).

La fibrose a été évaluée selon la classification en cinq stades de Metavir (F0–F4 ; F0 : absence de fibrose ; F4 : cirrhose). Deux critères de jugement ont été analysés :

- la vitesse de progression de la fibrose définie par le rapport entre le stade de fibrose et la durée estimée de la maladie,
- et la sévérité de la fibrose définie par un stade de fibrose supérieur ou égal à F3.

En analyse multivariée, la consommation quotidienne de cannabis était un facteur prédictif indépendant de fibrose sévère ou de vitesse rapide de progression de la fibrose <sup>[127]</sup>.

Ces résultats suggèrent donc que le système endocannabinoïde favorise la progression de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite chronique virale C et ont conduit à recommander à ces patients de s'abstenir d'un usage régulier de cannabis.

#### **3.2.4. Coïnfection par le virus de l'hépatite B (VHB)**

L'impact d'une infection virale B associée à l'infection virale C est clair : la cirrhose est plus fréquente chez les patients ayant une double infection par le VHB et le VHC, par comparaison aux patients mono-infectés par le VHC. Ceci est vrai dans la population générale et aussi dans les populations immunodéprimées, notamment les transplantés rénaux.

#### **3.2.5. Coïnfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) – Immunodépression**

L'effet de l'immunosuppression sur la progression des lésions hépatiques est clairement établi comme étant défavorable <sup>[128]</sup>.

L'hépatite chronique C étant considérée comme principalement immunomédiée, la diminution de la cytotoxicité liée à l'immunosuppression aurait pu rendre compte d'une maladie hépatique moins nécrotico-inflammatoire

que celle observée dans le cadre de la mono-infection et par là-même moins fibrosante. Au contraire, l'ensemble des situations d'immunosuppression s'accompagne de maladies hépatiques plus sévères. Ceci a été clairement montré chez les patients co-infectés par le VIH et chez les transplantés rénaux ou hépatiques. Ainsi, chez les patients co-infectés par le VIH, la morbidité en termes d'hospitalisations est trois fois supérieure. La plus grande sévérité de l'hépatopathie virale C chez les immunodéprimés rend compte d'une mortalité accrue. La mortalité liée à la maladie du foie (cirrhose et CHC) est de fréquence croissante ces dix dernières années, rendant compte d'environ 10 % des décès des sujets infectés par le VIH. Si, dans le cadre de la co-infection, l'intrication de facteurs confondants peut être évoquée pour rendre compte de cette sévérité supérieure (cytotoxicité directe du virus, cytotoxicité immuno-médiée dans le cadre d'hépatites de restauration, stéato-hépatites liées aux médicaments antirétroviraux, hépatotoxicités médicamenteuses et autres hépatites toxiques liées à l'alcool, aux stupéfiants ou à des médicaments psychotropes). La plus grande sévérité de la maladie chez les transplantés rénaux ou hépatiques (le risque de cirrhose est de 20 % à 5 ans) reflète très probablement l'impact négatif de l'immunosuppression. Celle-ci, possiblement du fait de l'augmentation de la charge virale, conduit à une vitesse de progression plus rapide de la fibrose.

D'autre part, Martinez-sierra et coll. ont étudié 41 patients co-infectés par le VIH et le VHC et 147 patients mono infectés par le VHC en Espagne après 1996, ils ont trouvé une fibrose plus sévère et une vitesse de fibrose plus rapide chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC que chez les patients mono infecté par le VHC.

Ainsi l'effet de l'immunosuppression sur la progression des lésions hépatiques est clairement établi comme étant défavorable.

### **3.3. Facteurs liés au virus C**

Certaines caractéristiques du virus et de sa multiplication pourraient avoir une influence aggravante.

#### **3.3.1. Génotype**

Un grand nombre d'études suggèrent que le génotype viral n'influence pas la sévérité de la maladie hépatique. Une influence délétère du génotype 1, évoquée par certaines études a été attribuée à la présence de facteurs confondants (tels que l'ancienneté de l'infection ou l'âge au moment de la contamination), ce qui ne permet pas de conclusion définitive (101). Cependant, plusieurs études cas-témoins appariant les patients sur l'âge au moment de la contamination ou l'ancienneté de l'infection, ainsi que le modèle de la transplantation hépatique (qui suggère dans au moins deux<sup>[129]</sup> des trois études principales un effet délétère de l'infection par le génotype 1b) justifient de poursuivre les recherches sur un lien potentiel.

D'autre part, Rumi et al. avaient déjà décrit précédemment 2 cas d'exacerbations biologiques aiguës chez des malades infectés par un génotype 2, associés à une détérioration histologique rapide après 8 et 15 ans d'évolution lente de la fibrose, suggérant l'influence du génotype. Cette étude rétrospective monocentrique comparait dans une cohorte de malades non traités, 100 malades infectés par un génotype 2c à 106 malades infectés par un génotype 1b, en l'absence des facteurs de risque habituels d'évolution rapide de la fibrose (infection par le VIH ou le VHB, surconsommation d'alcool, auto-immunité

associée). Ces malades ont été suivis 71 mois (extrêmes 24-144) par un examen clinique, un dosage semestriel de transaminases, voire plus en cas d'exacerbation. L'exacerbation était définie par une augmentation des ALAT supérieure à 400 UI/ml ou un rapport « valeur maximale/valeur minimale » supérieur ou égal à 8. La fin de l'exacerbation était définie par une diminution des ALAT de 50 %. Les autres causes de cytolysse aiguë étaient systématiquement éliminées : virus de l'hépatite A, VHB, cytomégalovirus, Epstein Barr virus, herpès simplex virus, recherche des facteurs de contamination et nouvelle détermination du génotype viral C pour rechercher une surinfection, auto-immunité, hépatotoxicité secondaire à la prise d'alcool, de toxiques et de médicaments).

L'analyse multivariée prenait en compte les variables suivantes : âge, sexe, durée d'infection, sévérité des lésions histologiques, mode de contamination, niveau initial des ALAT, anticorps anti-HBc, génotype, nombre d'exacerbations.

Les transaminases restaient normales chez 9 % et élevées chez 72 % des malades. Trente-neuf exacerbations ont été observées (19 %). Trente et un malades étaient infectés par un génotype 2c (55,6/1000/an) et 8 par un 1b (15/1000/an). Onze malades avaient initialement des transaminases normales et 28 des transaminases élevées. Une à 4 exacerbations/malade étaient observées avec un délai médian de survenue de 47 mois <sup>[12-126]</sup>, 5 à la fin de la 1ère année de suivi et ultérieurement pour les 34 autres malades.

Cette étude souligne l'existence d'un profil biologique évolutif caractérisé par des exacerbations qui sont plus fréquentes en cas de génotype 2 par rapport au génotype 1.

Ces exacerbations seraient responsables d'une progression plus rapide de la fibrose hépatique. Cette corrélation est peut-être spécifique de l'Italie et devrait être vérifiée dans d'autres zones géographiques, d'autant plus qu'elle n'a pas été précédemment décrite.

Ces exacerbations biologiques pourraient être expliquées par des variations de la réponse immunitaire (comme dans l'hépatite chronique B), peut-être induites par la diversité génomique de la souche virale.

Dans notre étude, 51,4% des patients de génotype 1 avaient une fibrose sévère contre 51,7 % des patients de génotype non 1. Nous n'avons pas noté de différence significative entre les deux groupes ( $p= 0,966$ ).

Ainsi il n'était possible d'établir une corrélation entre le génotype et l'apparition de fibrose sévère dans l'hépatite C.

### **3.3.2. Virémie**

Bien que l'on considère que la physiopathogénie de l'infection virale C soit principalement immuno-médiée (et donc indépendante du niveau de multiplication virale), un plus grand nombre d'études suggère une influence aggravante de la virémie quantitative. En effet, une augmentation de l'index d'activité histologique était observée de façon parallèle à celle de la virémie C. Parallèlement, l'index de fibrose croissait avec la charge virale, suggérant une influence directe de la virémie quantitative sur la fibrogenèse, indépendante de la stéatose et de la surcharge en fer. Les résultats chez les transplantés hépatiques vont dans le même sens.

Si la récurrence virale C est constante après transplantation, son impact est variable : des patients gardant un foie normal, d'autres développant une hépatite aiguë lobulaire ou une hépatite chronique ; six ans après la transplantation. Environ 20 % des sujets infectés par le VHC développent une cirrhose. Il a été montré que la charge virale était plus élevée chez les patients développant une hépatite lobulaire ou chronique.

Ceci est vrai lorsqu'on s'intéresse non plus à la charge virale du sang périphérique mais à la quantification intra-hépatique de l'ARN du VHC, qui est plus élevée chez les patients développant une hépatite lobulaire qu'une hépatite chronique. Cet impact direct de la multiplication virale est aussi suggéré chez les sujets coinfectés par le VIH dont la maladie hépatique est plus sévère malgré des caractéristiques générales comparables. Les seuls éléments distinctifs sur le plan virologique étant la charge virale C intra-hépatique significativement plus élevée et positivement corrélée à la présence des antigènes du VHC détectés par immunohistochimie dans le foie (communication personnelle).

Dans notre étude, 55,7% des patients avec virémie faible avaient une fibrose sévère contre 44,6% avec virémie forte. La différence n'était pas significative  $p=0,217$ .

Ainsi, il n'y avait aucune association entre la virémie et la survenue de fibrose sévère chez nos malades.

### **3.4. Modèles prédictifs**

Des modèles théoriques de progression de la fibrose prenant en compte les différents facteurs identifiés précédemment ont été établis, avec pour objectif d'identifier des profils de malades ayant une vitesse de progression différente et

de tenter de prévoir le délai d'évolution vers la cirrhose. Ces modèles ont principalement été élaborés à partir de populations de malades ayant eu une seule PBH et dont la date de contamination était considérée comme connue (avec plus ou moins de précision).

Trois facteurs indépendants principaux influençant la progression de la fibrose ont été identifiés : l'âge au moment de la contamination, la consommation d'alcool et le sexe <sup>[131; 98]</sup>. Ces facteurs expliqueraient au moins un tiers de la variabilité de la vitesse de progression de la fibrose.

Dans le modèle de Poynard et coll. (1997), en l'absence de traitement, la médiane globale de progression vers la cirrhose était de 30 ans. Les malades ont été séparés en trois groupes : les « fibroseurs rapides », les « fibroseurs intermédiaires » et les « fibroseurs lents » : 33 % des sujets aboutissaient à la cirrhose en moins de 20 ans, et 31 % en plus de 50 ans. À titre d'exemple, une femme contaminée avant 40 ans et consommant moins de 50 g/j d'alcool avait un risque très faible de progression vers la cirrhose (médiane : 42 ans) ; à l'opposé, un homme contaminé après 40 ans avait une médiane de progression vers la cirrhose de 13 ans.

Le premier modèle proposé par Poynard et coll. considérait que la vitesse de progression de la fibrose était un phénomène linéaire. En fait, cette linéarité n'a pas été démontrée à long terme. Des études plus récentes suggèrent que la vitesse de progression de la fibrose pourrait augmenter avec le temps. Dans une étude de Poynard et coll. (2001), l'histoire naturelle a été remodelée en quatre périodes successives. La progression de la fibrose, à peu près linéaire au sein de chaque période, augmentait d'une période à l'autre : très lente pendant dix ans, lente les quinze années suivantes, intermédiaire pendant dix ans, et rapide les

cinq dernières années. L'augmentation était surtout importante après l'âge de 50 ans : la vitesse de progression de la fibrose était 300 fois plus rapide entre 61 et 70 ans qu'entre 21 et 40 ans. Cette hypothèse d'une accélération de la progression de la fibrose après 50 ans pourrait tempérer les jugements optimistes concernant l'évolution des sujets contaminés très jeunes dont le devenir réel à long terme est encore inconnu.

Ces modèles restent néanmoins des simulations fondées sur des hypothèses issues des données fragmentaires disponibles, reposant sur une seule biopsie hépatique. De plus, dans ces études, la date de contamination est souvent imprécise, et les malades chez lesquels elle est inconnue en sont exclus. Des études prospectives, avec des biopsies hépatiques répétées, sur de larges cohortes de patients sont nécessaires. Quelques études réalisées chez des malades ayant eu au moins deux biopsies sont actuellement disponibles<sup>[132]</sup>. Les conclusions sont limitées par le faible délai séparant les PBH (de l'ordre de 3 à 5 ans) au regard de la longueur d'évolution de l'hépatite chronique C, et le fait que ces études incluent des malades très sélectionnés, ayant habituellement des lésions minimales à l'inclusion et donc non traités. Néanmoins, certaines de ces études ont permis de mettre en évidence des discordances entre les prédictions des modèles théoriques (fondés sur une seule PBH) et l'évolution réelle des lésions (mises en évidence par la comparaison des PBH successives)<sup>[133]</sup>. De même, les facteurs de progression identifiés peuvent différer en fonction de la méthode utilisée. Ces résultats confirment donc que les modèles actuels sont amenés à être modifiés. En particulier, l'influence de certains facteurs (surpoids, troubles métaboliques et tabagisme) sur la progression de la fibrose est encore imprécise et il existe probablement d'autres facteurs encore inconnus.

Dans notre étude trois variables ont été introduites dans le modèle de régression multiple : l'âge, le taux d'ALAT et la virémie. Des trois variables étudiées, l'âge a été significativement associé à une fibrose sévère à l'analyse multivariée.

Ainsi, les sujets atteints d'hépatite C chronique âgés de plus de 50 ans avaient plus de risque d'avoir une fibrose sévère (F3 ou F4) que ceux âgés de 50 ans ou moins ( $p < 0,0001$ ).

Le taux d'ALAT et la virémie n'avaient pas d'influence significative sur le score de fibrose

→ Ainsi, notre travail confirme les résultats des études antérieures en montrant que les facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique sont nombreux. Ils doivent être évalués lors de la prise en charge d'un patient : âge, sexe masculin, consommation d'alcool et/ou de cannabis, syndrome métabolique (surpoids ou obésité, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie), coïnfection avec le VIH ou le VHB, génotype 3.

**Tableau XV : Facteurs associés à la progression de la fibrose hépatique.**

<b>Hôte</b>	<b>Virus</b>
<b>Sexe masculin</b>	<b>Génotype 3</b>
<b>Age élevé lors de la contamination</b>	<b>Coïnfection avec le VHB ou le VIH</b>
<b>Inflammation intra-hépatique</b>	
<b>Stade de fibrose</b>	
<b>Transplantation d'organe</b>	
<b>Consommation d'alcool</b>	
<b>Syndrome métabolique</b>	



# *Conclusion*

L'hépatite virale C chronique reste une maladie répandue et constitue un problème majeur de santé publique.

Toute hépatite C chronique doit faire l'objet, avant l'initiation d'un traitement, d'un bilan, incluant le diagnostic sérologique et virologique, et la détermination de la sévérité de la maladie. Si la ponction biopsie hépatique reste la règle, les instances sanitaires encouragent toute fois le recours aux marqueurs non invasifs spécifiques pour uniformiser les résultats cliniques.

Le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C a considérablement progressé au cours des dernières années avec l'apparition de nouvelles molécules antivirales ciblant spécifiquement et directement le virus.

L'infection chronique, restant longtemps silencieuse avant l'apparition d'une fibrose, cirrhose, voire d'un carcinome hépatocellulaire, l'hépatite C est souvent diagnostiquée dans des contextes à risque ou à la suite d'un bilan biologique de routine.

L'évolution vers la fibrose hépatique de cette maladie doit être quantifiée, des tests de quantification de la fibrose sont désormais disponibles en ambulatoire.

Un stade F2 au rendu des tests, marque un tournant thérapeutique, qui dans la prise en charge ne doit pas être négligé au risque de voir apparaître une évolution encore plus sévère des lésions hépatiques pouvant compromettre ou retarder la mise en route d'un traitement.

Les facteurs associés à la progression de la fibrose sévère chez les patients atteints d'hépatite C ont été décrits dans de nombreuses études.

Notre travail permet néanmoins d'insister sur la prévalence de ces facteurs. Ceux-ci sont nombreux parmi lesquels on note : l'âge > 40 ans lors de l'infection, le sexe masculin, la consommation de plus de 50 g d'alcool/j, l'immunosuppression et la stéatose.... Ils doivent être évalués lors de la prise en charge d'un patient.

Ces facteurs risquent de s'aggraver au cours du traitement antiviral mettant en jeu la bonne observance thérapeutique et ainsi le pronostic vital du malade.

Dans notre étude menée au service de médecine interne A2 de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, on n'a pas trouvé de corrélation significative entre les variables étudiées (le génotype, la charge virale et les transaminases) et l'apparition de fibrose sévère.

En analyse univariée et multivariée, seul l'âge a été associé à la survenue de fibrose sévère avec un  $p < 0,0001$ .

Ces résultats doivent amener à proposer une évaluation régulière chez les sujets atteints d'hépatite C, et la recherche des facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique. La détection précoce et la prise en charge appropriée de ces facteurs permet d'optimiser l'adhésion au traitement et la réponse virologique.

Enfin nous devons, en tant que praticiens, promouvoir l'éducation thérapeutique qui doit être proposée à tous les patients, et adaptée à leur profil, y compris ceux en attente d'un traitement et ceux en réponse virologique soutenue.



# *Résumés*

## **Résumé**

**Titre :** Les facteurs prédictifs de la fibrose sévère (F3,F4) dans l'hépatite C.

**Auteur :** Mayssem Gabsi

**Mots clés :** Hépatite C, Fibrose hépatique, Facteurs prédictifs

**Objectifs :** L'objectif de cette étude rétrospective descriptive et analytique réalisée par le service de médecine interne A2 de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de rabat est d'évaluer les facteurs associés à une fibrose sévère en cas d'une hépatite C.

**Matériels et méthodes :** Cette étude a concerné 171 patients, atteints d'hépatite virale C avec anticorps anti HCV positifs et une PCR du VHC positive.

**Résultats :** Sur les 171 patients, l'évaluation de la fibrose était disponible chez 153 patients (soit 89,5%). 73,9% des patients avaient un âge supérieur ou égale à 50 ans contre 26,12% inférieur ou égale à 50 ans, 65,53% étaient des hommes contre 36,47% de femmes.

Sur le plan biologique, 159 patients présentaient une augmentation des ALAT avec 54,22% supérieur ou égale à deux fois la normale contre 45,28% inférieur ou égale à deux fois la normale, et une virémie faible présente chez 89,5% soit 153 patients avec 52,29% inférieur à 600000UI /ml contre 47,71% supérieur ou égale à 600000UI/ml.

Enfin le génotype disponible chez 165 patients montrait un type 1 chez 55,15% des cas contre un non 1 chez les 55,85% restants.

En analyse univariée et multivariée seul l'âge est associé à une fibrose sévère avec  $p < 0,0001$ .

### **Conclusion :**

Les personnes atteintes d'hépatite C restent exposées au risque de passage de l'infection à VHC à la chronicité avec les risques de survenue de complications tel que la fibrose.

Plusieurs facteurs ont été incriminés dans la survenue et l'aggravation tels que : âge, sexe masculin, consommation d'alcool et /ou de cannabis, coinfection avec le VIH ou le VHB... Ces facteurs doivent être évalués et pris en charge.

## **Abstract**

**Title :** Predictive factors of severe fibrosis (F3, F4) in C hepatitis

**Author :** Mayssem Gabsi

**Keywords:** Type C hepatitis, Hepatic fibrosis, Predictive factors

**Objectives:** the aim of this descriptive retrospective and analytical study carried out by the A2 Internal Medicine Service of the military hospital of instruction Mohamed V of Rabat, is to evaluate the factors associated to a severe case of fibrosis in case of type C hepatitis.

**Materials and Methods:** This study has involved 171 patients with a viral chronic type C hepatitis in which there are positive anti HCV antibodies and a PRC of a HCV.

**Results:** Of the 171 patients with a chronic type C hepatitis, the evaluation of the fibrosis was possible with 153 patients, meaning 89,5% of the study population. 73,9% of the patients were 50 years old or over, against 26.12% who were either 50 or below. 65.53% were men, against 36.47 women.

On biological level, 159 patients presented an increase of the ALAT with 54.22% equal or above twice the normal, against 45.28% below or equal twice the normal, and a low viremia found in 89.5%, meaning 153 patients with 52.29% below 600000UI /ml against 47.71% over or equal to 600000UI/ml.

Finally the available genotype in 165 patients showed a type 1 in 55.15% of the cases against a no in the remaining 55.85%.

In univariate and multivariate analysis only age is associated with severe fibrosis ( $p < 0.0001$ ).

### **Conclusion:**

The people with type C hepatitis remain exposed to the risk of transforming the HCV infection into a chronic one with complications such as fibrosis.

Several factors have been implicated in the onset and worsening such as : age, masculinity, alcohol and / or cannabis, coinfection with HIV or HBV, metabolic syndrome ... have to be evaluated and addressed.

**الملخص**

**العنوان:** العوامل التنبؤية لتليف شديد (F3، F4) في التهاب الكبد الوبائي

**الكاتب:** ميسم القابسي

**الكلمات الأساسية:** التهاب الكبد نوع C ، تليف كبدي، والعوامل التنبؤية

**الأهداف:** الهدف من هذه الدراسة الوصفية والتحليلية التي تقوم بها دائرة الطب الباطني A2 بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط، هو تقييم العوامل التنبؤية لتليف في حالة التهاب الكبد من نوع C. المواد والطرق: شملت هذه الدراسة 171 مريضا الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن مع ايجابية الأجسام المضادة وايجابية تقنية .

**النتائج:** من المرضى الذين يعانون التهاب الكبد المزمن نوع C، 153 مريضا تم لديهم تقييم التليف ، وهذا ما يعادل 89.5% من عينة الدراسة. 73،9% من المرضى كان عمرهم يتجاوز 50 عاما ، مقابل 26.12 % عمرهم لا يتجاوز إما 50 سنة نسبة الرجال كانت 65.53% و نسبة النساء كانت 36.47%.

على الصعيد البيولوجي مع 54.22% من المرضى كانت لديهم نسبة ALAT اكثر من ضعف وضعها الطبيعي، في حين 45،28% من المرضى المرضى كانت لديهم نسبة ALAT اقل من ضعف وضعها الطبيعي اما بالنسبة لفيروسية الدم كانت منخفضة عند، 89.5%، وهذا يعني 153 مريضا 52.29% من المرضى كانت لديهم نسبة لفيروسية الدم أقل من UI600000 / مل مقابل 47،71% كانت لديهم هذه النسبة اكثر من UI600000 / مل.

وأخيرا النمط الجيني الذي كان متوفرا عند 165 مريضا 55.15% من المرضى كان لديهم نمط جيني من صنف 1 مقابل 55.85% الذين كان نمطهم الجيني من صنف آخر .

في تحليل أحادي المتغير والمتغيرات المتعددة وجدنا ان العمر فقط له علاقة مع تليف شديد , استنتاج:

الأشخاص الذين يعانون من التهاب الكبد نوع C معرضون لخطر تحويل التهاب الكبد الى مرض مزمن مع إمكانية حدوث مضاعفات مثل تليف الذي يكون نتيجة عدة عوامل مثل السن والذكورة، واستهلاك الكحول وأو عدوى مرافقة القنب بفيروس نقص المناعة البشرية أو الالتهاب الكبدي الوبائي ب،... لذلك يجب دراسة هذه العوامل و تقييمها



*Annexe*

## Score de Child-Pugh

INR : International normalized ratio ; TP : taux de prothrombine.			
	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ( $\mu\text{mol/l}$ )	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points :

- Child-Pugh A (5-6 points) : survie à 1 an de 100%
- Child-Pugh B (7-9 points) : survie à 1 an de 80%
- Child-Pugh C (10-15 points) : survie à 1 an de 45%



# *Bibliographie*

- [1]. HELLE F, COCQUEREL L.  
L'entrée du virus de l'hépatite C dans ses cellules cibles. *Virologie* 2008;12(2):105-16
- [2]. VOISSET C, DUBUISSON J.  
Functional hepatitis C virus envelope glycoproteins.  
*Biology of the Cell* 2004;96:413–20
- [3]. PAVIO N, TAYLOR DR, LAI MM.  
Detection of a novel unglycosylated form of hepatitis C virus E2 envelope protein that is located in the cytosol and interacts with PKR.  
*Journal of virology* 2002;76(3):1265–72
- [4]. PAWLOTSKY JM.  
Le virus de l'hépatite C.  
*Médecine/Sciences* 2002;18:303-14
- [5]. MAJEAU N, GAGNE V, BOLDUC M, LECLERC D.  
Signal peptide peptidase promotes the formation of hepatitis C virus non-enveloped particles and is captured on the viral membrane during assembly. *Journal of General Virology* 2005;86:3055–64
- [6]. KIM KH, HONG SP, KIM K, PARK MJ, KIM KJ, CHEONG J.  
HCV core protein induces hepatic lipid accumulation by activating SREBP1 and PPARc. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007;355:883–8
- [7]. FISCHER R, BAUMERT T, BLUM HE  
Hepatitis C virus infection and apoptosis  
*World J Gastroenterol* 2007;13(36):4865-72

- [8]. SATO Y, KATO J, TAKIMOTO R, TAKADA K, KAWANO Y, MIYANISHI K et al.  
Hepatitis C virus core protein promotes proliferation of human hepatoma cells through enhancement of transforming growth factor  $\alpha$  expression via activation of nuclear factor- $\kappa$ B Hepatitis 2006;55:1801–8.
- [9]. KANDA T, STEELE R, RAY R, RAYL RB  
Small interfering RNA targeted to hepatitis C virus 5' nontranslated region exerts potent antiviral effect Journal of virology 2007;81(2):669–76
- [10]. KIM YK, KIM CS, LEE SH, JANG SK  
Domains I and II in the 5' Nontranslated Region of the HCV genome are required for RNA replication Biochemical and Biophysical Research Communications 2002;290:105–12
- [11]. PENIN F, DUBUISSON J, REY FA, MORADPOUR D, PAWLOTSKY JM  
Structural biology of hepatitis C virus Hepatology 2004;39:5–19
- [12]. STEINMANN E, PENIN F, KALLIS S, PATEL AH, BARTENSCHLAGER R, PIETSCHMANN T  
Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions Plos pathogens 2007;3(7):962-71
- [13]. DUBUISSON J, PENIN F, MORADPOUR D  
Interaction of hepatitis C virus proteins with host cell membranes and lipids Trends in Cell Biology 2002;12(11):517-23
- [14]. JONES CT, MURRAY CL, EASTMAN DK, TASSELLO J, RICE CM  
Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus Journal of virology 2007;81(16):8374–83

- [15]. DENG L, NAGANO-FUJII M, TANAKA M, NOMURA-TAKIGAWA Y, IKEDA M, KATO N et al NS3 protein of hepatitis C virus associates with the tumour suppressor p53 and inhibits its function in an NS3 sequence-dependent manner *Journal of General Virology* 2006;87:1703–13
- [16]. THIERS V, TUVERI R, BRECHOT C  
Epidémiologie moléculaire du virus de l'hépatite C *Revue Française des Laboratoires* 2000;320:41-8
- [17]. ZEIN NN  
Clinical significance of hepatitis C virus genotypes  
*Clini. Microbiol. Rev* 2000;13(2):223–35
- [18]. DJEBBI A, SADRAOUI A, TRIKI H  
Comparaison de différentes méthodes de génotypage du virus de l'hépatite C *Annales de Biologie Clinique* 2003;61;6:689-95
- [19]. ASSELAH T, RUBBIA-BRANDT L, MARCELLIN P, NEGRO F  
Steatosis in chronic hepatitis C: Why does it really matter? *Gut* 2006;55:123–30
- [20]. CACOUB P, OHAYON V, SEKKAT S, DUMONT B, SBAI A, LUNEL F et al.  
Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C au Maroc *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:169-73
- [21]. BENOUDA A, BOUJDIYA 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* 2008;doi:10.1016/j.patbio.2008.07.006

- [22]. ROUDOT-THORAVAL F  
Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C  
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B138-B143
- [23]. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS)  
WHO Weekly epidemiological record 2002;77:41-8
- [24]. MARCELLIN P  
L'hépatite C en 2007 « Des progrès. Peut-on mieux faire... »  
Gastroenterol Clin Biol 2007;31:4S3-4S6
- [25]. SEKKAT S, KAMAL N, BENALI B, FELLAH H, AMAZIAN K,  
BOURQUI A et al. Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de  
séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc Néphrologie &  
Thérapeutique 2008;4:105-10
- [26]. KAMAR N, IZOPETC J, ROSTAING L  
Prévalence et incidence du virus de l'hépatite C en hémodialyse :  
dépistage et prévention Néphrologie & Thérapeutique 2008;4:89-91
- [27]. BENJELLOUN S, BAHBOUHI B, SEKKAT S, BENNANI A, HAD N,  
BENSLIMANE A.  
Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in  
Moroccan population groups. Res. Virol. 1996;147:247-55
- [28]. ARMSTRONG GL, WASLEY A, SIMARD EP, MCQUILLAN GM,  
KUHNERT WL, ALTER MJ  
The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999  
through 2002 Ann Intern Med. 2006;144:705-14.

- [29]. BELL BP, Manos MM, ZAMAN A, TERRAULT N, THOMAS A, NAVARRO VJ et al.  
The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: Results from population-based surveillance Am J Gastroenterol 2008;103:2727–36
- [30]. BLANCHET E, DEFOSSEZ G, VERNEAU A, INGRAND I, SILVAIN C, BEAUCHANT M  
Epidémiologie et prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C dans la Région Poitou-Charentes :Etude transversale comparative 1997-2000 Gastroenterol Clin Biol 2003;27:1026-30
- [31]. MEFFRE ET C, LARSEN C, PERIN A, BOURAOUI L, DELAROCQUE-ASTAGNEAU L  
Surveillance de l'activité de dépistage et contrôle de dépistage de l'hépatite C au sein du réseau de laboratoires Rena-VHC, France, 2000-2001 BEH 2003, n°16-17 :86-89
- [32]. SABRO A, ALAOUI R  
L'hépatite C : à propos de 73 cas :1994-1998.  
Thèse de l'université Hassan II 2000;N°:264.
- [33]. DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, PILLONEL J, DE VALK H, PERRA A, LAPERCHE S, DESENCLOS JC. Les modes de transmission du virus de l'hépatite C : approches méthodologiques Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54:1S5-1S14

- [34]. NGO Y, MAUGAT S, DUONG QT, NGUYEND TNH, ASTAGNEAUA P  
Risque d'hépatite C lié à des pratiques traditionnelles : une étude cas témoins à Ho-Chi-Minh-Ville, Vietnam Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 2007;55:107–12
- [35]. PILLONEL J, LAPERCHÉ S  
Risque résiduel de transmission du VIH, du VHC et du VHB par transfusion sanguine entre 1992 et 2002 en France et impact du dépistage génomique viral Transfusion Clinique et Biologique 2004;11:81–6
- [36]. <sup>1</sup> BOULAAJAJ K, ELOMARI Y, ELMALIKI B, MADKOURI B, ZAID D, BENCHEMSI N  
Infections virales : VHC, VHB et VIH chez les hémodialyses, CHU Ibn-Rochd, Casablanca Néphrologie & Thérapeutique 2005;1:274–84
- [37]. DHINGRA N, HAFNER V  
La sécurité transfusionnelle à l'échelle internationale : le rôle de l'OMS  
Transfusion Clinique et Biologique 2006;13:200–02
- [38]. YAZDANPANAH Y, DE CARLI G, MIGUERES B, LOT F, CAMPINS M, COLOMBO C et al.  
Facteurs de risque de transmission accidentelle du VHC au personnel soignant au décours d'un accident exposant au sang : une étude cas-témoins européenne Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54:1S23-1S31
- [39]. ABITEBOUL D  
Risques infectieux professionnels pour le personnel de santé  
EMC Toxicologie - Pathologie professionnelle 2006;16-546-A-10

- [40]. EMMANUELLI J, JAUFFRET-ROUSTIDE M, BARIN F  
Epidémiologie du VHC chez les usagers de drogues, France, 1993-2002  
BEH 2003, n°16-17:97-99
- [41]. GHOSN J, LERUEZ-VILLE M, CHAIX ML  
Transmission sexuelle du virus de l'hépatite C  
Presse Med 2005;34:1034-8
- [42]. ALTER MJ, KRUSZON-MORAN D, NAINAN OV, MCQUILLAN GM,  
GAO F, MOYER LA et al.  
The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988  
through 1994 The New England Journal of Medicine 1999;341(8):556-62
- [43]. DELLUC C, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, LEROUX G, IMBERT  
G, HUONGA DL et al.  
Pathologies hépatiques et grossesse  
La Revue de médecine interne 2008 ;doi:10.1016/j.revmed.2008.09.012
- [44]. BARJOAN EM, BONGAIN A, LAFFONT C, PRADIER C,  
DELLAMONICA P Infection à VHC et grossesse Médecine et maladies  
infectieuses 2005;35:S20-S21
- [45]. HUET C, DABIS F  
Transmission intra-familiale du virus de l'hépatite C dans le contexte de  
l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine : actualités et  
implications pour le dépistage Med Mal Infect 2000;30:769-72

- [46]. PLANCOULAIN S, MOHAMED MK, ARAFA N, BAKR I, REKACEWICZ C, TREGOUET DA et al. Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection  
Hepatology Gut 2008;57:1268–74.
- [47]. BROUTIN S, BOUTON V, SINÈGRE M, MARCELLIN P  
Histoire naturelle et diagnostic de l'hépatite C  
J Pharm Clin 2006;25(1):49-56
- [48]. FAFI-KREMER S, ZEISEL MB, SCHVOERER E, SOULIER E, HABERSETZER F, WOLF P et al.  
Anticorps neutralisants dirigés contre le virus de l'hépatite C  
Gastroentérol Clin Biol 2008;32:491-8
- [49]. ZARSKI JP, SOUVIGNET C  
Physiopathologie de l'infection virale C  
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B154-B162
- [50]. PAWOTSKY JM  
Virus de l'hépatite C : interactions virus-hôte et diagnostic biologique  
Méd Mal Infect 2000;30(1):14-20
- [51]. PAWLITSKY JM  
Virus de l'hépatite C et réponse immunitaire  
Gastroenterol Clin Biol 2001;25:B123-B133
- [52]. CHEN SL, MORGAN TR  
The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection  
Int. J. Med. Sci. 2006;3(2):47-52

- [53]. MODI AA, LIANG TJ  
Hepatitis C: a clinical review  
Oral Diseases 2008;14:10–4.
- [54]. NGUYEN-KHAC E  
L'hépatite C aiguë en 2005  
Gastroenterol Clin Biol 2005;29:1149-56
- [55]. HOOFNAGLE JH  
Hepatitis C: The clinical spectrum of disease  
Hepatology 1997;26(3):15s-20s
- [56]. MIAILHES P, TREPO C  
L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C  
Méd Mal Infect 2000;30(I):8-13
- [57]. TRINCHET JC  
Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C  
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B144-B153
- [58]. MOUSSALLI J, RATZIU V  
Prise en charge des hépatites virales en ville.  
EMC Traité de Médecine Akos 2008;4-1271
- [59]. CALES P  
Mesure de la fibrose hépatique  
EMC Hépatologie 2004;1:99–106

- [60]. DE LÉDINGHEN V  
Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:B9-B22
- [61]. ZARSKI JP, DOFFOEL M, FILOCHE B, MARCELLIN P, SAMUEL D, BEDOSSA B Hépatite C, cirrhose et carcinome hépatocellulaire  
*Gastroentérol clin et biol* 2008;32:S117–S120
- [62]. MARCELLIN P, PEQUIGNOT E, DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, GANNE N, HILLON P, BOVET M Evidence for high rates of HCV and HBV related mortality in FRANCE: A large-scale national survey *Journal of Hepatology* 2006;44;2:S174
- [63]. POL S, VALLET-PICHARD A, FONTAINE H  
Rôle des virus dans l'hépatocarcinogénèse *EMC hépatologie* 2002;7-005-A-50
- [64]. BUFFET C  
Hépatite chronique virale C *Revue Française des Laboratoires* 2003;358:25-30
- [65]. TEUBER G, SCHAFER A, RIMPEL J, PAUL K, KEICHER C, SCHEURLLEN M, ZEUZEM S, KRAUS  
MR Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis *Journal of Hepatology* 2008;49:923-9

- [66]. POL S, MALLET V, DHALLUIN V, FONTAINE H  
Hépatites virales  
EMC maladies infectieuses 2007;8-065-F-10
- [67]. <sup>1</sup>Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus Février 2001  
Gastroenterol Clin Biol 2003;27:177-200
- [68]. LECHERBONNIER JPJ, GOUARIN S, DINA J, VABRET A, FREYMUTH F  
Dépistage de l'hépatite C : performances analytiques trousse commerciale automatisée (CMIA-ARCHITECT® anti-VHC)  
Pathologie Biologie 2007;55:512–20
- [69]. ZACHARY P, ULLMANN M, DJEDDI S, WENDLING MJ, SCHVOERER E, STOLL-KELLER F, GUT JP  
Évaluation de deux trousse commerciales EIA pour le diagnostic de l'hépatite C dans les conditions d'un laboratoire de virologie Pathologie Biologie 2004;52:511–6
- [70]. HMAIED F, BEN MAMOU M, ARROUJI Z, SLIM A, BEN REDJEB S  
Intérêt du dépistage combiné de l'antigène de capsid et des anticorps du virus de l'hépatite C dans la réduction de la fenêtre sérologique  
Pathologie Biologie 2007;55:121–6
- [71]. DUBROUS P, TERRIER F, GARDET V, AIT-AMEUR M, HUGARD L  
Antigénémie du virus de l'hépatite C : quel intérêt pour le laboratoire de biologie clinique ? Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2005;20:408–13

- [72]. LUNEL-FABIANI F, PAYAN C  
Outils virologiques dans le diagnostic et le suivi des hépatites C  
Gastroenterol Clin Biol 2003;27:718-26
- [73]. PIVERT A, LUNEL F  
Intérêt de la charge virale au cours de l'hépatite C  
Antibiotiques 2006;8:79-84
- [74]. HALFON P, CACOUB P  
Quantification virale du virus de l'hépatite C : présent et avenir  
Rev Med Interne 2000;21:174-81
- [75]. Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) : **Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C.** Juin 2015
- [76]. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after urative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. J Viral Hepat 2010;17:287-292.
- [77]. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med 2013;158:329-337.
- [78]. Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. Clin Liver Dis 2001;5:315-34.

- [79]. Lotersztajn S, Julien B, Teixeira-Clerc F, Grenard P, Mallat A. Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:605—28.
- [80]. Beaussier M, Wendum D, Schiffer E, Dumont S, Rey C, Lienhart A, et al. Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries. *Lab Invest* 2007;87:292—303.
- [81]. Wells RG. The role of matrix stiffness in regulating cell behavior. *Hepatology* 2008;47:1394—400.
- [82]. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest* 2007;117:539—48.
- [83]. Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006;10:76—99.
- [84]. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007;13:1324—32.
- [85]. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004;39:273—8.
- [86]. Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, McHutchison JG, Gish RG, Afdhal NH, et al. Oral IDN-6556, an antiapoptotic caspase inhibitor, may lower aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46:324—9.

- [87]. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105—17.
- [88]. <sup>1</sup> Mehal WZ, Friedman S. The role of inflammation and immunity in the pathogenesis of liver fibrosis. In: Gershwin ME, Veiriling JM, Manns M, editors. *Liver Immunology*, 2. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. p. 99—109.
- [89]. Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008;134:657—67.
- [90]. Chevallier M, Paradis V, Bedossa P. Fibroses hépatiques. *Ann Pathol* 1995;15:372–9.
- [91]. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32:477–81.
- [92]. HALFON P, BOURLIERE M, PENARANDA G, CACOUB P  
Intérêt et limites des méthodes non invasives de prédiction de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C : une alternative à la biopsie hépatique  
*Presse Med.* 2007;36:457–66
- [93]. NOUSBAUM JB, CADRANEL JF  
Reste-t-il encore une place pour la ponction biopsie hépatique au cours de l'infection chronique par le virus C ? *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:319-320

- [94]. RICHARD E, CHAILLON A  
Évaluation de l'atteinte hépatique  
Actualités pharmaceutiques 2008;480:14-15
- [95]. NOUSBAUM JB, CADRANEL JF, BONNEMAISON G, BOURLIÈRE M, CHICHE L, CHOR H et al.  
Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique  
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:848-78
- [96]. FABRE M, LAZURE T  
Anatomopathologie des hépatites virales  
EMC Hépatologie 2002;7-015-B-70
- [97]. ANAES  
Traitement de l'hépatite C: Texte du consensus (Maison de la Chimie, Paris, 27-28 février 2002) Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B303-B311
- [98]. Actualités pharmaceutiques • n° 552 • janvier 2016 : Diagnostic et clinique de l'hépatite C
- [99]. ZARSKI JP, BEDOSSA P, BRONOWICKI JP, DOFFOEL M, POYNARD T  
Utilisation des marqueurs non invasifs de fibrose dans la prise en charge de l'hépatite C  
Gastroenterol Clin Biol 2007;31:4S34-4S39

- [100]. FONTANGES T, BAILLY F, TREPO E, CHEVALLIER M, MAYNARD-MUET M, NALET B et al.  
Discordance between biochemical markers of liver activity and fibrosis (Actitest®—Fibrotest®) and liver biopsy in patients with chronic hepatitis C  
Gastroenterol Clin et Biol 2008;32:858-65
- [101]. DE LEDINGHEN V, POYNARD T, WARTELLE C, ROSENTHAL E  
Évaluation non-invasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C  
Gastroenterol Clin et Biol 2008;32:S90–S95
- [102]. CASTÉRA L, VERGNIOL J, FOUCHER J, LE BAIL B, CHANTELOUP E, HAASER M et al.  
Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C.  
Gastroenterology 2005;128:343-50.
- [103]. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al.  
Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41:48-54.
- [104]. GUECHOT J  
Évaluation non invasive de la fibrose hépatique au cours des hépatites chroniques virales C Presse Med. 2006;35:1317-26 7
- [105]. ZIOL M, HANDRA-LUCA A, KETTANEH A, CHRISTIDIS C, MAL F, KAZEMI F et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41:48-54.

- [106]. La revue de médecine interne 23 (2002) 885–888 : Existe-t-il des marqueurs sanguins de fibrose hépatique utilisables en pratique clinique ?
- [107]. MARCELLIN P, AKREMI R, CAZALS D, BOYER N, AUPERIN A et coll. Genotype 1 is associated with a slower progression of fibrosis in untreated patients with mild chronic hepatitis (abstract). *J Hepatol* 2001, **34** Suppl. 1 : 159
- [108]. POYNARD T, BEDOSSA P, OPOLON P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997, **349** : 825-832
- [109]. MATSUMURA H, MORIYAMA M, GOTO I, TANAKA N, OKUBO H et coll. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C. A study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000, **7** : 268-275
- [110]. POYNARD T, RATZIU V, CHARLOTTE F, GOODMAN Z, MCHUTCHISON J et coll. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001, **34** : 730-739
- [111]. ORTIZ V, BERENGUER M, RAYON JM, CARRASCO D, BERENGUER J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 2408-2414
- [112]. BISSELL DM. Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology* 1999, **29** : 988-989

- [113]. ADINOLFI LE, GAMBARDELLA M, ANDREANA A, TRIPODI MF, UTILI R et coll. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001a, **33** : 1358-1364
- [114]. HOURIGAN LF, MACDONALD GA, PURDIE D, WHITEHALL VH, SHORTHOUSE C et coll. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999, **29** : 1215-1219
- [115]. MONTO A, ALONZO J, WATSON JJ, GRUNFELD C, WRIGHT TL. Steatosis in chronic hepatitis C : relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002, **36** : 729-736
- [116]. HEATHCOTE J. Weighty issues in hepatitis C. *Gut* 2002, **51** : 7-8
- [117]. HICKMAN IJ, CLOUSTON AD, MACDONALD GA, PURDIE DM, PRINS JB et coll. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002, **51** : 89-94
- [118]. RENO C, HALFON P, POL S, CACOUB P, JOUVE E et coll. Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut* 2002, **51** : 585-590
- [119]. FONTAINE H, NALPAS B, POULET B, CARNOT F, ZYLBERBERG H et coll. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001, **32** : 904-909
- [120]. YANO M, KUMADA H, KAGE M, IKEDA K, SHIMAMATSU K et coll. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996, **23** : 1334-1340

- [121]. ANGELUCCI E, MURETTO P, NICOLUCCI A, BARONCIANI D, ERER B et coll. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002, **100** : 17-21
- [122]. WESTIN J, NORDLINDER H, LAGGING M, NORKRANS G, WEJSTAL R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002a, **37** : 837-842
- [123]. WESTIN J, LAGGING LM, SPAK F, AIRES N, SVENSSON E et coll. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatitis* 2002b, **9** : 235-241
- [124]. SERFATY L, POUJOL-ROBERT A, CARBONELL N, CHAZOUILLERES O, POUPON RE et coll. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 1807-1812
- [125]. HEZODE C, LONJON I, ROUDOT-THORAVAL F, MAVIER JP, PAWLOTSKY JM et coll. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003, **52** : 126-129
- [126]. Ishida JH, Peters MG, Jin C, Louie K, Tan V, Bacchetti P, et al. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:69—75.
- [127]. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;42:63–71.

- [128]. GERVAIS A. Chronic hepatitis C in HIV-HCV coinfecting patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** Spec No 2 : B121-132
- [129]. FERAY C, GIGOU M, SAMUEL D, PARADIS V, MISHIRO S et coll. Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 1995, **108** : 1088-1096
- [130]. LE GUEN B, SQUADRITO G, NALPAS B, BERTHELOT P, POL S et coll. Hepatitis C virus genome complexity correlates with response to interferon therapy : a study in French patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997, **25** : 1250-1254
- [131]. FREEMAN AJ, DORE GJ, LAW MG, THORPE M, VON OVERBECK J et coll. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001, **34** : 809-816
- [132]. ZARSKI JP, MCHUTCHISON J, BRONOWICKI JP, STURM N, GARCIA-KENNEDY R et coll. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003, **38** : 307-314
- [133]. GHANY MG, KLEINER DE, ALTER H, DOO E, KHOKAR F et coll. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003, **124** : 97-104
- [134]. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;42:63–71.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

## العوامل المؤدية إلى تليف الكبد الشديد في التهاب الكبد « C »

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

### من طرف

**الآنسة: ميسم القابسي**

المزودة في: 26 يونيو 1989 بتونس

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: العوامل - تليف شديد - التهاب الكبد « C ».

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: جلالى الشعري

أستاذ في الطب الباطني

مشرف

السيد: خالد النيبى

أستاذ في الطب الباطني

أعضاء

السيدة: رجاء عفيفي

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: منى معمر

أستاذة في الطب الباطني