



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



Année: 2020

Thèse N°: 115

HEPATITE VIRALE C : ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Yousra HOUSSAINI

Née le 04 Février 1994 à Souk El Arbaa du Gharb

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Antiviraux; Biologie moléculaire; Hépatite virale C; Interféron;
Transfusion

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية (31)

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 Brahim LEKEHAL

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA



1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie –Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne

Décembre 1988

Pr. DAFIRI Rachida Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne -Doyen de la FMPR
Pr. OUZZANI Taibi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aicha Gynécologie Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie



Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. ŞENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*

Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

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

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Arrazi Salé*



Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2001

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. 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

Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

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



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

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. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAQURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

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

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



Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. 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

Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

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



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
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. TLLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

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

Directeur ERSSM



Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

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

* Enseignants Militaires

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie



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

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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



DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENZAOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES:

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Noureddine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rjae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*Enseignants Militaires



2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz Applications	Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 04/02/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR


Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche Scientifique et de l'Innovation
RABAT
Morocco
Chef de Service des Ressources Humaines
Abdellah KHALID

DEDICACES



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

Mes remerciements s'adressent à mes parents :

*Mes mots sont si petits pour vous exprimer à quel point vous êtes
importants, je suis eu la grâce de vous avoir comme parents et vous m'avez
donné plus que je désire.*

Cher papa, tu es mon meilleur au monde et mon premier enseignant.

*Grâce à toi J'ai appris à être une fille de caractère, responsable et
épanouie.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu,
le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*



*Ma maman chérie, tu es bien plus qu'une maman merveilleuse, tu es ma
maitresse de mon enfance, dans ta petite école mes rêves ont grandi
année après une autre.*

*Maman tu es mon exemple de femme forte et résistante, grâce à toi j'ai
appris à préserver malgré les difficultés auxquels j'ai rencontré au cours
de mon cursus scolaire pour atteindre mon but.*

Mes remerciements s'adressent également à

*Ma sœur unique Weame pour ton assistance et tes encouragements qui
font de toi ma seconde maman par ta sagesse et ta maturité à mon égard*

Notre amour peut être invisible mais il est sans doute très fort.



*Mon frère Zakaria qui constitue mon bras de soutien dans les moments
durs et de gloire,*

*Ton amour, ta générosité et ta fidélité font de toi un frère sur lequel je
peux compter. Tant que tu es dans ma vie je me sens forte et protégée.*

*A toi salime mon frère le plus intellectuel, le plus sage je veux te dire que
tu es un brave combattant par tes principes, ton savoir vivre, ta
philosophie et surtout par ton foi fort, je suis fière de toi comme pas
possible*

*A mon petit frère, mon fils et mon ami Ahmed tu es le soleil qui ne cesse
pas de briller et d'illuminer mes jours , je te souhaite un bel avenir et
beaucoup de succès par ce ton succès et le mien.*



A ma grande grand-mère Safia el fqiri

Je veux juste te dire à quel point tu comptes pour moi

*Merci d'avoir consacré ta vie pour tes enfants et tes petits-enfants, tu es
une femme si incroyable*

*Jaime t'entendre parler avec douceur, tendresse et sagesse, prendre mes
nouvelle et essayer de me rassurer quand j'ai besoin de conseils.*

*Je veux te remercier pour cet amour que tu portes à moi et à ma petite
famille, sans jamais rien demander en retour.*

*Je dédie cette thèse A l'âme de mes grands-parents décédés AHMED
HOUSSAINI, ALI EL HOSNI, TAMA EL HOSNI qui tiennent une
place immense dans mon cœur*

*Avec beaucoup d'amour et du respect, je vous écris ces mots pour vous
rendre hommage.*



Vous êtes les parents de mes parents, mon histoire familiale.

*Vous êtes le trésor du passé qui éclaire mon présent et un repère afin de
construire mon avenir*

*Sans doute si vous étiez là vous seriez fiers de moi par ce que votre petite-
fille sera Docteur.*

*A tous les membres de ma famille, mes tantes, mes oncles, leurs époux et
épouses, à mes cousines et cousins qui n'ont jamais cessé de m'encourager,
merci pour votre aide, tout ce que vous avez fait signifie beaucoup pour
moi*

Vous êtes les meilleurs



A mon amie intime Fatima zahraa Ratbi, tu es une sœur offerte par la nature, tu es ma moitié et ma confidente que notre amitié sois éternelle et notre amour sans limite.

A mes meilleurs amis et confères

*Oumaima lamseyah, salima el badaoui , ouafae al meziane , khadija daifi
, khalil essaidi*

L'amitié vraie nait dans le cœur et elle y demeure pour toujours,

Qui est le vrai et le meilleur ami ?

C'est la personne avec qui vous pouvez être drôle, sérieux, intelligent, bête, calme ou nerveux, heureux ou triste mais vous sentez toujours à l'aise.

Vous êtes mes meilleurs amis et ma deuxième famille je vous aime beaucoup je vous souhaite un meilleur avenir, une longue et heureuse vie





REMERCIEMENTS



A Notre maître et Président de thèse

Monsieur le professeur Zouhdi MIMOUN

Professeur de microbiologie

*C'est un immense honneur et un grand privilège, d'avoir accepté de
présider ma thèse.*



A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOKH

Professeur de microbiologie

*Les grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'un enseignant
sérieux, gentil et efficace comme vous*

*Mes vifs remerciements s'adressèrent à vous mon cher professeur pour
votre disponibilité, vos motivations permanentes et votre grande modestie
durant toute ma période de recherche*

*Soyez certain de ma gratitude et ma reconnaissance et sachez cher
professeur Grace à vous j'ai pu*

Elaborer ce travail de qualité.



A notre maitre et membre du jury

Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

*D'avoir accépté d'être avec nous à ce jour J c'est un honneur pour moi de
juger mon travail Veuillez accepter l'expression de mon profond respect et
ma reconnaissance*



A notre maitre et membre du jury :

Professeur de Saida TELLAL

Professeur de biochimie

*Merci infiniment d'avoir accepté la lecture et le jugement de ma thèse
vous ajoutez une grande valeur par votre présence*





***LISTE
DES ABREVIATIONS***



LISTE DES ABREVEATION

Ac	: Anticorps
ADN	: Acide Désoxyribo-Nucléique
ALAT	: Alanine Amino Transférase
AMP	: Adénosine MonoPhosphate
Apo A1	: Apolipoprotéine A1
ARN	: Acide RiboNucléique
ARNm	: Acide RiboNucléique messenger
ARNt	: Acide RiboNucléique de transfert
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
ATP	: Adénosine TriPhosphate
A2M	: L'Alpha 2 macroglobuline
CM	: Cryoglobulinémie mixte
CHC	: Carcinome Hépatocellulaire
DAA	: Directly acting antivirals
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GGT	: Gamma-glutamyl-transpeptidase
GP	: Glycoprotéine
GTP	: Guanosine TriPhosphate
HGF	: Hepatocyte Growth Factor
HLA	: Human Leucocyte Antigen = antigènes des leucocytes humains
HVC	: Hépatite Virale C
HVR	: Région Hypervariable

IFN	: Interféron
IL	: InterLeukine
IMC	: Indice de Masse Corporel
IRES	: Internal Ribosomal Entry Site = site interne d'entrée du ribosome
ISGs	: Interferon Stimulated Genes
IV	: Intraveineuse
LDL	: Low Density Lipoprotein = lipoprotéine de basse densité
MST	: Maladie Sexuellement Transmissible
NASBA	: Nucleic acid sequence-based amplification
NC	: Non Codante
NS	: Non Structurale
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORF	: Open Reading Frame = cadre de lecture ouvert
PCR	: Polymerase Chain Reaction = réaction en chaîne par polymérase
PBH	: Ponction Biopsie Hépatique
RVR	: Réponse Virologique Rapide
RVS	: Réponse Virologique Soutenue
TNFα	: Tumor Necrosis Factor α = facteur de nécrose tumorale α
TGF	: Transforming Growth Factor
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHC	: Virus de l'Hépatite C
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Hum

***LISTE
DES ILLUSTRATIONS***



Liste des figures

Figure 1: Structure virale	5
Figure 2: Organisation du Génome du virus d'hépatite C	6
Figure 3: Cycle de la réplication du virus d'hépatite c.....	8
Figure 4: Etapes-clés de la recherche sur le virus de l'hépatite C (sélection)	10
Figure 5: Répartition géographique de l'hépatite C dans le monde	16
Figure 6: Histoire naturelle du VHC	18
Figure 7: Hépatite chronique. Fibrose (DHUMEAUX D, PAWLITSKY J.M «Hépatite C»).....	29
Figure 8: Score Ishak	31

Liste des tableaux

Tableau I: Principales indications de la recherche d'ARN virale dans le sérum.....	24
Tableau II: Score METAVIR	30
Tableau III: Principales contre-indications de PBH transpariétales et transjugales.....	31
Tableau IV : Antiviraux à action directe disponibles au cours du développement du traitement	51
Tableau V: Médicaments Anti-VHC avec leurs posologies	54
Tableau VI : Traitement des patients selon leur génotype	55
Tableau VII: Avantages et inconvénients des moyens de dépistage	67
Tableau VIII: Interprétation des tests pour VHC	67
Tableau IX: Population a risque pour VHC	68



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
I-RAPPELS VIROLOGIQUE	5
1- Structure du virus.....	5
2- Génome et protéines du virus d'hépatite C	6
3- Cycle cellulaire et réplication.....	7
II-HISTORIQUE	10
III- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	12
1 – Modes de transmission de l'infection par le VHC.....	12
1-1 Toxicomanie	12
1-2 Transfusion	12
1.3 Transmission nosocomiale et iatrogène	13
1.4 Exposition professionnelle au Sang	13
1.5 Transmission familiale.....	14
1.5.1 Transmission mère-enfant	14
2.5.2 Personnes sous le même toit	14
1.6 Transmission sexuelle.....	14
1. 7 Co-infections VIH-VHC.....	15
2- Prévalence de l'hépatite C.....	15
2-1 Dans le monde.....	15
2-2 Au Maroc	16
IV -HISTOIRE NATURELLE D'HEPATITES C	18
1- Hépatite aigüe.....	18
2- hépatite chronique.....	19
2-1 Hépatite chronique à transaminases normales	19
2-2 Hépatite chronique C minime	20
2-3 Hépatite chronique modérée ou sévère	20
V- DIAGNOSTIC	22
1- Anamnèse Clinique	22
2- Diagnostic virologique.....	22
2-1 Diagnostic indirect	22
2.1.1 Tests de dépistage	23

2.1.2 Tests de validation.....	23
2.2 Diagnostic direct.....	23
2.2.1 Détection et quantification de l'antigène de capside du VHC	23
2.2.2 Techniques de détection qualitative de l'ARN du VHC.....	24
3- Diagnostic radiologique	25
3-1 Echographie hépatique	25
4-diagnostic histologique	25
4.1- Evaluation de la fibrose	25
4.1.1 Fibrose hépatique	25
4.2. Facteurs influençant la progression de la fibrose liés au malade	26
4.2.1. Age	26
4.2.2. Sexe masculin	26
4.2.3. Surpoids, obésité et troubles métaboliques	26
4.3. Facteurs liés à l'environnement.....	27
4.3.1. Alcool	27
4.3.2 Tabac	27
4.4. Evaluation de la fibrose	27
4.4.1. Biopsie hépatique	27
4.4.2 Contre-indications de la PBH	31
4.4.3 Complications de la PBH	32
4.4.3.1 Complications mineures.....	32
4.4.3.1.1 Douleur :	32
4.4.3.1.2 Malaise vagal	32
4.4.3.2 Complications majeures.....	32
4.4.3.2.1 Hématome intra-hépatique et l'hématome sous capsulaire :	32
4.4.3.2.2 Hémorragie intra-péritonéale	32
4.4.3.2.3Hémobilie.....	33
4.4.3.3 Complications infectieuses	33
5- tests non invasifs.....	33
5.1. Les tests sanguins	33
5.1.1 Fibrotest.....	34
5.1.2ActiTest	34

5 .1.3 Fibroscan	34
5.1.4 Fibromètre	35
VI - COMPLICATIONS	37
1- Complications hépatiques	37
1-1 Cirrhose du foie.....	37
1.2-Carcinome hépatocellulaire	37
2- Complications extra hépatiques.....	38
2.1 Cryoglobulinémies mixtes	38
2.2 Néphropathies glomérulaires	38
2.3 Asthénie chronique	39
2.4 Le diabète non insulino-dépendant.....	39
2.5 Manifestations psychiatriques	39
2.6 Maladie cardio et cérébro-vasculaire.....	39
VII - TRAITEMENT ET SUIVI DE L'HEPATITE VIRALE C	41
1- Objectifs du traitement.....	41
2. Evaluation pré-thérapeutique.....	41
3- Définition de la réponse au traitement.....	42
4- Indications thérapeutiques	42
5-Facteurs prédictifs de réponse au traitement.....	43
5.1 Facteurs favorables	43
5.2 Facteurs défavorables	43
6- Traitements utilisés.....	44
6.1 Interféron pégylé et la Ribavirine.....	44
6.1.1 Interféron pégylé.....	44
6.1.2 Précautions particulières lors d'un traitement par IFN	44
6.1.3 Ribavirine	45
6.1.4 Contre-indications à un traitement par IFN et RBV	46
7- Traitement de l'hépatite C aigüe	46
8- Traitement de l'hépatite C chronique	48
8-1 Indications du traitement de l'hépatite C.....	48
9- Nouvelles molécules anti-VHC.....	50
9-1 Les inhibiteurs de la protéase (IP) NS3/A4.....	52

9.1.1 Bocéprévir	52
9.1.2 Télaprévir.....	52
9.1.3. Siméprévir.....	52
9.1.4 Paritaprévir	52
9.2. Anti NS5A.....	52
9.2.1. Daclatasvir	53
9.2.1. Ledipasvir	53
9.3. Anti-polymérase.....	53
9.3.1. Dasabuvir	53
9.3.2. Sofosbuvir.....	53
10- Suivi après traitement	60
11- Résistance aux AAD.....	60
12- Réinfections.....	61
13- Prises en charge thérapeutiques particulières	62
13-1 Traitement de l'enfant	62
13-2 Traitement des personnes âgées.....	62
13-3 Traitement des patients Co-infectés VHB	62
13-4 Traitement des patients Co-infectés VIH	63
14- Surveillance thérapeutique	63
14-1 Surveillance clinique	63
14-2 Surveillance biologique et virologique.....	63
15- Echec thérapeutique	64
VIII – PREVENTION	66
1- Test ELISA.....	66
2- Tests rapides d'orientation diagnostique.....	66
3- Interprétations de résultats	67
4- Groupe à risque pour VHC	68
5- Conseils visant à réduire les risques	68
CONCLUSION.....	70
RESUMES	73
BIBLIOGRAPHIE	77



INTRODUCTION



L'hépatite C est une maladie nécro-inflammatoire du foie, due à une infection par un virus hépatotropique, le virus de l'hépatite C (VHC), ce virus a été identifié en 1989 aux USA par l'équipe de Michael Houghton [1]. Ce dernier appartient à la famille des Flaviviridae, Cette famille regroupe les Flavivirus (virus de la fièvre jaune, de la dengue et de l'encéphalite à tique), et constitue un nouveau genre, Hepacivirus.

C'est un virus dont son génome est un ARN avec un brin simple positivement polarisé qui code un seul cadre de lecture, seulement pour 11 protéines. Ce virus à ARN aboutit dans 50 à 90% des cas à une hépatite chronique, ce qui peut conduire à la cirrhose voire au carcinome hépatocellulaire. Depuis de nombreuses années l'évaluation de la fibrose était réalisée principalement par un examen anatomopathologique du foie. Pourtant le nombre élevé de complications ont amené à encourager les marqueurs non invasifs pour évaluer la fibrose du foie

VHC présente une grande variabilité génétique. Il est classé en 6 génotypes, qui sont subdivisés en plus de 70 de sous types. Connaître cette hétérogénéité est importante d'une part pour mieux comprendre les données épidémiologiques et avancées thérapeutiques. Ces génotypes sont distribués de façon variable dans le monde, par exemple le génotype 1 étant le plus répandu dans nos régions, suivi par les génotypes 2. Le génotype 4 est le génotype le plus rencontré en Afrique Centrale et au Moyen Orient. Les génotypes 5 et 6 sont plus marginaux et prédominent en Afrique du Sud pour le premier, en Asie du Sud Est pour le second [2].

VHC est transmis essentiellement par voie parentérale, principalement via la transfusion de produits sanguins avant 1990, et l'utilisation de drogues par voie intraveineuse, elle est reconnue comme l'agent responsable de la majorité des hépatites post transfusionnelles [3].

VHC est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale.

L'OMS estime qu'en 2016, environ 399 000 personnes sont mortes d'une hépatite C, après avoir développé une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire.

Les traitements ont été considérablement développés depuis ces dernières années, le taux de réponse virologique est passé de moins de 20% au moment de la découverte, à 47% sous bithérapie Interféron/Ribavirine et à 61% sous bithérapie pégylée 20 ans plus tard. Depuis quelques années, la mise sur le marché d'antiviraux à action directe (AAD) apparait comme une révolution dans le traitement de l'hépatite C la RVS (réponse virologique soutenue) peut dépasser 90%. Malgré ces améliorations considérables dans le traitement de l'hépatite C, l'éducation thérapeutique permet d'augmenter l'observance, de diminuer les rechutes et les renouvellements de traitements.

Les objectifs de ce travail sont :

- Connaitre l'épidémiologie de l'hépatite virale C
- Mieux comprendre le cycle de réplication virale
- Apprécier les principaux moyens diagnostiques
- Elaborer de recommandations pour la prise en charge simplifiée des patients adultes ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C, avec et en l'absence de fibrose et de comorbidités.



***RAPPELS
VIROLOGIQUE***



I-RAPPELS VIROLOGIQUE

1- Structure du virus

C'est un petit virus enveloppé d'environ 60 nm du diamètre. Son génome est constitué d'un ARN monocaténaire de polarité positive. Ce dernier est englobé dans une capsidie de nature protéique à symétrie icosaédrique.

Au niveau de l'enveloppe virale s'attachent les glycoprotéines de membrane E1 et E2, l'ensemble organisé en complexes dimériques.

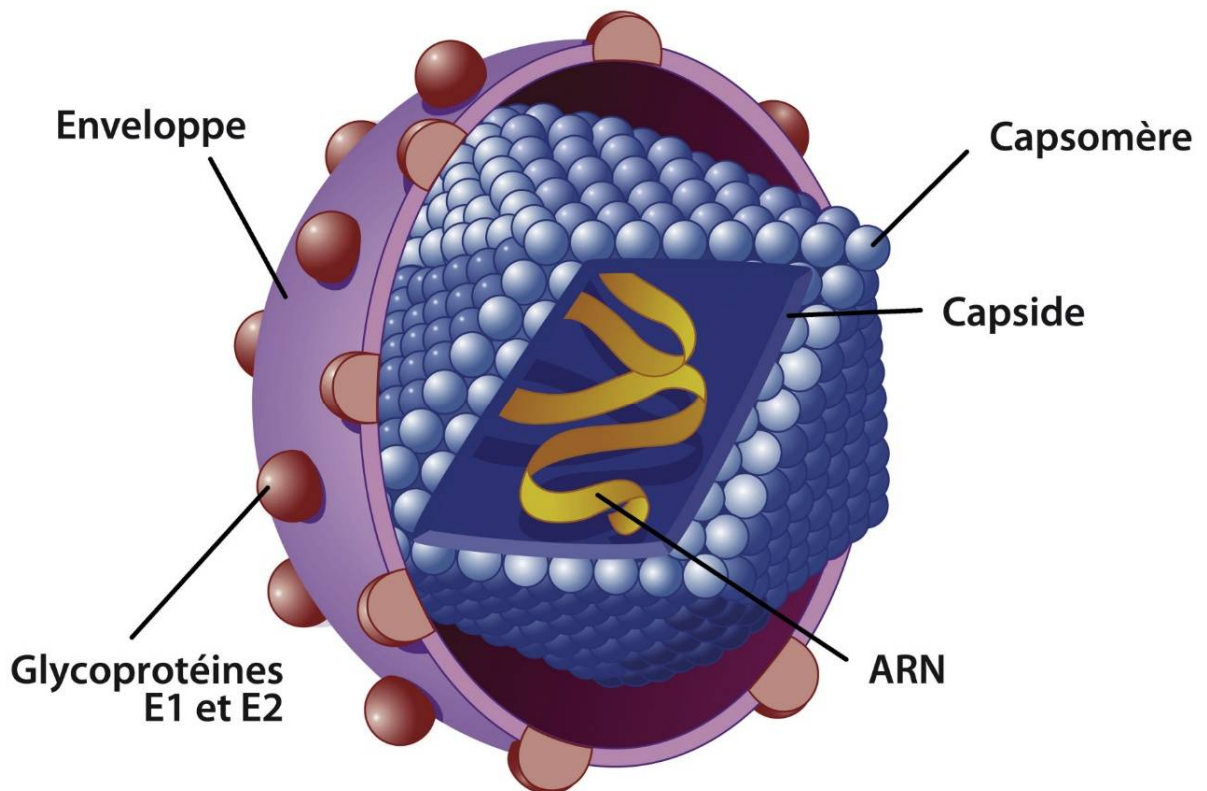


Figure 1: Structure virale

2- Génome et protéines du virus d'hépatite C [4]

◆ Le génome du VHC est constitué d'un ARN génomique monocaténaire linéaire, non segmenté, de polarité positive directement codant d'environ 9 600 bases. Il possède un cadre de lecture ouvert unique qui code une seule polyprotéine qui contient plus de 3 000 acides aminés (figure 2). Celle-ci est ensuite clivée, après la traduction, par des protéases virales et cellulaires en trois protéines structurales (core, E1 et E2) et 7 protéines non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS5A, et NS5B). Le cadre ouvert de lecture est flanqué aux extrémités 5' et 3' de deux régions non codantes (5'NC et 3'NC) qui s'impliquent dans la régulation de la traduction et de la réplication du génome viral. La protéase NS3, la polymérase NS5B et la protéine NS5A constituent les principales cibles thérapeutiques des AAD [4].

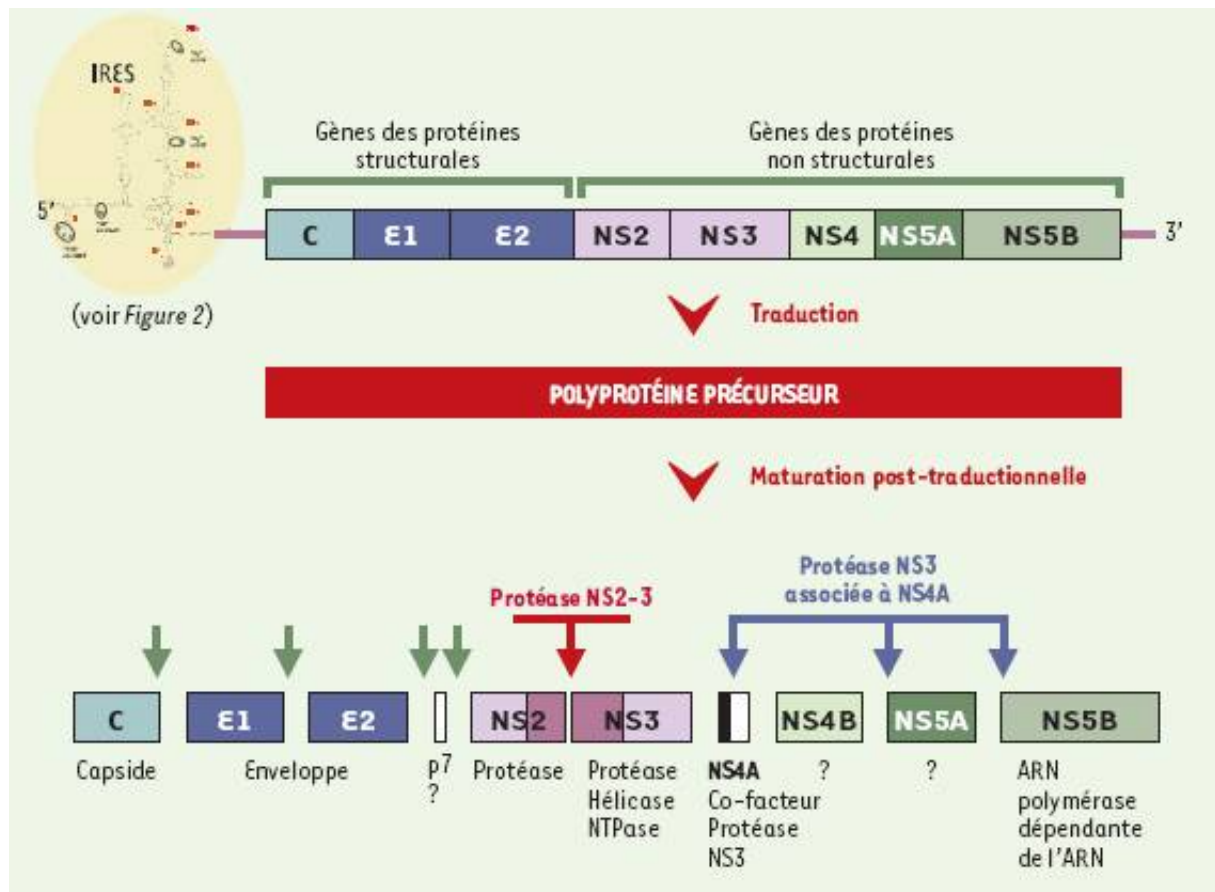


Figure 2: Organisation du Génome du virus d'hépatite C

3- Cycle cellulaire et réplication

De nombreuses études ont permis de développer la connaissance du cycle de réplication du VHC et l'étude de sa sensibilité aux antiviraux. La principale cellule cible du VHC est l'hépatocyte (cellule du foie), avec un cycle viral cytoplasmique proprement dit. Plusieurs récepteurs ont été identifiés notamment le récepteur CD81, qui inter agissent avec les glycoprotéines E1 et E2, cette étape de reconnaissance et d'attachement permet ensuite l'endocytose de la nucléocapside, ce qui facilite l'internalisation du virus dans le cytoplasme. Après décapsidation, l'ARN génomique se libère dans le cytoplasme servira ensuite de la réplication virale et d'ARN messenger pour la synthèse des protéines. La traduction et le clivage de la polyprotéine se déroulent au niveau du réticulum endoplasmique, constituant ainsi un réseau membranaire typique du VHC (membranous web). L'ARN polymérase virale ARN dépendante synthétise de nombreux brins d'ARN de polarité positive donnant naissance à des futurs génomes des virions nouvellement formés. Les étapes d'assemblage permettent ensuite la libération de particules virales par exocytose non lytique [5 ,6]

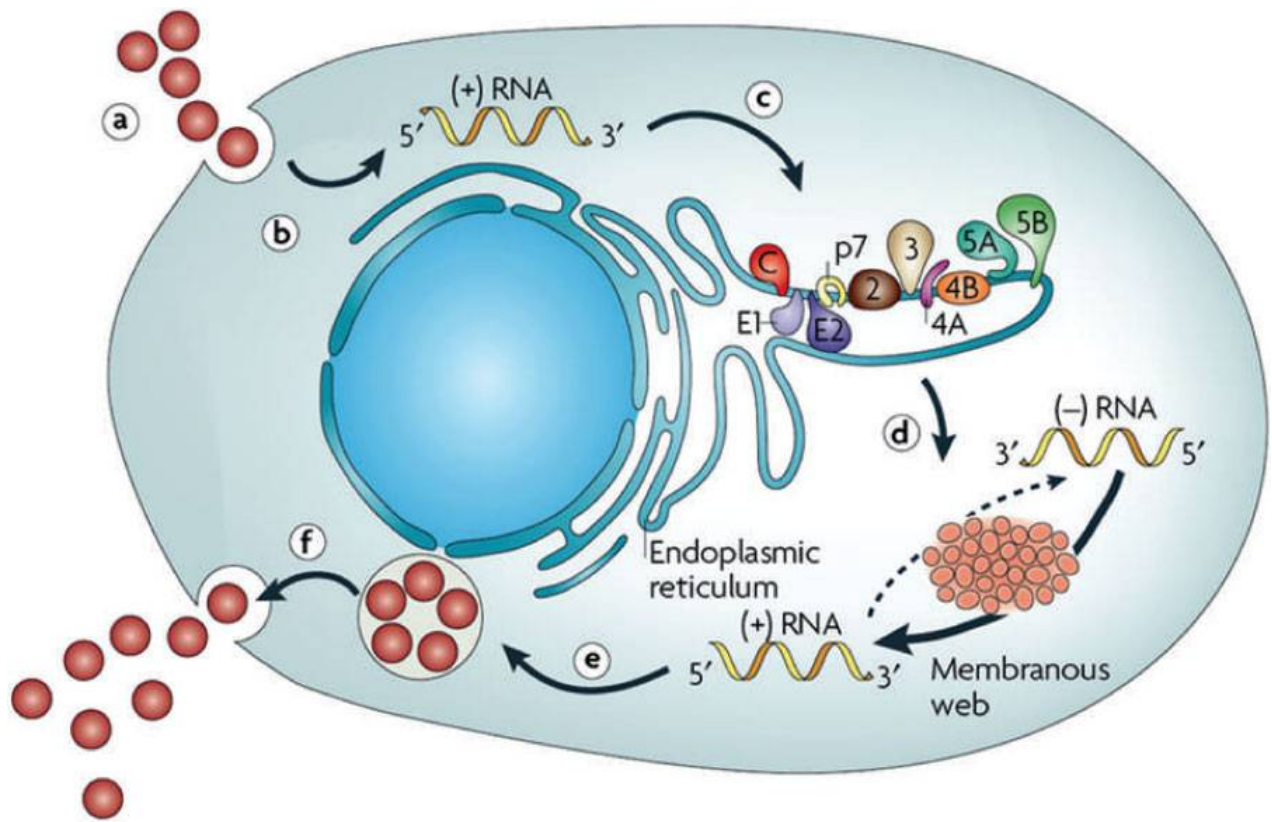


Figure 3: cycle de la réplication du virus d'hépatite c

- (a) –Attachement et reconnaissance de la cible
- (b)- Internalisation et décapsidation du génome dans cytoplasme
- (c)- Traduction et maturation de la polyprotéine
- (d)- Réplication d'ARN viral dans le complexe de réplication
- (e)- Formation des virions néoformés
- (f) –Exocytose



HISTORIQUE



II-HISTORIQUE

VHC est un virus qui a été récemment découvert en 1989 par l'équipe de Michael Houghton [1]. Son génome le rattache à la famille des Flaviviridae et au genre Hepacivirus [3]. Ces dernières années, une recherche approfondie a permis non seulement de comprendre la structure du virus, son génome, son processus d'internalisation, la fonction de ses protéines virales mais également de mieux appréhender les mécanismes de variabilité génétique, de tropisme cellulaire et de réplication adaptative. Devant cette perspective, d'immense progrès dans la compréhension du cycle de vie du HCV ont été réalisés depuis sa découverte il y a 25 ans. Ces progrès se sont traduits dans le développement d'une multitude de nouvelles substances et stratégies antivirales qui sont en train de révolutionner le traitement de l'hépatite C chronique [7].

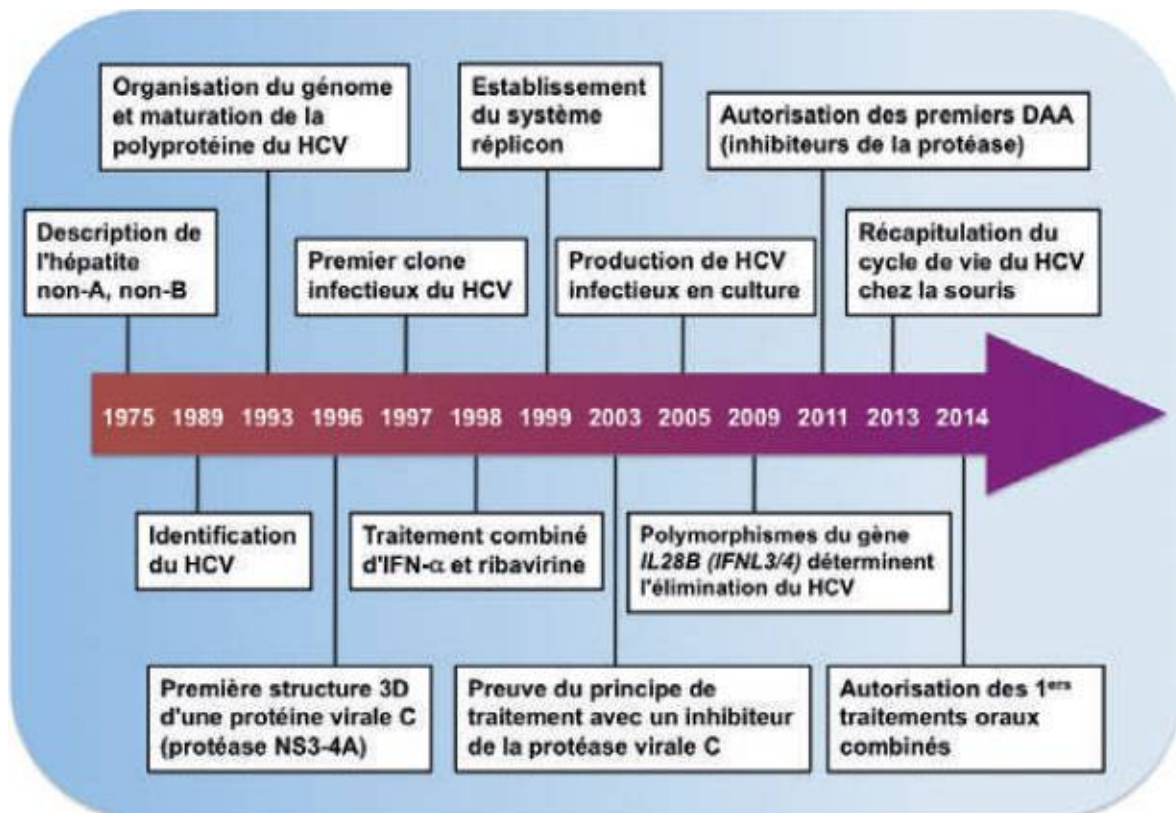


Figure 4: Etapes-clés de la recherche sur le virus de l'hépatite C (sélection) [6]



***DONNEES
EPIDEMIOLOGIQUES***



III- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1 – Modes de transmission de l'infection par le VHC

La contamination par VHC se fait essentiellement par voie parentérale (sanguine), la transfusion de sang ou de dérivés sanguins et l'injection intraveineuse de drogue étant le plus souvent en cause. Toutefois, chez 20 % des malades, le mode de transmission reste inconnu mais pourrait être expliqué soit par une contamination sanguine méconnue, soit par une contamination par voie sexuelle, contact familial ou verticale.

1-1 Toxicomanie

La toxicomanie désigne l'usage de drogue par voie intraveineuse, cette pratique constitue le facteur de risque le plus important dans la transmission VHC. La mise à disposition des Stéribox sorte d'un petit kit comportant le petit matériel de préparation stérile permet alors de diminuer les risques de contamination entre utilisateurs. Le plus important bien sûr reste la sensibilisation de cette population aux risques de transmission de maladie par voie IV afin que leur comportement évolue. Dans notre pays l'usage des drogues comme l'héroïne par voie intraveineuse restent encore rare, et il se voit notamment dans certaines villes du nord du Maroc.

Les particules de sang infecté peuvent voyager par l'échange de pipes pour la consommation de crack ou de pailles utilisée pour "sniffer", pour la consommation de cocaïne et les cristaux de méthamphétamine.

1-2 Transfusion [8, 9]

C'est la principale source de l'infection jusqu'en 1990, ou l'hépatite post-transfusionnelle diminue de façon considérable surtout après la mise en place du dépistage systématique des anticorps anti-VHC dans les produits du sang. Avec l'introduction des méthodes d'inactivation virale dans la préparation des produits dérivés du sang et l'éviction donneurs du sang à risque [9], le résiduel risque de transmission du VHC par transfusion estimé à 1 pour 1 million de dons [9].

1.3 Transmission nosocomiale et iatrogène [10]

La transmission nosocomiale et iatrogène bien que loin derrière la transmission par usage de drogue reste néanmoins la deuxième cause de transmission en France. Cette dernière peut se faire via les mains du personnel soignant, par un matériel mal désinfecté ou par l'intermédiaire d'objets souillés [10].

En plus, les chirurgies invasives peuvent être une cause de transmission du VHC, particulièrement lors d'une biopsie, cathétérisme, coloscopie. On observe une augmentation du risque d'infection proportionnel au temps de l'anesthésie d'autant plus lorsque le même flacon anesthésique est utilisé pour plusieurs malades. L'exposition nosocomiale reste suspectée chez 26% des femmes et chez 17% des hommes nouvellement pris en charge. De rares cas de transmission médecins patients ont été rapportés, ces dernières ont lieu lors d'interventions chirurgicales sanglantes qu'elles soient cardio-thoraciques, orthopédiques ou gynécologiques. Ce risque reste néanmoins exceptionnel estimé à 0.04%. La transmission iatrogène liée à des actes comme le tatouage ou le piercing reste possible mais elle est difficile à prouver. Une étude italienne a noté une relation entre l'hépatite C et le tatouage, 11.5% des sujets de 15 à 55 ans infectés par l'hépatite C, non transfusés et non usagers de drogues auraient été contaminés lors du tatouage [10].

1.4 Exposition professionnelle au Sang [11]

Les personnes peuvent être exposées au virus de l'hépatite C dans le cadre des soins dentaires, actes infirmiers, pratique d'acupuncture, la mésothérapie, au cours de Piercings ou encore de tatouages par le biais de matériels non ou mal stérilisés. Parmi les instruments qui peuvent être souillés par du sang contaminé on cite :

Les aiguilles ou les seringues, le matériel d'hémodialyse et d'hygiène bucco-dentaire. Les brosses à dents, ciseaux à ongles, les instruments dentaires et d'autres instruments de manucure ou pédicure sont également incriminés. Les techniques de stérilisation favorables et le respect des règles élémentaires d'hygiène rendent la transmission quasi nulle [11].

1.5 Transmission familiale

1.5.1 Transmission mère-enfant

Le risque de transmission du VHC de la mère à l'enfant reste rare, inférieur à 5%. Il dépend essentiellement de la charge virale chez la mère. En présence d'une coïnfection avec le VIH le risque est beaucoup plus élevé il passe de 5% à 20%, bien que ce risque semble diminuer depuis que les mères porteuses du VHC et VIH sont sous traitement antirétroviral efficace. Le nouveau-né peut être contaminé ou cours l'accouchement. Cette dernière est favorisée lors d'un accouchement long et difficile avec une rupture prolongée des membranes. La césarienne ne semble pas diminuer le risque de transmission du virus, l'allaitement est de toutes les façons permis car le virus ne se transmet pas dans le lait maternel.

2.5.2 Personnes sous le même toit [12]

La transmission dans une même famille existe mais elle est également très faible. Elle semble se faire par l'intermédiaire des objets de la vie quotidienne souillés par le sang de la personne contaminée (ciseaux, peigne, rasoirs, brosse à dents, coupe-ongles) favorisée par une forte promiscuité et des conditions d'hygiène défavorable. Par contre Il n'y a pas de risque lié au partage de la vaisselle ou lors des contacts sociaux ordinaires [12].

1.6 Transmission sexuelle

La transmission sexuelle est habituellement considérée comme improbable en dehors de rapports traumatiques ou survenant pendant les règles. Aucun facteur de risque n'est observé chez 10 à 20 % des patients et la transmission sexuelle peut en expliquer une partie. Certains facteurs favorisent la transmission sexuelles tels que les hommes séropositifs pour le VIH, homosexuels, et ayant comme seul facteur de risque des pratiques sexuelles non protégées, etc. Des cas de transmission du virus de l'hépatite C [13,14] chez des sujets ayant des pratiques sexuelles à risque en dehors de tout autre facteur de risque classique d'infection par le VHC ont été observés

Concernant les rapports sexuels au sein des couples hétérosexuels stables et sérodifférents pour le VHC ils n'existent cependant pas de recommandations ou de précautions particulières en dehors du non-partage du petit matériel de toilette et d'objets intimes .par contre les cas de

transmission sexuelle rapportés chez des homosexuels masculins séropositifs pour le VIH et ayant des comportements sexuels à risque imposent un dépistage ciblé et des recommandations assez spécifiques .

1. 7 Co-infections VIH-VHC

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et (VHC) partagent les mêmes voies de transmission essentiellement parentérale, sexuelle et Verticale. Cette superposition des groupes à risque rend compte d'une fréquence élevée de co-infection.

Une infection par le VHC intéresse 10 à 30 % des sujets infectés par le VIH aux Etats-Unis [15]. Actuellement, la séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients en France qui sont infectés par le VIH se situe entre 17 % et 19%, par contre les usagers de drogue représentent 54 à 63% des personnes Co-infectées et les homosexuels masculins 13 à 23% [16]. L'infection virale C n'influence pas la progression de l'infection VIH, contrario l'infection par VIH a un impact sombre sur l'infection VHC [17].

Chez les patients Co-infectés, une augmentation la virémie est pouvant être à l' origine d'une grande transmission mère-enfant ou sexuelle du VHC [18].

2- Prévalence de l'hépatite C

2-1 Dans le monde

Il est estimé que 130 à 210 millions de personnes, soit 3% de la population mondiale, présentent une infection chronique par le VHC. La prévalence globale de l'infection par le VHC est pourtant très variable selon la géographie de la zone concernée. Elle est relativement élevée dans certains pays d'Afrique, de Méditerranée orientale, du Sud-Est asiatique et du Pacifique occidental, par rapport aux pays de l'Amérique du Nord et de l'Europe. Cette variation de prévalence est à l'origine de grande variation de la répartition des différents génotypes du V.H.C selon la zone géographique [19]. Le génotype 1b est fortement prévalent au Japon (70 – 80 %) et en Europe (50 – 70 %) alors qu'aux états unis, il existe un mélange entre les génotypes 1b et 1a. Le génotype 4 est de loin le plus fréquent en Afrique et au Moyen Orient, et particulièrement en Egypte. Les génotypes 2 et 3 s'observent surtout chez les toxicomanes. Enfin, le génotype 6 a été jusqu'à présent identifié à Hong-Kong [19].

Au cours de cette campagne nationale près de 7 millions d'égyptiens ont bénéficié d'un traitement par injection intraveineuse de sels d'antimoine, ces injections étaient réalisées en utilisant du matériel à usage multiple provoquant ainsi une vague de contamination massive.

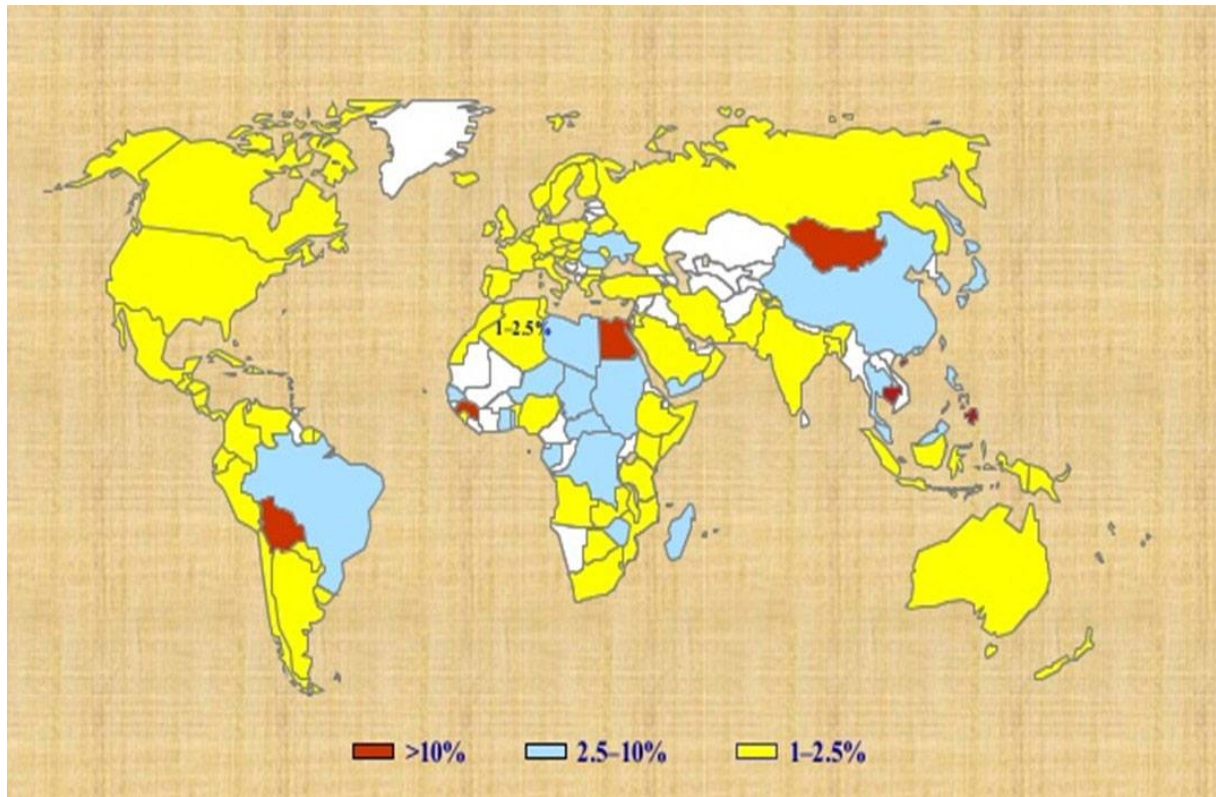


Figure 5: Répartition géographique de l'hépatite C dans le monde [22]

2-2 Au Maroc

Au Maroc, la prévalence précise de l'infection virale C est mal élucidée par manque d'études épidémiologiques plus ou moins récentes concernant la population marocaine. Les estimations de l'OMS selon lesquelles la séroprévalence du VHC oscillerait entre 1% à 2,49%, d'après ces chiffres le Maroc occupe une prévalence moyenne. Ce classement est néanmoins se base sur des données d'une étude préliminaire publiée en 1996 et estimant à 1.1% la prévalence des anti-VHC chez les donneurs de sang marocains [20]. Benjelloun et al rapportent que la population générale faite des femmes enceintes et la population militaire, la séroprévalence du VHC était de 1% et 0.5% respectivement [21].



***HISTOIRE NATURELLE
D'HEPATITES C***



IV - HISTOIRE NATURELLE D'HEPATITES C

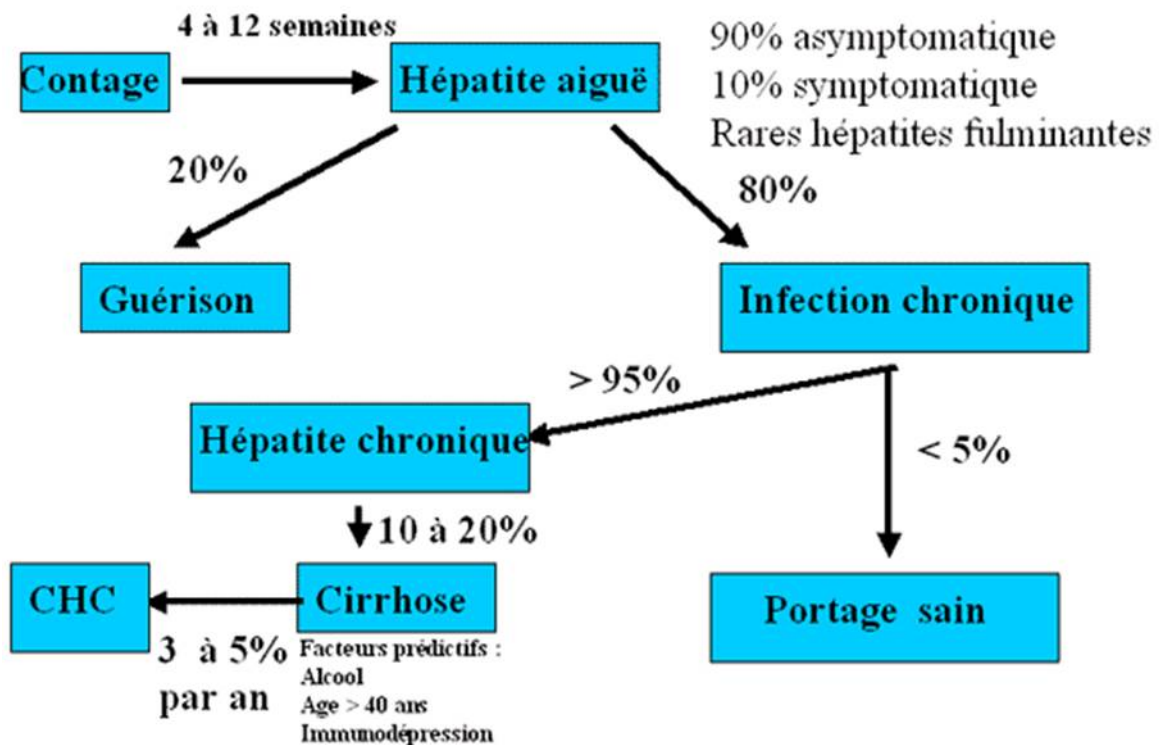


Figure 6: Histoire naturelle du VHC [23]

L'évolution vers la chronicité est responsable de la cirrhose hépatique, ce risque est autant plus grave si le patient est tabagique, alcoolique ou se plaint d'un trouble métabolique tels que le diabète, obésité ..

1- Hépatite aiguë

◆ L'incubation de l'hépatite C aiguë varie de quatre à douze semaines. Le plus souvent, elle passe inaperçue. Les symptômes, s'ils existent, ne sont pas spécifiques au VHC à savoir :

Nausées, fatigue, douleur de l'hypochondre droit et durent généralement deux à douze semaines. Ces signes peuvent précéder l'apparition d'urines foncées, puis d'un ictère.

L'infection virale C persiste, dans 50 à 80% des cas, six mois après la contamination, il est alors question d'hépatite C chronique [24, 25]. Les personnes qui ont éliminé spontanément le VHC présentent néanmoins une sérologie virale C positive, bien que la charge virale ne soit pas détectable. Ils sont considérés comme guéris mais peuvent être recontaminés lors d'un nouveau contact avec le virus. Les facteurs favorisant un passage à la chronicité sont partiellement connus : un âge élevé au moment de la contamination, une immunodépression telle que l'infection par le VIH, l'absence de symptômes au moment de l'hépatite aiguë et le génotype IL 28B c/c en font partie [26].

2- hépatite chronique

◆ L'infection chronique virale C est responsable d'une activité nécrotico-inflammatoire hépatique liée à la persistance du virus dans l'organisme et à l'activation du système immunitaire. Il en résulte la production d'une fibrose hépatique. La fibrose n'est pas spécifique du VHC, c'est une réaction inflammatoire en réponse à une agression qui peut être infectieuse (virale) et/ou toxique (alcool) et/ou métabolique (stéatose, surcharge en fer).

À terme, elle peut évoluer vers une cirrhose. La vitesse de progression de la fibrose varie beaucoup d'un patient à l'autre et peut s'accélérer avec le temps chez un même individu. Globalement, il est estimé que 10 à 20 % des patients développent une cirrhose sur plusieurs décennies [27]. Les facteurs favorisants sont liés à l'hôte ou à l'environnement. Avoir une cirrhose expose le patient à des complications mortelles, insuffisance hépatocellulaire et carcinome hépatocellulaire, dont la fréquence est de 2 à 5 % par an [28].

Consommation d'alcool ou de tabac ou encore syndrome métabolique sont considérés comme des facteurs de risque responsables de la survenue d'un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose pré existante.

2-1 Hépatite chronique à transaminases normales

Environ un tiers des patients porteurs chronique du VHC ont un taux normal de transaminases qui persiste de façon durable malgré un ARN viral détectable par PCR et seulement 10% des patients présentent des symptômes deux à douze semaines après la contamination. La forme symptomatique se manifeste généralement par une asthénie, des

nausées, des vomissements, des myalgies, de la fièvre et des douleurs de l'hypocondre droit ou un simple ictère. Quand ARN viral devient indétectable spontanément cela définit la guérison. Pratiquement il devient indétectable dans un délai médian de 19 mois et le demeure ultérieurement. Pourtant dans 80 % des cas le patient n'élimine pas spontanément le virus et l'hépatite devient alors chronique

2-2 Hépatite chronique C minime [29, 30]

Dans ce cas les patients ont un ARN viral détectable dans le sérum par PCR et les transaminases sont très modérément élevées. C'est la biopsie hépatique qui permet de définir le caractère minime de l'hépatite chronique. En effet, les patients de ce groupe, elle montre des lésions d'activités et de fibroses minimales. Avec le score Métavir, le score de fibrose est F0 ou F1 et le score d'activité A0 ou A1.

2-3 Hépatite chronique modérée ou sévère [29,30]

En cas d'hépatite chronique modérée ou sévère les patients ont généralement des transaminases élevées. C'est toujours la biopsie hépatique qui permet de définir la sévérité de l'infection. Les patients avec un score de fibrose F2, F3 ou F4 et/ou un score d'activité A2 ou A3 avec le score Métavir, appartiennent à ce groupe. Généralement les patients restent asymptomatiques même avec une atteinte ou un stade hépatique sévère. Outre la fatigue, des douleurs articulaires et musculaires sont souvent évoquées ainsi que de la dépression et de l'anxiété. La sévérité de la maladie peut être évaluée par des tests dits non invasifs via les dosages sanguins de certains paramètres. Chez les patients atteints d'hépatite C chronique modérée ou sévère, le risque d'évolution vers la cirrhose, à court et à long terme, est élevé et justifie l'indication d'un traitement. Les patients infectés de manière chronique par le VHC sont exposés à deux complications majeures : la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.



DIAGNOSTIC



V- DIAGNOSTIC

1- Anamnèse Clinique [31,32].

Comme toute autre pathologie , le malade doit subir un interrogatoire minutieux dans le but de rechercher les deux facteurs de risque potentiellement à l'origine d'une infection virale C, à savoir antécédent de transfusion sanguine avant 1994 et/ou antécédent actuel ou passé de toxicomanie intraveineuse voire nasale.

L'antécédent de transfusion sanguine est parfois méconnu par le patient, il convient alors demander une sérologie virale C en cas d'antécédent d'actes médicaux ou chirurgicaux suspects et/ou de séjour en réanimation avant 1994. Le dépistage de l'hépatite C doit également être demandé aux patients dits a risque tels que les personnes hémodialysés, les enfants nés dont la mère ayant une sérologie de l'hépatite C positive, le ou les partenaire(s) sexuels des personnes atteintes par le virus C, aux patients ayant une augmentation même modérée des transaminases (ALAT ou SGPT), aux patients porteurs du VIH et/ou du virus de l'hépatite B.

2- Diagnostic virologique

Comme toute infection virale, le diagnostic des infections par le VHC se base, sur deux types de tests : les tests indirects mettant en évidence les anticorps dirigés spécifiquement contre le virus, tests sérologiques, et les tests directs, qui mettent en évidence les constituants de la particule virale principalement les tests de biologie moléculaire qui assurent l'étude de l'ARN du VHC [33]

2-1 Diagnostic indirect

Les antigènes viraux obtenus par le clonage du génome du VHC sont utilisés dans les tests sérologiques permettant la détection spécifique d'anticorps anti-VHC [34] Deux types de tests sont actuellement utilisés pour le diagnostic de l'infection par le VHC : les tests de dépistage, utilisés en première intention, et les tests de validation, dans certaines situations. [34]

2.1.1 Tests de dépistage

Il s'agit d'un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), littéralement « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée » de troisième génération, Ce test permet la détection d'anticorps dirigés contre un mélange de peptides synthétiques ou de protéines recombinantes correspondant aux protéines du VHC : capsid, NS3, NS4 et NS5, dont la spécificité est de l'ordre de 99% et la sensibilité chez des patients porteurs du virus C, en moyenne de 98% [49]. Pourtant ce test peut être faussement négatif en cas d'immunodépression sévère ou d'hépatite aiguë C (délai d'apparition des anticorps). Un résultat en test ELISA avec un ratio supérieur à 2 ou un titre élevé est souvent positif ou indéterminé en test de validation. En cas d'un résultat de sérologie virale C positif ou douteux un deuxième test sérologique (en général un test ELISA) sur un deuxième prélèvement sanguin est nécessaire [48].

2.1.2 Tests de validation

Ce test permet la précision du profil des anticorps anti-VHC dirigés contre différents antigènes du VHC par une technique d'immunoblot. Les tests RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) sont actuellement de troisième génération et testent 4 protéines (en général protéine de capsid ou du core et 3 protéines non structurales). Ces tests sont caractérisés par une meilleure spécificité que les tests ELISA.

2.2 Diagnostic direct

2.2.1 Détection et quantification de l'antigène de capsid du VHC

Il s'agit d'un nouveau test ELISA qui permet de quantifier l'antigénémie du VHC. Ce test est doué d'une grande simplicité, un cout faible, la rapidité (5 heures). L'antigénémie est très bien corrélée à la virémie du VHC, quel que soit le génotype mais à un seuil de détection plus élevé (8 à 10 000 UI/ml). Un test positif permet de confirmer l'infection. Par contre, un test négatif ne permet pas d'éliminer une hépatite C avec un faible niveau de virémie. La place de ce nouveau test dans le dépistage de masse est à préciser

2.2.2 Techniques de détection qualitative de l'ARN du VHC

La quantification de l'ARN du VHC dans le sang est réalisée grâce à des techniques spécifiques classées en deux groupes : les techniques d'amplification de la cible et les techniques d'amplification du signal, ces deux techniques sont actuellement commercialisés et largement utilisés pour quantifier techniques d'amplification de la cible : il s'agit d'une transcription inverse l'ARN du VHC indépendamment du génotype [37].

- techniques d'amplification de la cible : il s'agit d'une transcription inverse
- PCR quantitative non compétitive (Amplicor HCV Monitor) pour lequel il existe maintenant une version automatisée sur l'automate.
- la technique d'amplification du signal : on dispose maintenant de la 3e génération du test VERSANT HCV RNA 3.0 Assay (bDNA). Cobas Amplicor évitant là encore le risque de contamination croisée [38]

Tableau I: les principales indications de la recherche d'ARN virale dans le sérum

<p>1 — Sujet ayant des anticorps anti-VHC détectables en tests de dépistage et de validation, avec transaminases normales, comme examen préalable à une éventuelle biopsie hépatique.</p> <p>2 — Sujet ayant des tests de dépistage douteux (proche du seuil ou discordance entre 2 tests).</p> <p>3 — Diagnostic des hépatites aiguës et chroniques non A non B sans anticorps anti-VHC détectable surtout chez les malades immunodéprimés.</p> <p>4 — Bilan pré thérapeutique et suivi des traitements par l'Interféron et la Ribavirine.</p> <p>5 — Recherche de l'ARN viral chez des malades ayant des manifestations dysimmunitaires pouvant être liées à une infection par le VHC ou ayant d'autres causes d'élévation de l'ALAT (alcool etc.).</p> <p>6 — Chez la femme enceinte trouvée anti-VHC positive lors d'un examen systématique, afin d'évaluer le risque de transmission à l'enfant (en théorie, nul s'il n'existe pas de répllication chez la mère).</p>
--

3- Diagnostic radiologique

3-1 Echographie hépatique

Examen systématique, le plus souvent normale. Elle permet d'apprécier le parenchyme hépatique, préciser échogénicité, vérifier l'épaisseur de la paroi vésiculaire. L'échographie permet d'éliminer les diagnostics différentiels : Tumeur ou abcès intra hépatique, Obstacle biliaire extra hépatique, Syndrome de Budd-Chiari.

Le diagnostic du CHC dépend également des observations d'imagerie, l'échographie abdominale étant en première. Cet examen indolore, accessible, rapide, non invasif et moins coûteux est facilement accepté par les patients et facile à répéter.

4-diagnostic histologique

4.1- Evaluation de la fibrose

4.1.1 Fibrose hépatique

Définition :

La fibrose est la conséquence tissulaire d'un mécanisme de fibrogènes prolongé: c'est le dépôt en excès de tissu fibreux dans le foie. Elle aboutit progressivement à la destruction de l'architecture tissulaire normale où le tissu parenchymateux est progressivement remplacé par du tissu fibreux (matrice extracellulaire) [39]. Il s'agit d'une complication commune à toutes les hépatopathies chronique essentiellement d'origine virale et alcoolique la fibrose progresse sur 10 à 20 ans, conduisant à la cirrhose et à ses complications sévères [40].

Le foie est composé d'hépatocytes (le parenchyme) et d'une matrice extracellulaire (MEC) elle-même composée de collagènes, glycoprotéines, fibres élastiques et protéoglycanes. Cette partie fibreuse ne représente que 5% d'un foie «normal».La fibrogénèse déclenchée par l'infection du VHC vise à limiter l'extension de l'inflammation. C'est un processus normal de cicatrisation qui s'accompagne d'un remodelage de la matrice extracellulaire. La matrice extracellulaire existante est détruite et remplacée par une matrice pathologique. La fibrose progresse d'année en année, cette progression se définit par une nette

diminution des cellules hépatocytaires au profit d'un excès de matrice extra cellulaire dans le foie. Cette augmentation importante de la matrice extracellulaire n'est pas sans conséquence car elle entraîne une perturbation des échanges entre les cellules et le sang ainsi que d'importantes perturbations des connexions vasculaires. La cirrhose est l'ultime étape de la fibrose hépatique à ce stade la MEC occupe plus de 40% de la surface d'un plan de coupe d'un foie. [41]

4.2. Facteurs influençant la progression de la fibrose liés au malade

4.2.1. Age

L'âge du sujet au moment de la contamination est un facteur très important, identifié dans de très nombreuses études. 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.

4.2.2. Sexe masculin

Généralement la progression est plus lente chez la femme que chez les hommes. Les mécanismes expliquant cette progression rapide de la fibrose chez l'homme sont encore mal connus, on invoque un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogénèse [42].

4.2.3. Surpoids, obésité et troubles métaboliques [43]

Le surpoids, l'obésité et les troubles métaboliques sont des facteurs qui accélèrent la progression de la fibrose hépatique, ces tares sont à l'origine une insulino-résistance responsable elle-même de l'apparition d'une stéatose. Dans de nombreuses études on observe que le degré de stéatose est lié de façon plus ou moins significative au stade de la fibrose. Un amaigrissement et une correction des troubles métaboliques peuvent assurer une diminution de la fibrose [43].

4.3. Facteurs liés à l'environnement

4.3.1. Alcool

Une consommation excessive d'alcool supérieure à 50g/jour est liée à un stade généralement de fibrose plus élevé. Cette progression de la fibrose due à l'alcool pourrait s'expliquer par le fait qu'il augmente la réplication du VHC, l'apoptose hépatocytaire, la surcharge en fer et diminue la réponse immunitaire. On a constaté que l'importance de la virémie chez les malades atteints d'hépatite C est proportionnelle à la quantité d'alcool consommée. Par contre pour une consommation plus faible, inférieure à 40g/jour le taux de progression de fibrose ne serait pas significativement plus élevé. Il est important de conseiller au malade l'arrêt de consommation régulière d'alcool [44 ,45].

4.3.2 Tabac

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle aggravant du tabac dans la progression de la fibrose. Il faut par conséquent conseiller à tout malade l'arrêt du tabac [46 ,47].

4.4. Evaluation de la fibrose

Le stade de la fibrose doit être évalué afin d'estimer le pronostic de l'hépatite en termes de morbidité et de mortalité et de prendre la décision ou non de la mise en route du traitement. Les méthodes non invasives sont de plus en plus utilisées mais la biopsie hépatique est le seul examen permettant d'évaluer directement l'atteinte anatomique du foie.

4.4.1. Biopsie hépatique

La ponction biopsie hépatique est un geste invasif n'est pas dépourvu de risques ce qui le rend difficile d'être renouvelé. L'existence d'un risque oblige que la pratique de la biopsie soit bien justifiée car l'examen histopathologique est susceptible de modifier la décision thérapeutique ou le pronostic [48]. Les complications les plus fréquentes, surviennent dans les 24 premières heures, sont la douleur ou le malaise vagal. Les complications sévères sont :

L'hémorragie, la péritonite biliaire, la perforation d'un organe intra-abdominal et le pneumothorax, elles surviennent dans les 3 à 6 heures, dans environ 3 cas sur 1 000. Le risque de décès reste quand même faible associé surtout aux complications hémorragiques [49].

Pratiquement on décrit deux types de lésions histologiques :

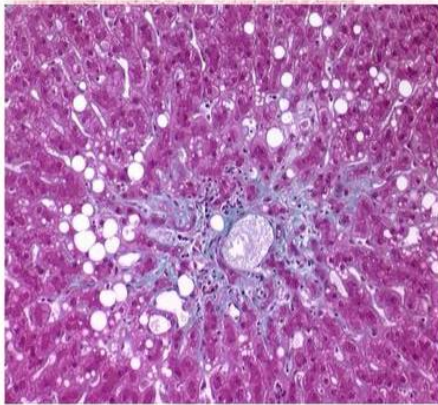
- les lésions de nécroses et d'inflammations : ces dernières permettent de définir l'activité de l'hépatite c'est le grade. Ce dernier dépend surtout de la sévérité des nécroses hépatocytaires périportales et intralobulaires ainsi que de l'importance de la réaction inflammatoire.

- les dépôts de tissus fibreux : résultats des lésions nécrotico-inflammatoires indiquant l'importance de la fibrose c'est le stade. Le stade dépend de l'extension de la fibrose portale et péri portale.

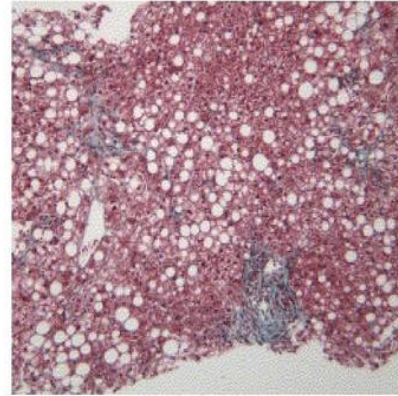
La biopsie ne permet pas seulement de mettre en évidence le stade de la fibrose elle permet également de repérer aux lésions hépatiques associées tel que les stéatoses, les dépôts de fer... au totale la biopsie hépatique permet :

- * La confirmation du diagnostic de l'hépatite C
- * La mise en évidence des deux types de lésions histologiques.
- * L'estimation de l'évolution des lésions avec ou sans traitement
- * La détection des altérations cellulaires pouvant précéder l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire
- * La mise en évidence d'autres maladies associées.

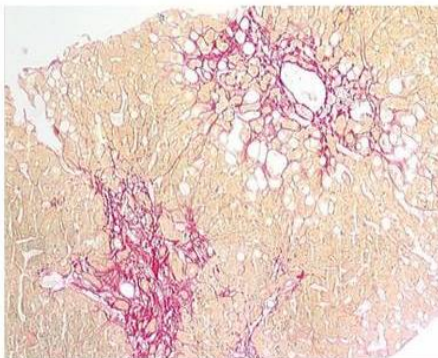
La réalisation d'une biopsie est très importante dans le cas d'une décision thérapeutique difficile, si les tests non invasifs sont discordants. Elle ne reste néanmoins pas obligatoire notamment dans le cas où le traitement vise à éradiquer le virus indépendamment de l'atteinte histologique, quand le diagnostic de cirrhose est évident ou lorsqu'aucune thérapeutique n'est envisagée.



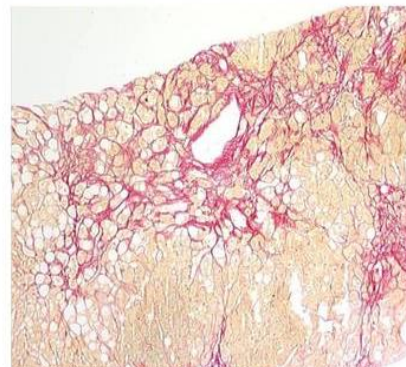
Stade 1 (a and b) fibrose Centrolobulaire



Stade 1c : fibrose Périportale



Stade 2 : péricentrolobulaire and périportale



Stade 3 : fibrose Septale

Figure 7: Hépatite chronique. Fibrose (DHUMEAUX D, PAWLOTSKY J.M « Hépatite C »)

A : Absence de fibrose portale et périportale

B : Fibrose portale et périportale minime, sans septa, donnant à l'espace porte un espace étoilé. C : Fibrose portale et périportale modérée réalisant plusieurs septums interportaux

D : Cirrhose micronodulaire ; la fibrose entoure complètement des nodules hépatocytaires

A : Nodule lymphoïde intraportal avec un centre clair germinatif ; le canal biliaire intralobulaire est normal

B : Infiltration inflammatoire destructrice d'un canal biliaire interlobulaire

L'examen histologique du foie reste actuellement l'examen de référence pour apprécier le degré et la distribution des principales lésions hépatiques et de rechercher des pathologies associées. Il apporte des indications sur le pronostic, notamment lorsqu'une cirrhose est mise en évidence pour la surveillance et le dépistage de la survenue de ses complications. Outre son apport diagnostique, il permet de préciser le stade d'évolution de la fibrose dont

l'importance est décrite de façon qualitative, ou mieux par des scores semi quantitatifs. Le score METAVIR [50]

Score METAVIR			
Activité : A	Nécrose lobulaire*		
	Absente ou minime	Modérée	Sévère
Nécrose périportale**			
Absente	A0	A1	A2
Minime	A1	A1	A2
Modérée	A2	A2	A3
Sévère	A3	A3	A3
Fibrose : F			
Absence de fibrose portale et périportale			F0
Fibrose portale et périportale, sans septa			F1
Fibrose portale et périportale avec de rares septa fibreux			F2
Fibrose portale et périportale avec de nombreux septa fibreux			F3
Cirrhose			F4

Tableau II: Score METAVIR [51]

Score d'Ishak activité

<p>A. Hépatite d'interface</p> <p>0: Absente</p> <p>1: discrète (focale, qq EP)</p> <p>2: Discrète/modérée (focale, plupart des EP)</p> <p>3: Modérée (continue <50% des EP ou septa)</p> <p>4: Sévère (continue >50% des EP ou septa)</p> <p>B. nécrose confluente</p> <p>0: Absente</p> <p>1: nécrose confluente focale</p> <p>2: nécrose CL qq zones</p> <p>3: nécrose CL plupart des zones</p> <p>4: nécrose CL +qq pont nécrotiques</p> <p>5: nécrose CL+ Nbx Ponts nécrotiques</p> <p>6: nécrose panlobulaire</p>	<p>C. Corps acidophile ou amas cellules inflammatoires</p> <p>0 : Absent</p> <p>1: ≤1 foyer/obj x10</p> <p>2: 2-4 foyer/obj x10</p> <p>3: 5-10 foyer/obj x10</p> <p>4: >10 foyer/obj x10</p> <p>D. inflammation Portale</p> <p>0: None 0</p> <p>1: discrète, qq ou tous les EP</p> <p>2: Modérée, qq ou tous les EP</p> <p>3: Modérée/sévère , tous les EP</p> <p>4: sévère , tous les EP</p>
---	--

Figure 8: score Ishak [52].

4.4.2 Contre-indications de la PBH

La biopsie hépatique est un examen vulnérant fréquemment redouté par les malades mais aussi par les médecins.

Tableau III: les principales contre-indications de PBH transpariétales et transjugales

PBH transpariétales	PBH transjugulaires
<p><u>Contre-indications absolues</u></p> <p>Absence de coopération du patient</p> <p>Anomalies de l'hémostase (cf texte)</p> <p>Nécessité de maintenir un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire</p> <p>Lésion vasculaire sur le trajet de ponction</p> <p>Foie non percutable ou non repérable</p> <p>Kyste hydatique</p> <p>Suspicion d'amylose</p>	<p>Kyste hydatique</p> <p>Angiocholite</p> <p>Dilatation des voies biliaires</p> <p>Déficits de l'hémostase non corrigés</p>
<p><u>Contre-indications relatives</u></p> <p>Obésité morbide</p> <p>Ascite</p> <p>Infections de la cavité pleurale droite</p>	

4.4.3 Complications de la PBH

4.4.3.1 Complications mineures

4.4.3.1.1 Douleur :

Après ponction biopsie du foie la douleur est fréquente et peut se voir chez environ 20 à 30 % des malades [53,54]. Les malades notent une douleur localisée au point de ponction, dans le quadrant supéro-droit de l'abdomen ou au niveau de l'épaule droite. La douleur est généralement modérée, transitoire et cèdent après la prise des antalgiques de palier I. Ces douleurs sont plus fréquentes chez les sujets jeunes et chez les femmes [54,55]. Une douleur intense survient chez 3 à 5 % des patients [56,54]

4.4.3.1.2 Malaise vagal

Un malaise vagal survient dans 0,4 % à 2 % des cas après PBH. Les malaises vagues sévères avec collapsus sont exceptionnels (0,2 %). Leur survenue pourrait être prévue par l'injection d'atropine [54].

4.4.3.2 Complications majeures

4.4.3.2.1 Hématome intra-hépatique et l'hématome sous capsulaire :

Dans 0,35 à 0,5 % des cas un saignement significatif peut survenir [57]. Par ailleurs un saignement cliniquement n'est pas franc est plus fréquemment observé : un examen échographique systématique 24 heures après la biopsie peut détecter jusqu'à 23 % d'hématomes sous-capsulaires ou intrahépatiques [58]. Ces hématomes intra-hépatiques ou sous-capsulaires sont généralement de petite taille et n'entraînent pas de troubles hémodynamiques. Ils sont habituellement traités de façon symptomatique. Par contre Les hématomes de grande taille peuvent entraîner une baisse tardive de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine voire un état de choc. Le traitement symptomatique par antalgiques, correction de la volémie, voire transfusion, est habituellement suffisant.

4.4.3.2.2 Hémorragie intra-péritonéale

C'est la complication la plus grave. Il est la conséquence d'une lacération de la surface du foie lors d'un mouvement respiratoire pendant la biopsie, ou le plus souvent d'une perforation d'une veine hépatique, portale ou d'une artère hépatique aberrante. Cette

complication peut entraîner des hémorragies de moyenne à grande abondance survenant dans les 24 premières heures après la biopsie. L'hémorragie intra-péritonéale n'est pas douloureuse, et la tachycardie est souvent le premier signe clinique, suivie d'une chute tensionnelle. Plusieurs séries comportant de grands effectifs ont évalué le risque hémorragique entre 0,16 et 0,32 % [57,59,60]

4.4.3.2.3 Hémobilie

L'hémobilie est rare : 0,06 % dans la série de Piccinino et al [60]. 5 jours après la biopsie hépatique l'hémobilie associe une hémorragie digestive, une douleur à type de colique hépatique et un ictère. Elle doit également être évoquée en cas de survenue de pancréatite aiguë ou de cholécystite aiguë dans les jours qui suivent la PBH.

4.4.3.3 Complications infectieuses

Elles sont rares mais peuvent exister telles que angiocholite, bactériémie ; ce type de complications est associé à l'existence d'anomalies au niveau des voies biliaires extra-hépatiques comme cholangite sclérosante, montages biliaires.

5- tests non invasifs

Les complications de la biopsie ont amélioré la recherche pour développer des tests non invasifs afin de diminuer l'utilisation de cette pratique invasive. [61]

5.1. Les tests sanguins

Afin d'être de bons marqueurs, Les marqueurs sanguins doivent être corrélés au contenu de la matrice et peu ou pas influencés par des facteurs extra hépatiques, ils doivent être très sensibles pour permettre de différencier les différents stades de la fibrose et d'en apprécier la progression ou la régression. Les tests sanguins sont construits selon des modèles informatiques ils permettent d'identifier la présence ou l'absence d'une cible diagnostique comme F2, F4... [62] On retrouve deux types de tests sanguins :

- * les tests sanguins dits de première génération qui combinent des marqueurs indirects de la fibrose suivant une formule mathématique simple.
- * les tests sanguins de deuxième génération qui utilisent des marqueurs directs et indirects dont la formule mathématique est plus ou moins complexe.

5.1.1 Fibrotest

Il s'agit d'un score qui apprécie la sévérité de la fibrose grâce aux multiples facteurs associés dans une formule mathématique complexe (alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine-A1, bilirubine totale, g- glutamyl-transpeptidase

C'est un test sanguin de deuxième génération. L'aire sous la courbe ROC présente de bonnes valeurs (0,85) pour différencier une fibrose minimale d'une fibrose significative.

De plus pour une valeur inférieure à 0,20 l'exclusion d'une fibrose significative se fait avec une spécificité de 97%. [63] Par contre lors de la première étude publiée par Imbert Bismuth et al ; la moitié des patients avaient une aire sous la courbe comprise entre 0,20 et 0,80 ce qui les élimine d'être classés avec cette méthode [63]. Ils en avaient alors conclu que ce test ne remplace pas la biopsie que dans 50% des cas. Plusieurs études ont permis de confirmer la valeur diagnostique du Fibrotest. La différenciation des fibroses minimales/modérées (<F2) des fibroses sévères (>F3) se fait avec une aire moyenne sous la courbe de 0,80. Mais il a été démontré que certaines affections extra-hépatiques comme une hyper hémolyse ou un syndrome de Gilbert ou encore un syndrome inflammatoire peuvent modifier la valeur des marqueurs présents dans le test biologique Fibrotest et entraîner de faux-positifs ou négatifs.

5.1.2 ActiTest [64].

Cet index utilise les 5 marqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des transaminases ALAT (SGPT). Et l'estimation est réalisée d'après les valeurs de dosages de ces 6 paramètres et en fonction de l'âge et du sexe.

L'ActiT donne une estimation de l'intensité de l'inflammation, et de l'activité de destruction des cellules hépatiques.

5.1.3 Fibroscan [64].

Le principe du Fibroscan est la mesure d'élastométrie impulsionnelle et donc la mesure l'élasticité des tissus. Ce principe repose sur la création d'une petite vibration à la surface de la peau qui va se propager jusque dans le foie, Plus cette vibration est rapide, plus le foie est

dur, plus la fibrose est importante. Le fibroscan présente cependant certaines limites à savoir : l'ascite et la graisse thoracique, et il ne doit pas être réalisé chez les femmes enceintes. Il permet le diagnostic de la fibrose significative au cours de l'hépatite C avec une bonne performance diagnostique.

5.1.4 Fibromètre [65].

Le FibroMètre est un des tests non invasifs qui permettent d'évaluer la fibrose, il consiste en la mesure de 9 marqueurs sanguins : alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique, numération plaquettaire, taux de prothrombine, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, urée, bilirubine totale et gamma-glutamyltranspeptidase, avec un ajustement sur l'âge et le sexe (HAS, 2008).



COMPLICATIONS



VI - COMPLICATIONS

VHC est à l'origine de la plupart d'hépatopathies chroniques dans les pays développés. Le VHC est aussi responsable de très nombreuses atteintes extra hépatiques. Parmi celles-ci, les vascularites systémiques, de type cryoglobulinémique ou de type périarthrite noueuse, sont les plus sévères. Cette revue aborde les aspects diagnostiques, physiopathologiques et thérapeutiques des vascularites systémiques secondaires à l'infection par le VHC.

1- Complications hépatiques

1-1 Cirrhose du foie

La cirrhose se caractérise par une inflammation chronique due au virus de l'hépatite C qui entraîne la destruction des cellules hépatiques et leur régénération anarchique sous forme de nodules. Elle se définit par un score Métavir de A3F4 ce qui correspond au stade ultime de la fibrose hépatique. La maladie conduit progressivement à dégradation des fonctions de l'organe et s'accompagne de multiples complications responsables de la morbidité et de la mortalité hépatique. La cirrhose provoque une hypertension portale entraînant l'apparition de varices œsophagiennes, la rupture de ces dernières pouvant entraîner une hémorragie digestive grave voire mortelle. La cirrhose hépatique induite par le virus de l'hépatite C reste souvent latente pendant plusieurs années, on parle de cirrhose compensée, elle est le plus souvent découverte fortuitement ou lors d'une échographie, ou d'une biopsie hépatique. Il arrive par ailleurs que la découverte se fasse suite à une complication (rupture d'une varice œsophagienne, ascite, ictère ...) La progression de la fibrose et donc la survenue à plus ou moins long terme d'une cirrhose est variable suivant les patients et directement corrélée à plusieurs facteurs. La cirrhose constitue avec le carcinome hépatocellulaire la première cause de transplantation hépatique en Europe [66].

1.2-Carcinome hépatocellulaire

Le CHC est une complication tardive et grave de l'hépatite C chronique survenant chez 1 à 4% des patients. Elle est corrélée de façon significative à la fibrose importante [67]. Parmi les 500 000 nouveaux cas de CHC par an dans le monde, plus de 20 % sont dus au VHC [68]. Il représente le 5ème cancer le plus fréquent avec 1,3 millions de nouveaux cas chaque année [69]. Il est le plus souvent sous forme multifocal, nodulaire ou infiltrant.

Son pronostic spontané demeure péjoratif. La meilleure prévention de ce cancer est le traitement précoce du VHC.

2- Complications extra hépatiques

Le VHC est un virus hépatotropique mais il a aussi un tropisme pour d'autres cellules de l'organisme comme les lymphocytes B et T et les cellules de la lignée monocyttaire ce qui est à l'origine ainsi de nombreuses manifestations extra-hépatiques en principe d'origine immunologique.

2.1 Cryoglobulinémies mixtes

C'est l'une des manifestations très souvent associée au VHC, il s'agit de complexes immuns qui précipitent à froid et se résolubilisent avec la chaleur. Ces dernières sont plus fréquemment retrouvées chez les femmes, chez les individus ayant une consommation d'alcool supérieure à 50g/j, une fibrose importante, une stéatose ainsi que chez les génotypes 2-3. Tout le système immunitaire est impliqué, le complexe immunitaire est composé d'IgM anti-VHC, de lipoprotéines à faible densité et de virions encapsidés. [70]

Le syndrome de cryoglobulinémie mixte comprend trois symptômes majeurs : le purpura, les arthralgies et l'asthénie. Plus rarement on note l'atteinte du système nerveux périphérique (polyneuropathie sensitivomotrice) et central ainsi que le rein (glomérulonéphrite membrano-proliférative). C'est une pathologie qui reste souvent asymptomatique mais dans certains cas peut présenter une vascularite des petits vaisseaux et la triade clinique de la cryoglobulinémie, le diagnostic se fait alors suite au bilan biologique. Le purpura est assez fréquemment retrouvé chez les individus symptomatiques, il survient essentiellement pendant la période d'hiver et touche principalement les membres inférieurs [70].

2.2 Néphropathies glomérulaires

Au cours de l'infection par le VHC les néphropathies les plus fréquemment retrouvées sont les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques. Ce sont des néphropathies glomérulaires membranoprolifératives d'évolution chronique, entrecoupées d'épisodes aigus. [71] Dans 90% des cas les patients sont atteints de cryoglobulinémie de type 2.

2.3 Asthénie chronique

La fatigue chronique touche la pluparts de patients atteints d'hépatite chronique, environ 40-70% des patients sont concernés et près de 20% se plaignent de fatigue sévère limitant les activités sociales et professionnelles. Les facteurs favorisants sont : l'âge (>50ans), le sexe féminin, une dépression ou encore une cirrhose, un purpura, la présence d'arthralgie ou de myalgie. Le traitement antiviral permet la plupart du temps d'améliorer la sensation de fatigue chez les malades [70].

2.4 Le diabète non insulino-dépendant

Les études prospectives ont montré une prévalence plus importante de diabète non insulino-dépendant (DNID) chez les patients infectés par le VHC (14-33 %) comparés à des patients infectés par le virus de l'hépatite B (7-12 %) et à des sujets non infectés par le VHB ou le VHC (6-11 %) [72-37]. Il conviendrait sans doute de réévaluer ces données dans le cadre des syndromes métaboliques, comprenant insulino-résistance, dyslipidémies et stéatose hépatique, chez les patients infectés par le VHC, d'autant que des interférences avec la fibrogénèse hépatique sont possibles [62]. Les mécanismes qui expliquent la relation entre l'insulinorésistance et du diabète chez les patients infectés par le VHC restent encore mal élucidés.

2.5 Manifestations psychiatriques

L'hépatite C est fréquemment associée à des manifestations psychiatriques comme la dépression, l'anxiété, les troubles bipolaires et la schizophrénie. De plus, on observe plus fréquemment une consommation excessive d'alcool chez les patients atteint d'hépatite C chronique [70].

2.6 Maladie cardio et cérébro-vasculaire

Les patients atteints d'hépatite C notamment chez les patients diabétiques ou hypertendus, Le risque de maladie cardio-vasculaire est accru, par conséquent un suivi cardiologique sera à conseiller. Ainsi le nombre d'accident vasculaire cérébral est plus fréquent chez les patients non traités [74].



***TRAITEMENT
ET SUIVI DE L'HEPATITE
VIRALE C***



VII - TRAITEMENT ET SUIVI DE L'HEPATITE VIRALE C

1- Objectifs du traitement

Hépatite virale C'est une pathologie plus ou moins grave comportant un impact important sur la morbidité et la mortalité des patients (fibrose hépatique, cirrhose, CHC). L'objectif du traitement consiste en :

- Éradication virale permettant la guérison de l'infection
- Prévention, stabilisation voire régression les lésions de fibrose hépatique.

-Amélioration de la qualité de vie de ces patients : même si l'hépatite C chronique est généralement peu symptomatique ou asymptomatique, la fatigue chronique ainsi que les manifestations extra hépatiques peuvent être lourdes pour le patient.

2. Evaluation pré-thérapeutique

Avant de démarrer n'importe quel traitement, un bilan pré thérapeutique est nécessaire. Quant à l'hépatite C, dans un premier temps on évaluera l'intensité de la réplication virale, pour cela il faut quantifier la charge virale par PCR. La quantification de l'ARN du VHC devra être exprimée en UI/ml. Enfin la mise en évidence du génotype et du sous type est indispensable afin d'adapter un schéma thérapeutique efficace.

Évaluer la fibrose hépatique avant le traitement est également importante. Elle pourra être réalisée en utilisant des tests non invasifs (Fibrotest®, Fibroscan®, Fibromètre®, Hépascore®...) ou par la ponction biopsie hépatique. De nos jours les recommandations encouragent méthodes non invasives pour l'évaluation de la fibrose. Il sera également important de rechercher toutes autres causes possibles de maladies chroniques du foie comme l'alcool, l'hépatite auto-immune... ainsi que la présence de possibles facteurs d'aggravation de la fibrose

Cette évaluation pré thérapeutique est importante car il facilite l'accès des patients au traitement et conditionnera le type de surveillance et le pronostic.

3- Définition de la réponse au traitement

L'évolution de la charge virale pendant et après le traitement permet de définir 4 types de réponses à un traitement anti VHC :

- Réponse virologique soutenue (RVS) : elle est caractérisée par une charge virale négative 12 à 24 semaines après la fin du traitement.
- Non réponse : elle est caractérisée par une charge virale quantifiable pendant toute la durée du traitement.
- Rechute : elle est caractérisée par une charge virale indétectable pendant et à l'arrêt du traitement mais l'ARN viral redevient détectable dans les années qui suivent le traitement. Les rechutes restent extrêmement rares.
- Echappement : caractérisé par une charge virale dans un premier temps indétectable qui redevient quantifiable au cours du traitement.

4- Indications thérapeutiques [65,67].

La décision thérapeutique dépend pratiquement du désir de la personne atteinte, de son âge, de ses tares associées, la consommation d'alcool ou non, l'usage de drogues, la co-infection VIH-VHC, des chances de succès du traitement, ses effets secondaires et des contre-indications. Selon les recommandations de la conférence de consensus française de février 2002, le traitement concerne les patients adultes portant une infection chronique par le VHC authentifiée dont l'ARN viral est présent dans le sérum, un traitement par interféron pégylé et Ribavirine sera instauré [66]:

- Aux patients atteints d'hépatite chronique modérée ou sévère dont le score Métavir F2 ou F3
- Aux patients dont une cirrhose est toujours compensée avec un score Métavir F4
- les transplantés pour cirrhose ou CHC liés au VHC ;

- Aux patients après rechute ou non répondeurs après monothérapie par interféron une surveillance est recommandée aux patients atteints d'hépatite chronique minime correspondant à un score Métavir F0 ou F1 ou d'hépatite chronique associée à des transaminases normales, sauf s'il Ya un terrain à risque (obésité , consommation excessive d'alcool, coinfection VIH-VHC), lorsqu'ils présentent des manifestations extra-hépatiques de type vascularites qui peuvent imposer un traitement dans le but de régresser les symptômes (HAS, 2002).

Actuellement accès universel au traitement est un objectif clair, recommandé par les différentes sociétés savantes européennes et françaises dont l'objectif primordial est d'éradiquer l'hépatite C avant 2025. L'impact sur la morbi-mortalité serait alors maximal [78].

5-Facteurs prédictifs de réponse au traitement [79, 80,81].

Depuis 2002 des études ont mis en évidence plusieurs facteurs qui peuvent modifier la réponse au traitement dits facteurs prédictifs, cependant ces derniers n'ont pas encore fait l'objet de validation par des conférences de consensus qui travaillent t sur la possibilité d'optimiser le traitement de référence en fonction de ces facteurs prédictifs de réponse au traitement.

5.1 Facteurs favorables [79,80].

Facteurs liés à l'individu tels que l'âge jeune, le sexe féminin ou Les données générales, le terrain psychologique, date et mode de contamination, les souhaits du malade (après information complète sur les modalités, les effets secondaire et les résultats attendus du traitement) et autres facteurs lié à la maladie elle-même , les facteurs histologiques, les facteurs virémiques, les facteurs biologiques

5 .2 Facteurs défavorables [79,81].

Facteurs individuels comme la Toxicomanie et la consommation excessive d'alcool, la présence des troubles psychiatriques, les contre-indications aux différentes traitements et d'autres facteurs tels que les facteurs virémiques (génotypes, charge virale.), biologiques (tares associés)

6- Traitements utilisés

6.1 Interféron pégylé et la Ribavirine

6.1.1 Interféron pégylé

L'interféron pégylé est un interféron standard combiné avec un polyéthylène glycol. Cette pegylation permet de diminuer la clairance des protéines, elle diminue également la clairance rénale et aboutit ainsi à l'augmentation de la demi-vie de l'interféron. L'augmentation de la demi-vie assure une concentration plasmatique d'interféron plus stable et prolongée couvrant toute la semaine. La pegylation diminue l'immunogénicité de la protéine. Ce processus de pégylation a réduit les injections antérieures à une injection par semaine au lieu de trois ce qui augmente le confort de vie du malade. De plus la concentration plasmatique reste plus basse avec l'interféron pégylé ce qui permet de diminuer l'intensité des effets secondaires en particulier le syndrome pseudo grippal. [82,83]

L'interféron comporte certains effets secondaires dont fréquemment retrouvés sont :

- syndrome pseudo grippal
- pharyngite, infection virale
- leucopénie
- dysthyroïdie
- anorexie
- troubles psychiatriques
- troubles sensoriels
- palpitations, tachycardie -hypertension, et autres

6.1.2 Précautions particulières lors d'un traitement par IFN

Une prudence particulière est de mise si l'IFN est administré dans les cas suivants (adapté des guidelines de APASL/AASLD/EASL)

- * Psychose actuelle ou anamnétique ou dépression sévère

- *Diabète non contrôlé
- * Hypertension artérielle non contrôlée
- * Rétinopathie
- * Psoriasis
- * Thyroïdite auto-immune ou autre maladie auto-immune active, y compris l'hépatite auto-immune
- * Maladie cardiaque symptomatique ou maladie vasculaire sévère
- * Anémie/maladie vasculaire ischémique
- * Insuffisance rénale (RBV) □ Neutropénie (neutrophiles < 1500 cellules/ μ L)
- * Thrombocytopénie (plaquettes < 85,000/ μ L)
- * Transplantation d'organe (par exemple, transplantation rénale ou cardiaque)
- * Antécédents de maladie autoimmune
- * Présence d'auto-anticorps thyroïdiens
- * Comorbidités et risque de progression chez les patients âgés
- *Antécédents de dépression
- * Age < 5 an

6.1.3 Ribavirine

La Ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse de la guanosine découvert en 1972, son activité lui permet d'agir sur les virus à ADN et à ARN. Le mécanisme d'action exact de la Ribavirine est encore mal compris, il semblerait qu'étant un analogue de nucléoside de guanosine joue alors le rôle d'un inhibiteur de la polymérase virale affectant ainsi la synthèse des protéines virales. Elle augmente également la fréquence des mutations via son incorporation dans les génomes nouvellement synthétisés. Elle induirait également un défaut dans l'appariement des bases nucléotidiques. Cette mutagenèse diminue le pouvoir

infectieux du virus. Ce mécanisme d'action reste encore controversé certains chercheurs ayant publié des études contradictoires. [84,85] Les autres mécanismes décrits retrouvés sont :

- * un effet immunomodulateur, la ribavirine favoriserait la réponse immunitaire cellulaire T de type « Th1 » en stimulant la sécrétion de cytokines (IL-12, IL-2...).
- * Une réduction du GTP via l'inhibition compétitive de l'inosine monophosphate déshydrogénase [86].
- * une activité antivirale, antifibrosante et antiproliférative.

La ribavirine tout comme l'interféron γ est responsable de certains effets indésirables [87,88]. Elle peut entraîner alors : L'atteinte hématologique est la toxicité principale de la ribavirine par l'induction rapide et fréquente d'une anémie hémolytique qui nécessite une surveillance régulière de NFS, ce qui peut conduire parfois la diminution de posologie, La prescription d'érythropoïétine est parfois nécessaire. La ribavirine peut également entraîner l'hyper uricémie et aussi nombreuses manifestations cutanées : éruptions cutanées, prurit, sécheresse cutanée, alopecie, photosensibilisation ...

6.1.4 Contre-indications à un traitement par IFN et RBV

- *Crises épileptiques non contrôlées
- *Décompensation hépatique
- *Grossesse (RBV) ou si les couples ne sont pas disposés à utiliser une contraception adéquate
- *Maladie coronarienne sévère et insuffisance cardiaque congestive décompensée

7- Traitement de l'hépatite C aigüe

L'hépatite C aigüe est asymptomatique chez la majorité des patients. Le diagnostic de l'infection repose sur la présence d'ARN du VHC et sur la présence d'anticorps anti VHC (ces derniers pouvant apparaitre de façon retardée = fenêtre sérologique) on retrouve également une augmentation de l'activité sérique de l'alanine transférase (ALAT). L'absence de symptôme clinique chez la majorité des patients rends le diagnostic difficile, 60 à 90% des

patients atteints d'hépatite C aiguë voient leur infection devenir chronique, le passage à la chronicité dépend de l'âge du patient, du génotype, du mode de transmission et du polymorphisme génétique dans la région en amont du gène de l'IL28B (=interleukine 28B). De plus l'hépatite aiguë touche particulièrement les usagers de drogues par voie intraveineuse. Cette population a difficilement accès aux soins ce qui explique qu'elle soit très rarement diagnostiquée à ce stade.

Du fait du faible nombre de personnes diagnostiquées à ce stade les études évaluant les bénéfices de la mise en place du traitement au cours de l'infection aiguë n'ont pu inclure qu'un nombre très limité de patients. Ces recherches ont permis de mettre en évidence l'intérêt de la mise en place précoce d'un traitement antiviral. Dans les années 90, cinq méta-analyses évaluant l'efficacité de l'interféron ont été publiées. Au total six essais cliniques incluant 206 patients atteints d'hépatite C aiguë ont permis de comparer l'IFN (= interféron) à un placebo. La réponse virologique en fin de traitement s'est révélée être de 42% pour les malades traités par IFN vs 4% pour le groupe témoin ($p < 0.001$). L'absence d'ARN viral recherché par PCR 12 mois après l'arrêt du traitement a permis de mettre en évidence une réponse virologique prolongée chez 32% des patients traités par IFN vs 4% chez les patients traités par placebo. Soit près de 1 patient sur 3 ayant une réponse virologique prolongée à la suite de l'administration d'interféron α à la dose de 3 millions d'UI trois fois par semaine pendant 12 semaines. Cette méta-analyse permet de confirmer l'efficacité de l'IFN au cours de l'hépatite aiguë. Une autre étude plus récente publiée en 2003 étudiant 60 malades atteints d'hépatite C aiguë a montré l'éradication spontanée du virus chez 24 malades, cette disparition spontanée du VHC a été constatée uniquement chez les malades symptomatiques dans les 12 premières semaines suivant le début des symptômes et jamais après la 16^{ème} semaine.

Les facteurs associés à cette élimination virale spontanée sont : maladie hépatique symptomatique (ictère), sexe féminin, jeune âge, génotype 1, polymorphisme génétique en amont du gène de l'IL28B. Cependant aucun de ces facteurs ne permet de prédire les chances d'élimination spontanée du virus de l'hépatite C. [89] Cette étude suggère le traitement immédiat des malades ayant une forme asymptomatique. A contrario les malades présentant

des symptômes devront être traités 12 semaines après le début des symptômes en cas de persistance d'ARN viral. En effet la persistance de l'ARN viral à ce stade exclut toute possibilité de guérison spontanée, le traitement consistera en l'administration d'IFN à la posologie de 1.5mg/kg/semaine pendant 24 semaines. Cette stratégie thérapeutique permet d'éviter de traiter inutilement des patients pouvant éradiquer spontanément le virus de l'hépatite C et permet une éradication du virus dans 90% des cas. Dans le cas d'une co-infection hépatite C aigüe et VIH une association Ribavirine/Interféron pégylé était conseillée.

8- Traitement de l'hépatite C chronique

8-1 Indications du traitement de l'hépatite C

Dans un premier temps on a priorisé l'accès au traitement antiviral en fonction de la sévérité de la fibrose, le traitement a été proposé à tous les patients ayant une fibrose modérée ou sévère avec un score METAVIR : F2, F3 ou F4. Le traitement antiviral était également proposé à toute personne ayant une cirrhose décompensée ou compensée. Dans un second temps l'accès au traitement a été élargi mais il est encore difficile de traiter toutes les personnes atteintes en raison du coût important et des contraintes organisationnelles.

Les patients pouvant bénéficier en priorité de ces traitements sont :

- Les patients infectés par un génotype 3, c'est aujourd'hui le plus difficile à éradiquer car seulement 3 molécules ont une activité contre celui-ci, mais leur puissance antivirale reste moindre par rapport aux autres génotypes.
- Les patients avec comorbidités telles que la consommation excessive d'alcool ou le syndrome métabolique qui ont un risque plus important de progression de la maladie.
- Les patients Co-infectés VHC/VIH ont une progression de la fibrose hépatique pratiquement plus rapide que les autres patients ce qui majore le risque de cirrhose et de CHC. Cette progression plus rapide est expliquée par l'immunodépression engendrée par le VIH.

- Les patients Co-infectés VHB ont également une progression de la fibrose accélérée par cette co-infection.
- Les patients en attente de transplantation ou transplantés d'organes doivent avoir un accès au traitement antiviral indépendamment de la sévérité de la maladie hépatique, la réinfection du greffon par l'hépatite C étant quasi constante. Celle-ci entraîne une réduction de 10% de la survie du greffon. De plus chez les transplantés d'autres organes on a observé de nombreux impacts délétères, par exemple un transplanté rénal infecté par le VHC voit son risque d'apparition de CHC multiplié par 7 par rapport aux transplantés non infectés par le VHC.
- Les patients atteints de cryoglobulinémie avec vascularite, de néphropathie auto-immune, de lymphome non hodgkinien et de neuropathie doivent recevoir en priorité un traitement antiviral sans considérer la sévérité de la fibrose.
- De même les patients ayant une fatigue invalidante.
- Enfin les patients ayant un risque important de transmission de la maladie devront eux aussi être traités à priori. Il s'agit des usagers de drogues par voie IV, des femmes désireuses d'avoir des enfants, des homosexuels masculins ayant des pratiques à risque, des patients hémodialysés et ceux vivant en institution ainsi que des migrants et des détenus.

Pour conclure un traitement antiviral devrait être proposé à tous les patients atteints d'hépatite C chronique qu'ils aient reçu ou non un traitement et quel que soit le stade de la fibrose. L'accès au traitement pour tous est un objectif à court terme qui devrait permettre la disparition complète de l'hépatite C en 2025. Seuls les patients ayant une comorbidité limitant considérablement leur espérance de vie à court terme ne bénéficieront pas des recommandations de traitement de l'hépatite C [90].

Le traitement recommandé de l'hépatite chronique virale C est fondé sur l'association interféron pégylé par voie sous-cutanée et ribavirine par voie orale pour 24 (génotypes 2, 3) à 48 semaines

9- Nouvelles molécules anti-VHC

Malgré l'amélioration du traitement de l'hépatite C grâce à l'association PEG-IFN α et Ribavirine, le résultat reste encore insatisfaisant et les effets indésirables sont multiples et nombreux. C'est pour cette raison que l'apparition de nouvelles molécules représente actuellement pour la prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite C une avancée considérable. Plus de 20 ans après la découverte du VHC les travaux de recherche et de développement ont permis la mise sur le marché d'antiviraux à action directe qui ont révolutionné la prise en charge de l'hépatite C.

En juin 2016, « Dans une approche individuelle du traitement de l'infection chronique par le VHC, les AAD sont destinés en priorité aux patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose \geq F2, ainsi que de ceux qui, indépendamment du degré de fibrose, ont l'une des affections ou conditions suivantes:

- greffe ou en attente de transplantation (quel que soit l'organe),
- hémodialyse,
- co-infection par le VIH,
- manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C,
- infection par un virus de génotype 3,
- facteurs de risque de progression rapide de la maladie hépatique). Dans une approche collective du contrôle du virus de l'hépatite C, les malades à risque élevé de transmission du virus, à savoir :
 - les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse,
 - les usagers de drogues,
 - les personnes incarcérées, - ainsi que les autres personnes susceptibles de disséminer l'infection par le VHC, - devraient pouvoir bénéficier de ces nouveaux antiviraux d'action directe, quel que soit leur stade de fibrose hépatique. »

Tableau IV : antiviraux à action directe disponibles au cours du développement μ du traitement [91]

Classes	Génération	Agent	Phase de développement
Inhibiteur de la protéase NS3-4A	1 ^{ère} génération, Première vague	Télaprévir	AMM
		Bocéprévir	AMM
	1 ^{ère} génération deuxième vague	Siméprévir	AMM
		Faldaprévir	AMM
		Asunaprévir	AMM
		ABT-450/r =paritaprévir	AMM
		Danoprévir/r	II
		Sovaprévir	II
		Védoprévir	II
		ODX320	II
	Vaniprévir	III	
	2 ^{ème} génération	MK-5172	III
		ACH-2684	II
Inhibiteur nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5B	Analogues nucléotidiques	Sofosbuvir	AMM
		VX-135	II
	Analogue nucléosidique	Méricitabine	II
Inhibiteur non nucléosidiques de la polymérase NS5B	Inhibiteur du domaine du pouce I	BMS-791325	AMM
		TMC647055	II
	Inhibiteur du domaine du pouce II	Lomibuvir	II
		GS-9669	II
	Inhibiteur du domaine du pouce III	Dasabuvir	AMM
		ABT-072	III
	Sétrobuvir	II	

Inhibiteur du complexe NS5A	1 ^{ère} génération	Daclastavir	AMM
		Lédipasvir	AMM
		Ombitasvir	AMM
		PPI-668	II
		PPI-461	II
		ACH-2928	II
		GSK2336805	II
		BMS824393	II
		Samatasvir	II
	2 ^{ème} génération	MK-8742	II
	ACH-3102	II	
	GS-5816	II	
Inhibiteur de la ciclophiline	1 ^{ère} génération	Alisporivir	II
		SCY 635	II
Antagoniste du miRNA-122	1 ^{ère} génération	miravirsén	II

9-1 Les inhibiteurs de la protéase (IP) NS3/A4

9.1.1 Bocéprévir

Le Bocéprévir est un inhibiteur de la protéase NS3 du VHC. Il se lie à la sérine (Ser139) du site actif de la protéase NS3 de façon covalente par l'intermédiaire de l'alpha-kétoamide. Cette association entraîne l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées de l'hôte. Il a obtenu l'AMM en juillet 2011. L'absorption du Bocéprévir est augmentée de 60% s'il est pris simultanément avec de la nourriture, il doit par conséquent être pris au cours des repas. La posologie est de 800mg trois fois par jour pendant le repas en association avec l'interféron et la Ribavirine. [86]

9.1.2 Télaprévir

Tout comme le Bocéprévir le Télaprévir avait obtenu son AMM en 2011. Il s'agit d'un inhibiteur réversible, sélectif et spécifique de la protéase NS3

9.1.3. Siméprévir

Le Siméprévir a obtenu l'AMM en mai 2014. C'est un inhibiteur spécifique de la sérine protéase NS3/NS4A essentielle dans la réplication du VHC. La posologie du Siméprévir est de 150mg une fois par jour pendant 12 semaines, il est conseillé de le prendre au cours du repas. Il n'est jamais utilisé seul on la retrouve toujours en association avec d'autres molécules.

9.1.4 Paritaprévir

De même que le Siméprévir le Paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/NS4A du VHC. Il peut être connu sous le nom d'ABT-450 ce dernier a obtenu l'AMM récemment en janvier 2015. Ce médicament est renforcé par le Ritonavir il est donc utilisé en association avec ce dernier qui est un inhibiteur du CYP3A4.

9.2. Anti NS5A

Les inhibiteurs du complexe NS5A possèdent une activité antivirale pangénotypique. Ces molécules sont utilisées principalement en association sans interféron soit avec un

inhibiteur de la protéase NS3/4A soit avec un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B. les principaux Anti-NS5A :

9.2.1. Daclatasvir

Le Daclatasvir a obtenu l'AMM en janvier 2014. C'est un inhibiteur sélectif de la protéine NS5A. Daclatasvir assure une double fonction, il inhibe la réplication de l'ARN viral ainsi que l'assemblage des virions.

9.2.1. Ledipasvir

Inhibiteur de la protéine NS5A il a obtenu son AMM en novembre 2014. Il est responsable de l'inhibition de la réplication virale ainsi que de l'assemblage des virions.

9.3. Anti-polymérases

Les anti-polymérases il existe sous deux types d'inhibiteurs :

- Les inhibiteurs nucléosidiques (IN) ou nucléotidiques de la polymérase NS5B
- Les inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de la polymérase NS5B

9.3.1. Dasabuvir

Inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B, obtenu son AMM en janvier 2015. Ce dernier inhibe l'activité catalytique de la polymérase nécessaire à la réplication virale par fixation sur l'un des quatre sites allostériques. La fixation du Dasabuvir entraîne une altération conformationnelle de l'enzyme, celle-ci inactive l'enzyme.

9.3.2. Sofosbuvir

C'est un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B.

Sofosbuvir est une prodrogue nucléotidique dont son absorption est rapide, il subit un effet de premier passage hépatique et un métabolisme intestinal important. Cet analogue pharmacologiquement actif peut par la suite être incorporé au niveau de l'ARN viral par la polymérase de la NS5B, une fois intégré au niveau de l'ARN il agit comme un terminateur de chaîne stoppant ainsi la réplication virale [77].

Tableau V: Médicaments Anti-VHC avec leurs posologies

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

Tableau VI : Traitement des patients selon leur génotype [185]

Génotype 1 <u>non</u> <u>cirrhotiques</u> naïfs	Traitement	Preuve	Durée
Génotype 1b	Sofosbuvir + Simeprévir	A	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	12 semaines
Charge virale < 6000000 UI/ml	Sofosbuvir + Ledipasvir	A	8 semaines
Charge virale > 6000000 UI/ml	Sofosbuvir + Ledipasvir	A	12 semaines
Génotype 1b	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir	B	12 semaines
Génotype 1a	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine	A	12 semaines

Génotype 1 patients avec cirrhose compensée naïfs	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	A	12 semaines
Génotype 1b	Paritaprèvir/Ritonavir+Ombitasvir + Dasabuvir	A	12 semaines
Génotype 1a	Paritaprèvir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir Ribavirine	A	12 semaines
Génotype 1 naïfs ou prétraités patients avec ou sans cirrhose traitement futur pouvant être recommandé	Traitement	Preuve	Durée
Génotype 1a	Grazoprèvir + Elbasvir + Ribavirine	A	16 semaines
Génotype 1b	Grazoprèvir + Elbasvir	A	12 semaines
	Sofosbuvir + Velpatasvir		12 semaines
Patients prétraités de génotype 1 non cirrhotiques	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	12semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	A	12 semaines
Génotype 1a	Paritaprèvir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir +Ribavirine	A	12 semaines
Génotype 1b	Paritaprèvir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir	A	12 semaines

Patients prétraités de génotype 1 cirrhotiques	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine	A	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	A	24 semaines
Génotype 1a	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine	B	24 semaines
Génotype 1b	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir	A	12 semaines

Génotype 2 <u>non cirrhotiques</u> naïfs	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir+ Ribavirine	A	12 semaines
Génotype 2 en échec de traitement par Peg IFN + Ribavirine non cirrhotiques	Traitement	preuve	Durée
	Sofosbuvir+ Ribavirine	C	12 semaines
	Sofosbuvir+Daclatasvir	AE	12 semaines
Génotype 2 patients avec <u>cirrhose compensée</u> naïfs	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir+Daclatasvir	AE	12 semaines
	Sofosbuvir + Ribavirine	C	24 semaines

Génotype 3 <u>non cirrhotiques</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	12 semaines
Génotype 3 patients avec <u>cirrhose compensée</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	24 semaines

Génotype 4 <u>non cirrhotiques</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	C	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	C	12 semaines
	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Ribavirine	A	12 semaines
	Sofosbuvir + Velpatasvir	B	12 semaines
Génotype 4 patients avec <u>cirrhose compensée</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir+Daclatasvir +Ribavirine	C	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	C	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir +Ribavirine	AE	12 semaines
	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir+Ribavirine	A	12 semaines
En cours de développement	Sofosbuvir + Velpatasvir	C	12 semaines
Génotype A naïf	Grazoprevir + Elbasvir	C	12 semaines

Génotype 5-6 <u>non cirrhotiques</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	AE	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	B	12 semaines
	Sofosbuvir + Velpatasvir	B	12 semaines

Génotype 5-6 patients avec <u>cirrhose compensée</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	AE	24 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine	C	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir (+/-) Ribavirine	C	12 semaines Ou 24 semaines sans la ribavirine
	Sofosbuvir + Velpatasvir	C	12 semaines

10- Suivi après traitement

L'éradication virale se définit par un ARN viral indétectable 12 semaines après la période du traitement. Réaliser un contrôle 4 semaines après la fin du traitement est trop précoce car des rechutes même rare sont possibles entre 4 et 12 semaines post-traitement [92]. Même si la survenue de rechute soit exceptionnelle au-delà de la semaine 12 après traitement il s'agit peut-être de recontamination chez des sujets ayant des pratiques à risque, la réalisation d'une dernière recherche de l'ARN virale 48 semaines après la fin du traitement reste recommandée. Chez les malades cirrhotiques et chez ceux ayant une fibrose F3 il est important de mettre en place une surveillance échographique pour dépister le CHC. L'éradication virale permet une réduction du risque de CHC pourtant ce risque n'est pas nul. Le contrôle par tests non-invasifs de fibrose est souvent effectué. Néanmoins, ce contrôle n'est aujourd'hui pas informatif car aucune étude n'a démontré que l'amélioration de l'élasticité du foie post-traitement était réellement associée à une amélioration de la fibrose, et que le fait d'obtenir de valeurs en-dessous du seul F3 était associée à une annulation du risque de cancer. La surveillance des varices œsophagiennes par endoscopie tous les 2 ans si varices de stade I et tous les 3 ans en l'absence de varice d'après les recommandations BAVENO VI [93].

11- Résistance aux AAD

En dépit des taux élevés de RVS, environ 5 % d'échecs sont observés avec les nouveaux AAD. Ces échecs, qui se manifestant le plus souvent par des rechutes et non par de réels échappements, peuvent être associés à l'émergence de variants viraux qui arborent des mutations de résistance (ou RAVs pour « Résistance Associated Variants ») En raison des erreurs spontanées de la Polymerase virale et de son absence d'activité correctrice, ces variants préexistent à l'introduction du traitement, à l'état de populations minoritaires au sein de la quasi-espèce virale. Deux caractéristiques intrinsèques vont influencer l'émergence au cours d'un traitement et la capacité à induire un échec : le « Fitness » c'est à-dire la capacité de réplication du virus mutant et le niveau de résistance conféré par le RAV vis-à-vis de la molécule utilisée. Ces mutations peuvent être recherchées par séquençage de population (ne détectant que les sous-populations représentant au moins 15 % de la quasi-espèce virale) ou

par séquençage à haut débit, permettant de détecter des populations bien plus minoritaires [93, 94]. Chez les patients naïfs de tout AAD, la prévalence de ces RAV dépend du gène concerné. Elle est exceptionnelle sur NS5B, rare sur NS3 (hormis le cas particulier du variant Q80K, retrouvé chez 19 % des sujets européens infectés par un génotype 1a) mais serait plus fréquente (jusqu'à 15 %) sur le gène NS5A, en raison du fitness préservé des souches mutantes. Quelques données préliminaires semblent néanmoins indiquer que la présence de ces RAVs avant traitement n'impacte pas sur la réponse thérapeutique, à condition bien sûr de choisir une association thérapeutique adaptée, combinant différentes classes d'AAD. Il n'est ainsi pas recommandé de réaliser une recherche de mutations de résistance chez les patients n'ayant jamais été exposé aux antiviraux directs. La situation est bien sûr différente en cas d'échec à un traitement par AAD. Il est dans ce cas recommandé, après avoir écarté une réinfection, de rechercher ces RAVs afin d'optimiser en RCP le choix d'une deuxième ligne thérapeutique. La recherche devra idéalement être réalisée au plus proche de l'instauration de ce retraitement, puisque la persistance des RAVs hors toute pression de sélection est très variable selon les classes thérapeutiques concernées. Les RAVs portant sur les gènes NS5B et NS3 disparaissent ainsi rapidement de l'organisme (en moins de 48 semaines), tandis que celles concernant le gène NS5A persistent bien plus longtemps. De façon logique, la deuxième ligne de traitement devra en général être plus prolongée (24 S) et/ou inclure de la Ribavirine et/ou une nouvelle classe thérapeutique chez les patients concernés.

12- Réinfections

En l'absence d'immunité protectrice conférée par l'infection, un sujet guéri peut se réinfecter, surtout s'il continue d'avoir des pratiques à risque. Ce phénomène est surtout préoccupant chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et Co-infectés par le VIH, puisqu'une étude européenne récente indique dans cette population un risque de réinfection par le VHC de 7.6 % par an avec 25 % de patients réinfectés à 3 ans [94].

Le diagnostic de réinfection peut être évident (repositivation de la CV VHC à distance de la RVS, pratique à risque, cytolyse associée, nouveau génotype infectant différent de celui présent avant traitement...) ou plus difficile (notamment en cas de réinfection précoce par un même génotype), imposant alors l'analyse phylogénétique des isolats disponibles afin de différencier une rechute d'une réinfection.

13- Prises en charge thérapeutiques particulières :

13-1 Traitement de l'enfant

L'hépatite C chez l'enfant semble rare, la transmission mère enfant ne concerne que 3 à 5% des cas, le maintien de la charge virale à un niveau bas et un accouchement peu sanglant diminuent les risques de transmission. Dans le cas d'enfants ayant été contaminés par le VHC la guérison spontanée est fréquente, environ 30% d'entre eux guérissent spontanément avant l'âge de 3 ans. Si l'hépatite C devient chronique on conseillera une simple surveillance biannuelle comprenant un examen clinique et un dosage des transaminases, l'infection chronique étant souvent pas ou peu symptomatique chez les enfants et rarement évolutive. Il est par ailleurs conseillé de vacciner les enfants contre l'hépatite A et B et de sensibiliser l'enfant adolescent aux modes de contamination possibles et aux risques engendrés par la consommation d'alcool. La présence d'une fibrose à un stade modéré chez l'adolescent doit entraîner l'initiation d'un traitement par agent antiviral direct [86].

13-2 Traitement des personnes âgées

Parmi les patients infectés par le VHC plus de 21% ont un âge supérieur à 65 ans. Lors d'une étude portant sur le traitement de pegIFN associé à la Ribavirine, on a observé que la RVS était 2 fois plus faible chez les patients de plus de 60 ans, du fait de leur moins bonne tolérance aux traitements les arrêts sont plus fréquents pouvant aller jusqu'à 20%. Dans le cas où le traitement est maintenu jusqu'à la fin la RVS est identique quel que soit l'âge des patients. L'efficacité et la tolérance des nouveaux antiviraux sont actuellement en cours d'évaluation chez cette population [95].

13-3 Traitement des patients Co-infectés VHB

La recherche du VHB doit être systématiquement réalisée chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C. Le traitement de l'hépatite C sera instauré indépendamment du stade de la fibrose hépatique étant donné que le risque d'évolution vers des lésions hépatiques sévères est beaucoup plus rapide chez ces patients Co-infectés VHB-VHC. L'hépatite B devra être surveillée attentivement pendant et après le traitement de l'hépatite C ; de nombreux porteurs asymptomatiques de l'antigène HBs voient leur hépatite B se réactiver après l'éradication du virus de l'hépatite C.

En cas d'association du Tenofovir et du Ledipasvir une surveillance de la fonction rénale sera recommandée en raison de la néphrotoxicité de ces deux molécules.

13-4 Traitement des patients Co-infectés VIH

Une personne VIH positive ayant réussi suite aux traitements à éradiquer le virus de l'hépatite C devra continuer suivi du fait du risque important de recontamination. Il est également très important de sensibiliser les malades à risques (patients homosexuels masculins, usagers de drogues) aux risques de certaines pratiques à risque, la prévention primaire étant primordiale. La réinfection après deux ans concerne 30% des patients homosexuels, le suivi devra par conséquent être plus long chez ces patients et la charge virale devra être contrôlée annuellement [96].

14- Surveillance thérapeutique

14-1 Surveillance clinique

Le médecin généraliste et le pharmacien devront être particulièrement vigilants et attentifs aux troubles de l'humeur du patient pour pouvoir orienter le patient vers un professionnel de santé adapté (psychiatre, psychologue...) Dans certains cas une psychothérapie seule suffira à améliorer l'humeur, dans d'autres cas lorsque des signes de gravités sont présents (idées suicidaires, altération de l'état général...) le traitement par anxiolytiques ou antidépresseurs sera nécessaire. La présence de trouble visuel devra amener le patient à effectuer un examen ophtalmologique complet. Les patients diabétiques ou ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires devront être surveillés et suivis par des professionnels de santé adaptés.

14-2 Surveillance biologique et virologique

La réalisation d'une numération formule sanguine, du dosage de la créatinine, du calcul de la clairance et le dosage des différentes enzymes hépatiques devra être réalisés à l'initiation du traitement et après 2 et 4 semaines et ce mensuellement tout au long du traitement. La charge virale devra être dosée à l'initiation et 12 semaines après la fin du traitement, son suivi pendant le traitement par agent antiviraux directs n'est pas nécessaire.

La neutropénie n'est retrouvée que chez les patients traités par interféron, le dosage de la TSH est recommandé trimestriellement pendant le traitement puis un an après la fin du traitement chez les patients traités par interféron en raison du risque tardif d'apparition de dysthyroïdie. En cas d'augmentation des transaminases hépatiques de plus de 10 fois la valeur normale ou en cas d'élévation des transaminases associée à des nausées, vomissements, ictère, augmentation de la bilirubine ou des phosphatases alcalines il sera recommandé d'arrêter le traitement.

15- Echec thérapeutique

Depuis l'utilisation des antiviraux directs dans le traitement de l'hépatite C moins de 5% des patients traités sont en échec. La cause de l'échec peut être une mauvaise observance, l'apparition de mutations de résistance, un arrêt précoce du traitement par le patient... Chez ces patients la recherche de mutation devra impérativement être réalisée afin d'identifier la cause de l'échec et d'établir au mieux un nouveau traitement.



PREVENTION



VIII – PREVENTION

Les tests de diagnostic rapide constituent un élément important dans la stratégie de la prise en charge l'hépatite C. l'apparition AAD représente une révolution en matière du traitement de l'hépatite C, en aboutissant à la guérison pour plus de 90% des patients traités, permettant ainsi d'éviter les complications de la maladie et les risques de transmission de l'infection. L'éradication de l'hépatite virale C, des évaluations prospectives des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont nécessaires pour établir leurs performances analytiques, leurs indications et connaître leurs avantages et limites dans les stratégies de dépistage. Le but de ce travail est l'évaluation de la fiabilité du test rapide par rapport au test Elisa de dernière génération et comme objectif secondaire,

L'évaluation de la prévalence intrafamiliale de l'HVC, ainsi qu'au sein d'une population générale, en utilisant ce TROD.

1- Test ELISA

C'est un test immunoenzymatique ELISA de troisième génération la spécificité est excellente de l'ordre de 99% et la sensibilité est en moyenne de 98% chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C. Les tests de première et de deuxième génération ne sont plus commercialisés en France, la sensibilité des tests de troisième génération est satisfaisante chez les hémodialysés et les personnes Co-infectées par le VIH en dehors d'immunodépression. Dans le cas d'une immunodépression sévère le test peut apparaitre faussement négatif, de même au tout début de l'infection par le VHC [97].

2- Tests rapides d'orientation diagnostique

Les tests rapides d'orientation diagnostique utilisent un grand nombre d'échantillons qui servent au diagnostic : le sérum, le plasma, le sang total veineux mais ils peuvent également utiliser la salive, le liquide cravulaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et de la lèvre), ainsi que le sang total capillaire. L'utilisation de ces matrices : salive, sang total capillaire est une véritable révolution pour le diagnostic du VHC, c'est une méthode alternative au prélèvement sanguin qui permet sans laboratoire d'analyse d'obtenir un diagnostic délocalisé auprès du patient [96].

Tableau VII: Avantages et inconvénients des moyens de dépistage

	Avantages	Inconvénients
Test ELISA	<ul style="list-style-type: none"> -Très grande sensibilité et excellente spécificité -Réalizable à basse T° 37° -Automatisable - bonne traçabilité (enregistrement automatique des résultats) 	<ul style="list-style-type: none"> -nécessité de chaîne de froid -nécessite l'achat de matériel : centrifugeuse, automate, spectrophotomètre
TROD	<ul style="list-style-type: none"> -Mobilité du test -Utilisation de matrices autres que le sang ou le plasma : indolore, non invasif -Facilité d'utilisation -Stockage à t° ambiante -Spécificité et Sensibilité satisfaisantes 	<ul style="list-style-type: none"> -Prix élevé -Problème d'élimination des déchets infectieux -Absence de traçabilité -Lecture subjective

3- Interprétations de résultats

Tableau VIII: Interprétation des tests pour VHC [98]

Anti-VHC	VHC ARN	Status
+	+	<ul style="list-style-type: none"> • Selon status clinique: infection VHC aiguë ou chronique
+	-	<ul style="list-style-type: none"> • Résolution de VHC—infection -VHC aiguë pendant une période avec une virémie basse • Infection VHC aiguë précoce
-	+	<ul style="list-style-type: none"> • Infection VHC chronique dans le cadre d'une immunosuppression • Test VHC ARN faussement positif
-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'infection VHC

4- Groupe à risque pour VHC

Tableau IX: Population a risque pour VHC

• Patients ayant reçu une transfusion sanguine ou d'autres produits sanguins à un moment quelconque	• Membres proches de la famille des patients avec une infection VHC
• Patients ayant subi une intervention chirurgicale/une opération	• Travailleurs du sexe
• Femmes lors d'un contrôle prénatal	• Patients porteurs d'une thalassémie ou une hémophilie nécessitant de multiples transfusions sanguines
• Femmes ayant eu un accouchement avec intervention	• Patients sous dialyse
• Toutes personnes ayant subi des injections avec des seringues usagées ou en verre	• Enfants nés d'une mère porteuse d'une infection par VHC
• Les patients se faisant raser par des barbiers	• Toxicomanes i.v.
• Patients ayant subi des traitements dentaires	• Patients chez qui on a trouvé des aminotransférases élevées inexplicées
• Patients ayant subi un piercing (nez/oreille) ou un tatouage	• Prisonniers
• Personnel soignant	• Patients ayant subi une greffe d'organe
• Personnes vivant en ménage avec des patients porteurs d'une infection par le VHC	• Patients porteurs d'une infection HIV
	• Donneurs de foie sains

5- Conseils visant à réduire les risques [98]

Conseils aux personnes infectées dans le but d'empêcher la transmission du VHC:

- Bien couvrir toute plaie ou coupure et appliquer rapidement un désinfectant afin de tenir les autres personnes à l'écart de tout risque d'être en contact avec du sang infecté.
- Une personne infectée ne doit pas donner de sang ou d'organes.
- Conseils aux toxicomanes sur le risque de transmission du VHC et sur la façon de s'injecter en toute sécurité s'ils ont l'intention de continuer les injections.

- Les vomissures et toutes autres sécrétions corporelles venant d'un patient infecté par le VHC devraient être éliminées avec un désinfectant—par exemple avec un agent de blanchiment et une solution de glutaraldehyde.
- Le risque de transmission du VHC par voie sexuelle est faible. Il n'est pas nécessaire de recommander aux partenaires d'utiliser des mesures de précautions afin de réduire le risque d'infection.
- Le risque de transmission du VHC par le lait maternel est faible ; il n'est pas nécessaire de demander aux femmes d'arrêter d'allaiter.
- Le contact avec les autres dans le cadre du ménage et le contact physique ne représentent pas des facteurs de risque pour la transmission du VHC et il n'est donc pas nécessaire d'interdire à la personne infectée par le VHC de participer aux différentes activités de la vie normale de tous les jours.

Prévention dans la communauté et dans les établissements de soins: Dépistage chez tous les donneurs de sang pour les anticorps spécifiques contre le virus de l'hépatite C et/ou l'ARN du virus VHC (VHC ARN).

- Dans les établissements de soins, veiller à adhérer strictement aux précautions universelles pour le contrôle des infections. Ceci implique, pour les procédures invasives, l'utilisation de matériaux à usage unique ou stérilisés de façon adéquate et un nettoyage et une stérilisation adéquats des instruments.

- Il est capital de sensibiliser les tatoueurs, les barbiers, les manucures/pédicures ainsi que les praticiens en médecine traditionnelle ou alternative sur les façons de minimiser la contamination par le sang ainsi que sur les techniques de stérilisation pour les procédures impliquant une pénétration de la peau ou la rupture de la muqueuse.



CONCLUSION



Hépatite virale C'est une pathologie relativement fréquente. On estime que 170 millions de personnes sont mondialement infectés par le virus de l'hépatite C. ce dernier est responsable dans 20 % des cas d'hépatites aiguës et de 70 % des cas d'hépatites chroniques.

Cette affection est responsable après son évolution chronique de cirrhose et du CHC

Le VHC se transmet essentiellement par voie parentérale, par contact direct ou indirect avec du sang contaminé. Dans les années 1980-1990, les modes de contamination les plus répandus étaient la transfusion sanguine et de produits dérivés du sang, ainsi que l'usage de drogue (toxicomanie) par voie intraveineuse via le partage de matériel (seringue, cuillère, filtre, eau, coton). D'autres modes ont cependant été décrits : sniff (partage de paille), exposition nosocomiale en cas d'usage de matériel mal désinfecté, de malade en malade par l'intermédiaire d'objets souillés ou par le personnel soignant, mais aussi par voie iatrogène (tatouage, piercing...).

La transmission du VHC de la mère à l'enfant, si elle est possible, est rare : 5 % au moment de l'accouchement. Enfin, la transmission sexuelle chez les couples hétérosexuels monogames est quasi nulle et il n'y a pas lieu de préconiser l'usage du préservatif.

L'infection par le virus de l'hépatite C va entraîner obligatoirement une hépatite aiguë. L'organisme va pouvoir par la suite, seulement dans 10 à 40 % des cas éliminer spontanément le virus. C'est donc chez une majorité de personnes infectées que l'organisme ne réussit pas à éliminer le virus et que l'infection devient alors chronique : on parle d'hépatite virale C chronique.

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 toutefois le recours aux marqueurs non invasifs spécifiques pour uniformiser les résultats cliniques.

L'apparition des nouveaux antiviraux directs est une véritable révolution thérapeutique elle permet de nos jours la guérison de l'hépatite C chez la majorité des patients, de plus les nouveaux médicaments sont bien tolérés et les effets indésirables sont rares. L'éradication

virale permet d'obtenir une amélioration des lésions du foie, et d'améliorer la qualité de vie du patient. En santé publique l'important reste l'identification des populations « cachées » infectées par le VHC, le dépistage et l'accès universel aux traitements ne seront efficaces que s'il est possible d'identifier ces malades souvent exclus du système de soin. La prise en charge multidisciplinaire est indispensable dès le diagnostic de la maladie, de même la concertation pluridisciplinaire permet d'optimiser le traitement elle est par conséquent fortement recommandée. La collaboration avec les différents laboratoires pharmaceutiques devra être poursuivie afin de pouvoir réduire le coût des traitements et permettre ainsi l'accès aux soins pour toute la population infectée par le VHC. De nos jours, de nombreuses études coût-efficacité sont mises en place afin d'évaluer l'intérêt de la mise en place du traitement universel.



RESUMES



Résumé

Titre: Hépatite virale C : actualités diagnostiques et thérapeutique

Auteur: HOUSSAINI Yousra

Rapporteur: Pr. SEKHSOKH Yassine

Mots clés: Antiviraux, Biologie moléculaire, Hépatite C, Interféron, Transfusion

Le virus de l'hépatite C a été découvert en 1989, il s'agit d'un virus de la famille des Flaviviridae dont le génome est à ARN et le cycle cellulaire cytoplasmique. Il peut être responsable d'hépatites aiguës ou chroniques.

L'hépatite chronique virale C est une affection fréquente, peu symptomatique, à l'origine d'un grand nombre de maladies chroniques du foie dont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire mais aussi de complications extra-hépatiques polymorphes.

Le diagnostic de l'hépatite chronique virale C repose sur la positivité des anticorps anti-VHC détectés par un test immunoenzymatique (Elisa) et la détection de l'ARN du VHC par la méthode de PCR.

Les moyens diagnostiques ont bénéficié de progrès de la biologie moléculaire. Concernant l'évaluation de la fibrose hépatique, il est trop tôt pour préciser la place des tests non invasifs par rapport à la biopsie hépatique.

Il est à présent reconnu que la réponse au traitement antiviral est variable en fonction des génotypes. La charge virale et le génotype sont deux facteurs prédictifs indépendants de réponse au traitement par Interféron et doivent être pris en considération, afin de proposer un schéma thérapeutique adapté.

La bithérapie (Interféron pégylé et Ribavirine) est le traitement de référence. La durée du traitement et sa posologie reposent sur la détermination du génotype.

Au cours de la dernière décennie, la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C a connu des avancées majeures. Différentes combinaisons d'antiviraux à action directs permettent aujourd'hui d'obtenir une guérison chez majorités des sujets traités, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité hépatique chez ces patients. En l'absence de vaccin, des obstacles importants restent néanmoins à surmonter avant d'envisager l'éradication du virus à l'échelon mondial.

Abstract

Title: viral hepatitis C : actualities of diagnostic and treatment

Author: HOUSSAINI Yosra

Supervisor: Pr SEKHSOKH Yassine

Keywords: Antivirals, hepatitis C, Interferon, molecular biology, transfusion

The hepatitis C virus was discovered in 1989, it is a virus of the flaviviridae family whose genome is RNA and the cytoplasmic cell cycle. It can be responsible for acute or chronic hepatitis.

Chronic viral hepatitis C is a frequent, mildly symptomatic condition that causes a large number of chronic liver diseases including cirrhosis and hepatocellular carcinoma, but also polymorphic extrahepatic complications

The diagnosis of chronic hepatitis C is based on both anti-HCV detection using enzyme immunoassays (EIA) and HCV RNA detection using a polymerase chain reaction (PCR) method

Diagnosis has benefited from a great advance in molecular biology, however many questions remain controversial, notably occult hepatitis. Regarding the evaluation of liver fibrosis, it is too early to specify the place of non-invasive tests compared to liver biopsy.

This viral disease is almost unique because it is curable due to a drug treatment.

It is now recognized that the response to antiviral treatment is variable depending on the genotypes. Viral load and genotype are two independent predictors of response to treatment with Interferon and must be taken into account in order to propose an appropriate treatment schema.

Dual therapy (pegylated interferon and ribavirin) is the standard treatment. The duration of treatment and its dosage are based on the determination of the genotype.

Over the past decade, there have been major advances in the therapeutic management of hepatitis C. Different combinations of direct-acting antivirals today allow healing in the majority of subjects treated, thereby reducing liver morbidity and mortality in these patients. However, in the absence of a vaccine, significant obstacles remain to be overcome before considering eradication of the virus worldwide.

ملخص

العنوان: التهاب الكبد س: تطور التشخيص والعلاج

المؤلف: يسري حسيني

المشرف: الأستاذ ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: الإصابات الفيروسية، التهاب الكبد الوبائي س، علم الأحياء الجزئي ، الإنترفيرون ، الحقن

تم اكتشاف فيروس التهاب الكبد الوبائي في عام 1989، وهو فيروس ينتمي لعائلة فلانيفيريديا التي يكون جينومها هو RNA ودورة الخلية السيتوبلازمية. يمكن أن تكون مسؤولة عن التهاب الكبد الحاد أو المزمن.

التهاب الكبد الفيروسي المزمن C هو مرض متكرر، وليس من الأعراض للغاية، ويسبب عددًا كبيرًا من أمراض الكبد المزمنة، بما في ذلك تليف الكبد وسرطان الكبد ولكن أيضًا المضاعفات

متعدد الأشكال غير الكبدية.

يعتمد تشخيص التهاب الكبد الوبائي الفيروسي المزمن على إيجابية الأجسام المضادة لمضادات فيروس التهاب الكبد الوبائي المكتشفة بواسطة اختبار أنزيم المناعي (Elisa) والكشف عن HCV RNA بواسطة طريقة PCR.

استفادت المرافق التشخيصية من التقدم في البيولوجيا الجزيئية، ولكن لا يزال هناك الكثير من الأسئلة المثيرة للجدل، بما في ذلك التهاب الكبد الخفي. فيما يتعلق بتقييم تليف الكبد، من السابق لأوانه تحديد مكان الاختبارات غير الغازية مقارنة بخزعة الكبد.

هذا المرض الفيروسي فريد من نوعه تقريبًا لأنه قابل للعلاج بفضل العلاج بالعقاقير.

أصبح من المعترف به الآن أن الاستجابة للعلاج للمضاد للفيروسات تختلف تبعًا للأنماط الجينية. الحمل الفيروسي والنمط الوراثي هما تنبيران مستقلان عن الاستجابة للعلاج باستخدام مضاد للفيروسات ويجب أخذهما في الاعتبار من أجل اقتراح نظام علاج مناسب.

العلاج المزدوج (مضاد للفيروسات وريبافيرين) هو العلاج القياسي. وتستند مدة العلاج والجرعة على تحديد النمط الوراثي.

على مدى العقد الماضي، كان هناك تقدم كبير في الإدارة العلاجية لالتهاب الكبد C. تسمح مجموعات مختلفة من الأدوية المضادة للفيروسات التي تعمل بشكل مباشر اليوم بالشفاء في غالبية الأشخاص المعالجين، مما يقلل من مرارة ووفيات الكبد لدى هؤلاء المرضى. ومع ذلك، في ظل عدم وجود لقاح، لا تزال هناك عقبات كبيرة يتعين التغلب عليها قبل النظر في القضاء على الفيروس في جميع أنحاء العالم.



BIBLIOGRAPHIE



- [1] Agnello, V., G. Abel, et al. (1999). "Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. " *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(22): 12766- 71.
- [2] PAWLOTSKY J.M. Le virus de l'hépatite C. In : PAWLOTSKY J DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 1-17.
- [3] Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-4
- [4] Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol.* 2016;65:S2-21.
- [5] Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR et al. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(10):826-832.
- [6] Manns MP, Buti M, Gane E et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17006.
- [7] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014;146:1176-92.
- [8] Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321(22):1494-1500.
- [9] Nelson KE, Donahue JG, Munoz A, Cohen ND, Ness PM, Teague A et al. Transmission of retroviruses from seronegative donors by transfusion during cardiac Surgery. A multicenter study of HIV- 1 and HTLV-I/II infections. *Ann Intern Med* 1992; 117 (7): 554-559.

- [10] P.MARCELLIN, T.ASSSELAH « Hépatites virales », 2008 :118-123
- [11] E. Delarocque-Astagneau, J. Pillonel, H. de Valk, A. Perron, S. Laperche, J.C. Desenclos. Les modes de transmission du virus de l'hépatite C : approches méthodologiques. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2006, 54 : 1S51S14
- [12] Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepat* 2000; 7 (2): 93-103.
- [13] Ghosn J, Pierre-Francois S, Thibault V, Duvivier C, Tubiana R, Simon A et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* 2004; 5: 303-6
- [14] Morsica G, Sitia G, Bernardi MT, Tambussi G, Novati R, De Bona A et al. Acute self-limiting hepatitis C after possible sexual exposure: sequence analysis of the E-2 region of the infected patient and sexual partner. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 116-20
- [15] Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (6): 831-837.
- [16] données issues de la base FHDH 2010, de l'enquête VESPA 2011 et de la cohorte HEPAVIH 2011
- [17] Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30 (4): 1054-1058
- [18] Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, Principi N, Ruga E, Dallacasa P et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV infection in Children. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (5): 1121-1124.

- [19] Benjelloun S, Bahboubi B, Sekkat S, Bennani A, Hda N, Benslimane A. Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups. *Res Virol* 1996;147:247–55.
- [20] Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-4.
- [21] Moriya K, Fujie H, Shintani Y, , *et al.* The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998; 4 : 1065–7. [Google Scholar]
- [22] who.WKly Epidimio1 Ree 2002 ;77 :41
- [23] <http://www.microbes-edu.org/etudiant/hepatites.html>
- [24] Seef LB, Hollinger FB, Alter HJ et al. Long term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B and type C hepatitis: a national Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology*. 2001;33(2):455-63
- [25] Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340(16):1228-33.
- [26] Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol*. 2008;49(4):625-33
- [27] Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2004;24(Suppl 2):3-8.
- [28] Trinchet JC. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(HS 2):144-53.

- [29] MARCELLIN P., ASSELAH T., BOYER N. Histoire naturelle de l'hépatite C. In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 69-94.
- [30] LEJEUNE O. La maladie. In : TREPO C, MERLE P, ZOULIM F. Hépatites virales B et C. Editions John Libbey Eurotext. Paris, 2006 : 149-161
- [31] El-Serag, H.B., et al., Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2008. 134(6): p. 1752-63
- [32] CACOUB P., TERRIER B., SENE D. Manifestations extra-hépatiques liées au virus de l'hépatite C. In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 295-308
- [33] Lunel F. Hépatite C : outils du dépistage. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 20 : 11-24.
- [34] Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989 ; 244 : 362-4
- [35] PAWLOTSKY JM. Marqueurs virologiques de l'hépatite C et utilisation des tests. In : PAWLOTSKY JM., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris,2004 : 143-157.
- [36] CACOUB P., TERRIER B., SENE D. Manifestations extra-hépatiques liées au virus de l'hépatite C. In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 295-308
- [37] Navas S, Martin J, Quiroga JA, Castillo I, Carreno V. Genetic diversity and tissue compartmentalization of the hepatitis C virus genome in blood mononuclear cells, liver, and serum from chronic hepatitis C patients. *J Virol* 1998; 72 : 1640–6. [Google Scholar]
- [38] F Penin C Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014;146:1176–9M Rice

- [39] P.Bedossa.La fibrose au cours de l'hépatite B : un processus dynamique. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2010) 34, S103—S108.
- [40] Pascale G, Ariane M, Sophie L., Rôle des myofibroblastes dans la fibrogenèse hépatique .Hépatogastro 2005 ; vol. 12, n° 2, mars-avril
- [41] SCHUPPAN D. « Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins ». Semin Liver Dis 1990, 10 : 1-10
- [42] BISSELL DM, « sex and hepatic fibrosis », Hepatology, 1999, 29: 988-999
- [43] ORTIZ V, BERENQUER M, RAYON JM, CARRASCO D, BERENQUER J. « Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression ». Am J Gastroenterol 2002, 97: 2408- 2414
- [44] DEGOS F, « Hepatitis C and alcohol », J Hepatol, 1999, 31: 113-118
- [45] PETERS MG, TERRAULT NA. « Alcohol use and hepatitis C ». Hepatology 2002, 36: S220-225
- [46] HEZODE C, LONJON, MAVIER et al « impact of smoking on histological liver lesion in chronic hepatitis C », C Gut, 2003, 52: 126-129
- [47] PESSIONE F, RAMOND MJ, NJAPOUM C, DUCHATELLE V, DEGOTT C et al. « Cigarettesmoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C ». Hepatology 2001, 34: 121-125
- [48] Noursbaum J.B., Place de la ponction-biopsie hépatique dans la prise en charge de l'hépatite chronique C, Gastroenterol. Clin. Biol. 26 (2002) 168-173.
- [49] P.Bedossa.La fibrose au cours de l'hépatite B : un processus dynamique. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2010) 34, S103—S108.
- [50] Bedossa P., Poynard T., An algorithm for grading of activity in chronic hepatitis C, Hepatology 24 (1996) 289-293

- [51] The French METAVIR cooperative study group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994 ;20 :15-20
- [52] Ishak KG et al. *HEPATOLOGY* 22,696 :1995
- [53] Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995; 36:437-441
- [54] Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32:477-481.
- [55] Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1996; 23:1079-1083.
- [56] Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology* 1978; 74:103-106
- [57] McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99:1396-1400.
- [58] Minuk GY, Sutherland LR, Wiseman DA, MacDonald FR, Ding DL. Prospective study of the incidence of ultrasound-detected intrahepatic and subcapsular hematomas in patients randomized to 6 or 24 hours of bed rest after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1987; 92:290-293.
- [59] Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Ann Intern Med* 1993; 118:150-153.

- [60] Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2:165-173.
- [61] FONTANA RJ, LOK AS « Non invading monitoring of patient with chronic hepatitis C », *Hepatology*, 2002, 36: S54-56
- [62] POYNARD T, MESSOUS D, MYERS RP et al. « Overview if the diagnostic valu of biochemical markers of liver fibrosis nd necrosis in patient with chronic hepatitis C ». *Comp hepatol*, 2005 ; 3 :8
- [63] IMBERTBISMUT F, RATZIU V, POYNARD T et al. « Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study ». *Lancet*, 2001: 357: 1069-75
- [64] DE LEDINGHEN V., POYNARD T., WARTELLE C., ROSENTHAL E. Evaluation non-invasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2008, 32 : 590-595
- [65] BIOLIVESCALE Les fibromètres, tests diagnostiques sanguins de fibrose hépatique (virus B ou C, alcool, stéatopathie métabolique). Disponible sur : <http://www.biols.fr/public.php>
- [66] P.MARCELLIN, T.ASSSELAH « Hépatites virales », ,2008 :118-123
- [67] Bruno, S., et al., Histological changes but not virus eradication reflect biochemical improvement in chronic hepatitis C patients showing a longterm response to interferon alpha therapy. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1997. 29(1): p. 31-7.
- [68] Lavanchy, D., Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*, 2011. 17(2): p. 107-15.
- [69] El-Serag, H.B., et al., Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2008. 134(6): p. 1752-63

- [70] J.M PAWLOTSKY, « hépatite C », 2004 : 1-47
- [71] AFEF, « Recommandation AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C », 201
- [73] VAULOUP-FELLOUS C PENNE V, et al, « signal peptide petidase-catalyzed cleavage of hepatitis C virus core protein is dispensable for virus budding but destabilizes the viral capsid »,2006, 281 : p27679-9
- [73] MATUSMOTO, 1997, JVirol ; 71 :1301
- [74] 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- 241
- [75] LOUSTAUD-RATTI V., STANKE-LABESQUE F., MARQUET P. et al. Optimizing ribavirine dosage: A new challenge to improve treatment efficacy in genotype 1 hepatitis C patients. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2009, 33 : 580-583.
- [76] FOURNIER C., SOUVIGNET C., MERLE P., MIAILHES P., LACK P., TREPO C. Traitement de l'hépatite C. Elsevier Masson SAS, Paris, Hépatologie, 2008.
- [77] HAS.Conférence de consensus – traitement de l'hépatite C.2002 http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite_C.pdf.
- [78] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 2012;308:2584-93.
- [79] KAU A., VERMEHREN J., SARRAZIN C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. Journal of Hepatology. 2008, 49 : 634-651.

- [80] BACKUS L., BOOTHROYD D., PHILLIPS B., MOLE L. Predictors of response of U.S. veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology*. 2007, 46 : 37-47
- [81] SALMERON J., CASADO J., MUNOZ DE RUEDA P., LAFUENTE V., DIAGO M., ROMEROGOMEZ M., PALACIOS A., LEON J., GILA A., QUILES R., RODRIGUEZ . L, RUIZ-EXTREMERA A. Quasispecies as predictive factor of rapid, early and sustained virological responses in chronic hepatitis C, genotype 1, treated with peginterferon-ribavirin. *Journal of Clinical Virology*, 2008, 41 : 264-269.
- [82] A.Mammette, « Virologie médicale », Lyon : presses universitaires de lyon, 2002, 798p (329-352p)
- [83] HADZIYANNIS SJ, SETTE H et al. « Peg interferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose » *Add Intern Med*, 2004; 140: 346-55
- [84] P.MARCELLIN, T.ASSSELAH « Hépatites virales », ,2008 :118-123
- [85] TAM RC, CHI WK, et al « Mecanisms of action of ribavirin in anti-viral therapies.», *antivir chem chemoter*, 2001, 12 :261-272
- [86] AFEF, « Recommandation AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C », 2016
- [87] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. « Éducation thérapeutique du patient : programme de formation continue pour les professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques, recommandations d'un groupe de travail de l'OMS ». Copenhague : bureau régional pour l'Europe, 1998.
- [88] RENO C, PARIENTE A et al « Impact of therapeutic education on the outcome of chronic hepatitis C treatment », *Hepatology*, 2009; 50 :729
- [89] LEROY V, « Le traitement de l'hépatite C en 2016 », 2016

- [90] HADZIYANNIS SJ, SETTE H et al. « Peg interferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose » *Add Intern Med*, 2004; 140: 346-55
- [91] GAUTHIER A, BUGGISCH P, ATANASOV P. « Real world effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir 8 weeks chronic hepatitis C treatment ». *J Hepatol*, 2015
- [92] Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Jr., Ratziu V, Ding X, Wang J, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;61:41-5.
- [93] De Franchis R et al. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015.
- [94] Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol* 2015.
- [95] J.M PAWLOTSKY, « hépatite C », 2004 : 1-479
- [96] DHUMEAUX D, « Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou C », 2014
- [97] LEE, PETERSON, NIVEN, PAGE et al. « Efficacy of a hepatitis C virus core antigen enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of window-phase blood donations. *Vox Sang*, 2001; 80 : 19-23
- [98] <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-c-french-2014.pdf>

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 بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 115

سنة : 2020

التهاب الكبد س: مستجدات التشخيص والعلاج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيدة يسرى حسيني

المزادة في 04 فبراير 1994 بسوق الأربعاء الغرب

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مضادات فيروسية؛ البيولوجيا الجزيئية؛ التهابات الكبد س؛ أنتفرون؛
التحاقن

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوي

عضو

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية