

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 280

LES COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES LIEES
A L'INTERFERON PEGYLE AU COURS DU TRAITEMENT
DE L'HEPATITE C

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Mouna CHTIBI
Née le 29 Août 1989 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Hépatite C – Interféron – Complications – Rétinopathie – Cécité.

JURY

Mr. A. AOUARAGH

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mme. F. ROUBA

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mme. I. ERRABIH

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mr. K. REDA

Professeur d'Ophthalmologie

Mr. Y. SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

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

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

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

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

Mars 1994

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

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

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

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

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

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

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

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

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

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

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

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

Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

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

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

Janvier 2004

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

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

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

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

Janvier 2005

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

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique

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

Octobre 2007

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

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

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

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

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

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

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

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

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

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

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

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

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH 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 JOUDI 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 Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida

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

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

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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

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

Zootéchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

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

- 9 JAN 2015





Dédicaces

A ma très chère mère :

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais à la fois que tu es fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

Tu m'as apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin.

Tu as veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Puisse ALLAH m'aider pour te rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

Ta présence auprès de moi n'a pas de prix. Je t'aime maman.

A mon très cher père

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices déployés pour mon éducation.

Tu as toujours souhaité le meilleur pour moi.

Tu n'as jamais cessé de m'encourager et de prier pour moi.

C'est grâce à toi que j'ai appris à compter sur moi-même.

Je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

*A ma très chère soeur Sanae, son mari Youssef et
leurs enfants Ilyass et Rita*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un
grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et affection
indéfectibles.*

Que ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

A MES FRÈRES AMINE ET HICHAM,

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte, je vous dédie ce
travail et vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur les jours de préparation, je
vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et affection. Que
dieu vous protège.*

A MA PETITE SŒUR LAMIAE,

Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait preuve le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.

Qu'il soit le témoignage de mon affection et la récompense de tes sacrifices.

Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je peux compter.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

A MES GRANDS PARENTS, Que Dieu vous accorde sa miséricorde.

A tout(e)s mes ami(e)

Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur, affectueusement.



Remerciements

A

Notre maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur AZIZ AOURLAH

Professeur d'Hépatogastro-Entérologie

C'est un grand honneur que vous me faites en acceptant avec gentillesse de présider mon jury de thèse. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration et un profond respect. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude.

A

Notre maître et Rapporteur de thèse

Professeur ROUIBAA FADOUA

Professeur d' Hépato-Gastro-Entérologie

Je tiens à vous remercier infiniment de m'avoir fait Confiance pour l'élaboration de ce travail. Vous m'avez prodigué tant de précieux conseils et directives, et ce malgré vos innombrables tâches, Je vous suis très reconnaissante. J'ai été marquée et touchée profondément Par vos qualités humaines et personnelles, Votre dynamisme et votre modestie Qui n'ont d'égal que Votre compétence professionnelle. Puisse ce travail être pour moi l'occasion de vous Exprimer ma gratitude et mon dévouement.

A

Mon maitre et juge de thèse

Madame le professeur ERRABIH IKRAM

Professeur d'Hépatogastro-Entérologie

Vous avez aimablement accepté de juger mon travail et Je suis très sensible à cet honneur que vous me faites votre simplicité, votre amabilité et votre modestie sont à l'origine de mon admiration. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude et ma respectueuse considération.

A

Mon maitre et juge de thèse

Madame le professeur REDA KARIM

Professeur d'Ophthalmologie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Vous m'avez reçu avec beaucoup d'amabilité ; et j'ai été très touché.

*Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de nos
sincères remerciements.*

A

Mon maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur SEKKACH YOUSSEF

Professeur de médecine interne

*Je suis très reconnaissante de la gentillesse avec lesquelles vous avez
accepté de juger mon travail. C'est un grand honneur pour moi de vous
voir siéger Parmi mon jury de thèse. Veuillez accepter l'expression de ma
vive gratitude et de ma haute considération.*

LISTE DES ABREVIATIONS

VHC	: Virus de l'hépatite C.
Ac	: Anticorps.
TCD4	: Lymphocytes T auxiliaires CD4+
TCD8	: Lymphocytes T cytotoxiques CD8.
VIH	: Le virus de l'immunodéficience humaine.
ARN	: L'acide ribonucléique.
INF	: Interféron.
PegINF	: Interféron pegylé.
IV	: Intra-veineux.
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
EIA	: test immuno- enzymatique.
TROD	: Tests rapides d'orientation diagnostique.
ASAT	: Aspartate amino-transférase.
ALAT	: Alanine amino-transférase.
TP	: Taux de prothrombine.
PBH	: Ponction biopsie hépatique.
RVS	: Réponse virologique soutenue.
ATCD	: Antécédents.



Sommaire

Introduction	1
Observations	3
A. Observation n°1 :	4
A. Observation n°2 :	10
Discussion	13
I. L'hépatite C:.....	14
II. Approche thérapeutique :	17
A. Interférons: Rappels pharmacologiques :	17
1. Structure des interférons :	17
2. Synthèse des interférons :	18
3. Mécanisme d'action :	18
4. Activités biologiques des IFNs :	19
a. Activité antivirale :	20
b. Activité anti-tumorale :	22
c. Activité immunomodulatrice :	23
5. L'interféron pegylé:	23
6. Pharmacocinétique et posologie :	24
7. Contre-indications de l'interféron :	25
III. Schémas thérapeutiques avec interféron:.....	25
1. Les interférons:.....	27
2. Ribavirine :	28
3. Association interféron pegylé et Ribavirine :	28
4. La première vague des antiprotéases: bocépréviret télaprévir.....	29
5. Efficacité du traitement :	30
6. La trithérapie :	31
IV. Effets secondaires liés à l'interféron:	31
1. Les effets secondaires non sévères de l'interféron alpha :	32
2. Les effets secondaires sévères de l'interféron alpha :	33
2.1. Atteintes ophtalmologiques :	33

2.2.	Atteintes psychiatriques.....	34
2.3.	Atteintes auto-immunes :.....	34
2.4.	Atteintes cardio-vasculaires:.....	34
2.5.	Atteintes rénales :.....	35
2.6.	Atteintes dermatologiques :.....	35
2.7.	Autres effets secondaires :.....	36
V.	Nouvelle approche : traitement par voie oral :.....	37
VI.	Epidémiologie des effets indésirables liés à l'interféron :.....	40
1.	Incidence et prévalence :.....	40
2.	Age et sexe :.....	41
VII.	Etiopathogénie :.....	41
1.	Rôle de l'interféron :.....	41
2.	Rôle de la Ribavirine :.....	43
3.	Facteurs de risques :.....	43
VIII.	Délai de survenue des effets ophtalmologiques à la suite du traitement antiviral :.....	44
IX.	Manifestations cliniques :.....	44
X.	Les examens complémentaires :.....	45
XI.	Traitement et évolution :.....	46
Conclusion		48
Résumés		51
Bibliographie		55



Introduction

L'hépatite virale C (HVC) est une maladie du foie causée par le virus de l'hépatite C qui peut entraîner à la fois une infection hépatique aiguë et une infection chronique, dont la gravité est variable, pouvant aller d'une forme bénigne qui dure quelques semaines à une maladie chronique qui s'installe à vie.

Le virus de l'hépatite C (VHC), récemment découvert en 1989 par des techniques de biologie moléculaire, est un agent viral à tropisme hépatique prédominant.

L'hépatite virale C est considérée comme un problème majeur de santé publique, de par sa fréquence et sa gravité, matérialisée par le risque de passage à la chronicité avec un potentiel évolutif vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Le traitement de référence de l'hépatite C reposait sur l'association d'interféron alpha pegylé et de ribavirine pendant des années.

Notons que l'interféron alpha, utilisé pour son action antivirale contre le virus de l'hépatite C, possède également des effets immuno-modulateurs assez complexes.

L'interféron est responsable de nombreux effets indésirables dont les complications ophtalmologiques qui peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel de l'œil.

Ces effets indésirables peuvent être à l'origine de l'arrêt prématuré du traitement antiviral et contribuent aussi à l'échec thérapeutique.

Notre étude se propose de relater deux cas présentant des effets secondaires ophtalmologiques dans les suites d'un traitement par l'interféron pegylé pour hépatite virale chronique C.



Observations

A. Observation n°1 :

Il s'agit de Madame BF, âgée de 51 ans, chez qui une hépatite virale C'était découverte au cours d'un bilan réalisé pour une cytolysé et une cholestase chronique.

Ses antécédents étaient marqués par un diabète non insulino-dépendant apparu il ya 10 ans, puis insulino-réquerant il y a 2 ans sous Mixtard. La patiente ne prenait pas d'autres médicaments. Le diabète était bien contrôlé avec une hémoglobine glyquée normale à 7,1%. Il n'y avait pas d'HTA et la sérologie du virus de l'immunodéficience humaine était négative.

Il s'agissait d'un génotype 1b. La charge virale était à 6,31 log UI/l.

Les transaminases étaient élevées (5 fois la normale).

La biopsie hépatique avait montré : 10 espaces portes comportant un infiltrat inflammatoire lymphocytaire modéré diffus ; les espaces sont élargis par une fibrose collagène avec émission de quelques septas ; des foyers focaux de nécrose parcellaire sont notés au niveau de quelques espaces portes ; la nécrose lobulaire focale est notée au niveau de tous les lobules, elle est parfois confluyente non systématisée ; il n'est pas observé de cholestase intra-hépatocytaire ou de lésions des canaux biliaires interlobulaires ; un score Métavir A1F2.

Un bilan pré-thérapeutique a été fait pour éliminer les contre indications à la bithérapie :

Dosage de la TSH, urée, créatinine étaient dans les normes, l'ECG normal,

Notamment un fond d'œil normal (la papille, la macula et les vaisseaux rétinien étaient sans anomalies).

Le traitement par bithérapie pegylée alpha 2a (180 µg d'interféron en administration sous-cutanée hebdomadaire) et 1000 mg de ribavirine a été débuté pour une durée de 48 semaines.

Un mois après le début du traitement la patiente a présenté des troubles oculaires à type de xérophtalmie associé à une baisse accrue de son acuité visuelle. Un examen ophtalmologique retrouvait à la rétinophotographie (Fig. 1 A) avec angiographie (Fig. 1 B) des hémorragies rétinienne en flammèches et en tache bilatérales associées à des micro-anévrismes.

La patiente a également bénéficié d'un OCT (tomographie en cohérence optique) qui montrait un oedème maculaire avec décollement de la rétine (Fig. 3).

La charge virale était indétectable dès la 4^{ème} semaine.

Le traitement a dû être interrompu immédiatement.

Les rétinophotographies réalisées 3 mois après cette interruption ont montré une régression des hémorragies rétinienne (Fig 4A). Le diagnostic d'une rétinopathie toxique à l'interféron alpha 2a a été retenu. Cette patiente a présenté une rechute de l'HVC en raison de l'arrêt précoce et involontaire lié à cette toxicité du traitement.

Après 6mois un retraitement par la bithérapie pegylée a été démarré avec une surveillance stricte.

La patiente n'a pas présenté d'effets secondaires et la réponse virologique soutenue a été obtenue.

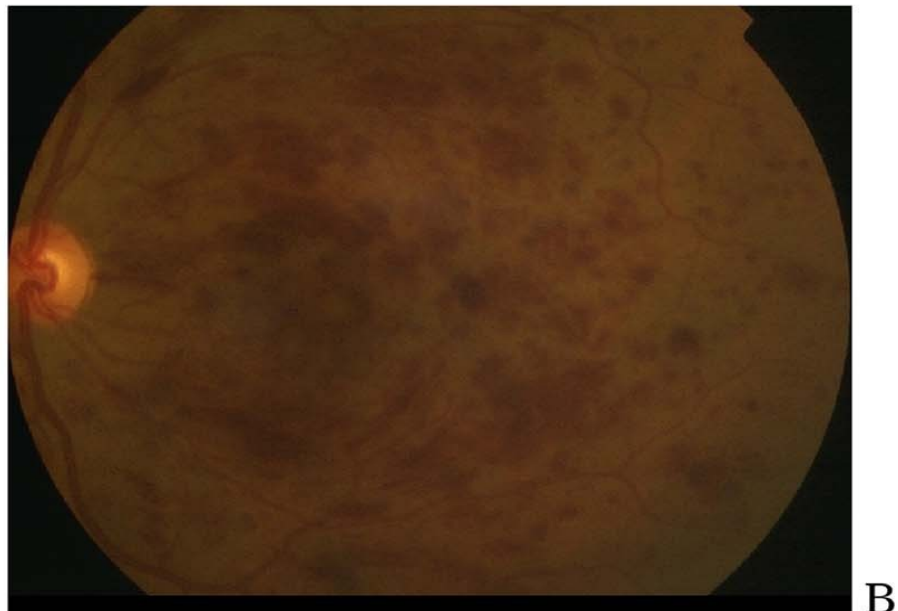
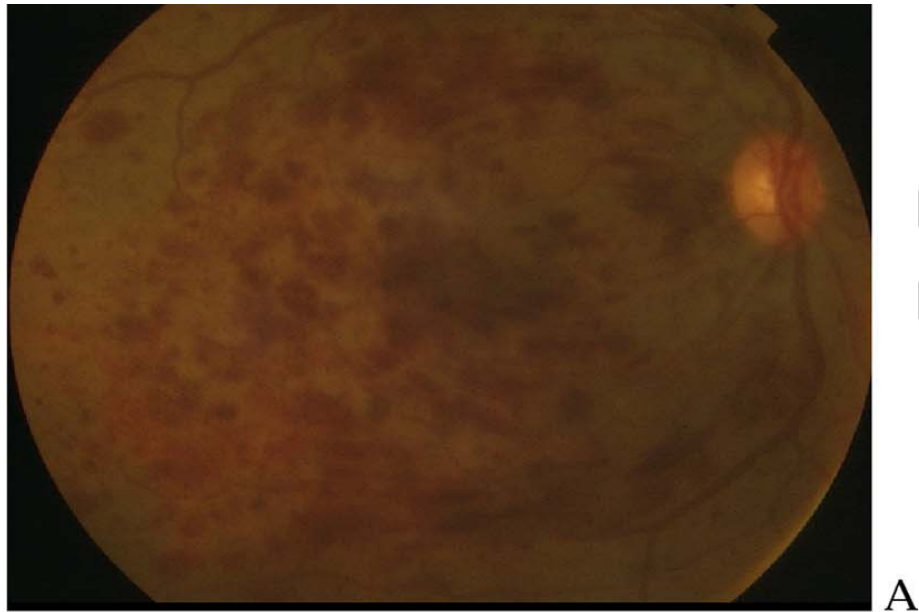


Figure 1 A : Rétinophotographie initiale de l'œil droit : présence d'hémorragies rétinienne en flammèches et en taches ; B : Rétinophotographie initiale de l'œil gauche: présence d'hémorragies rétinienne en flammèches et en taches.

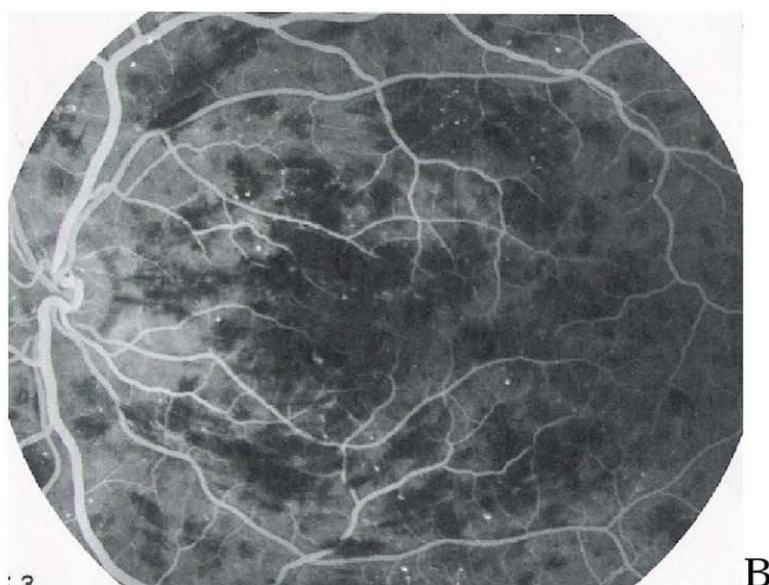
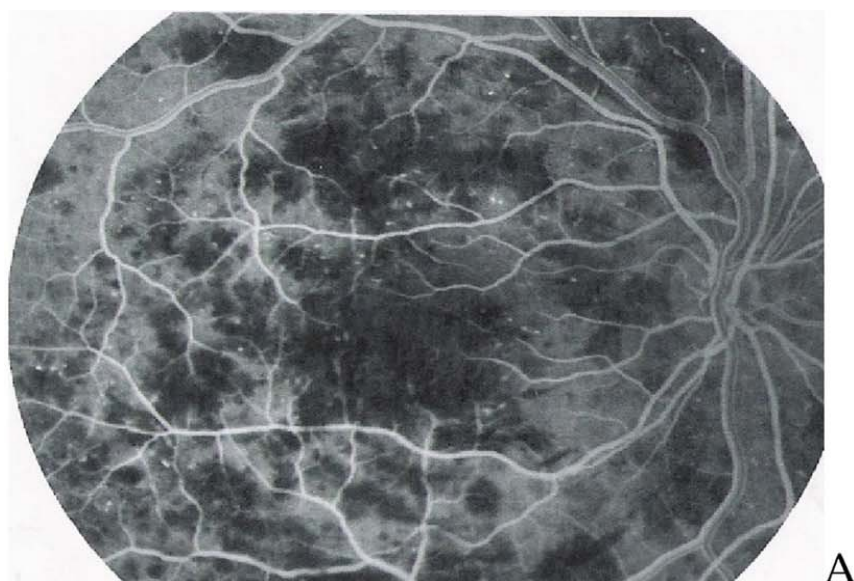
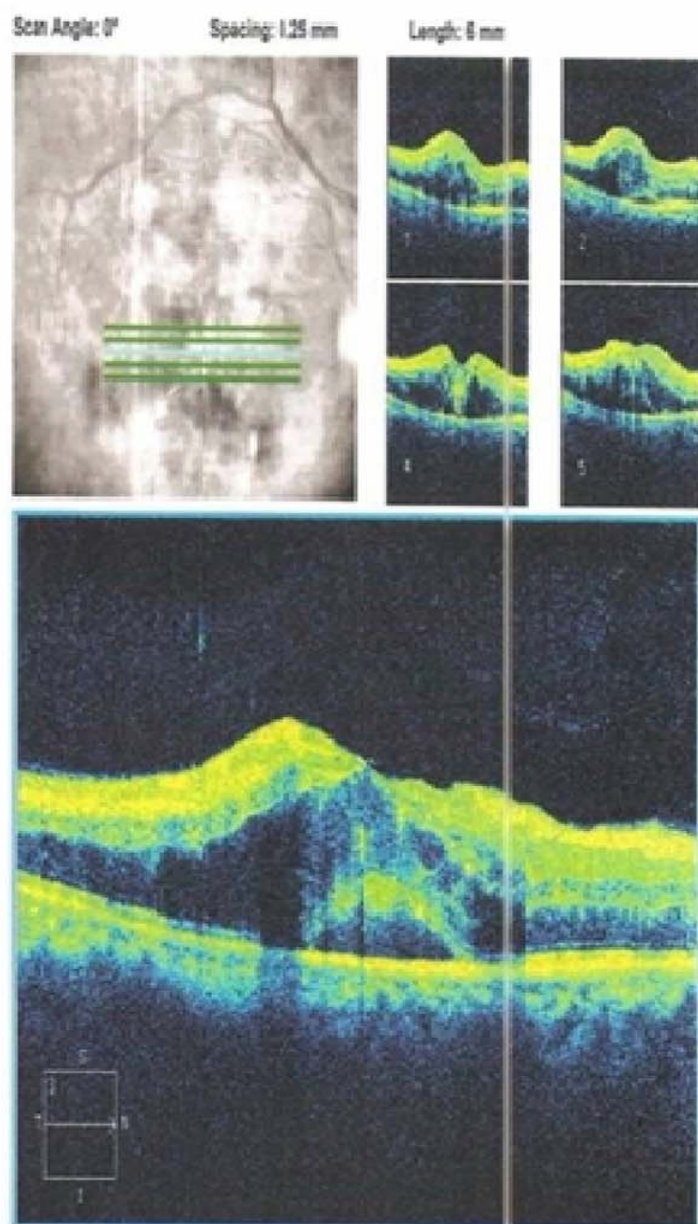


Figure 2 A : Angiographie de l'œil droit : présence de micro anévrysmes ;

B : Angiographie de l'œil gauche : présence de micro anévrysmes.



A

Figure 3 A : OCT de l'œil droit : œdème maculaire avec décollement de la rétine ;

B : OCT de l'œil gauche : œdème maculaire avec décollement de la rétine.

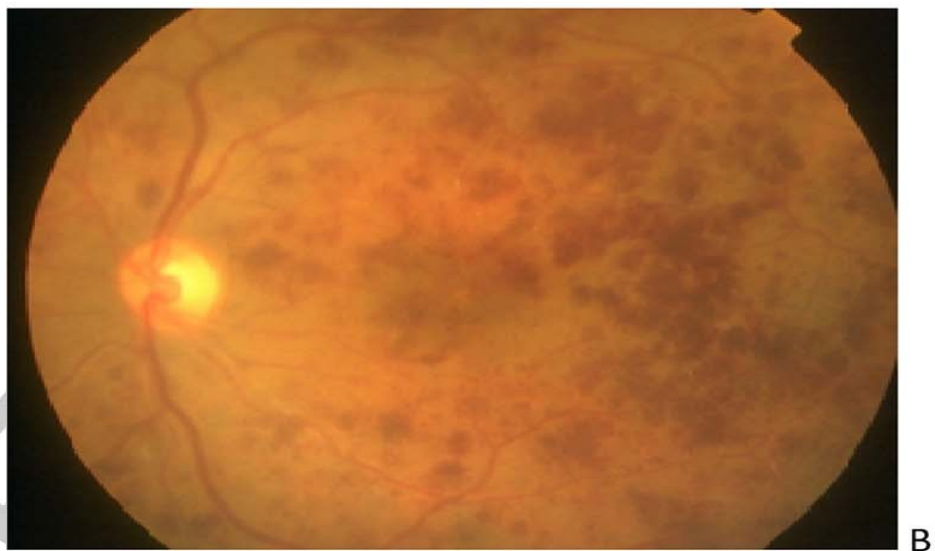
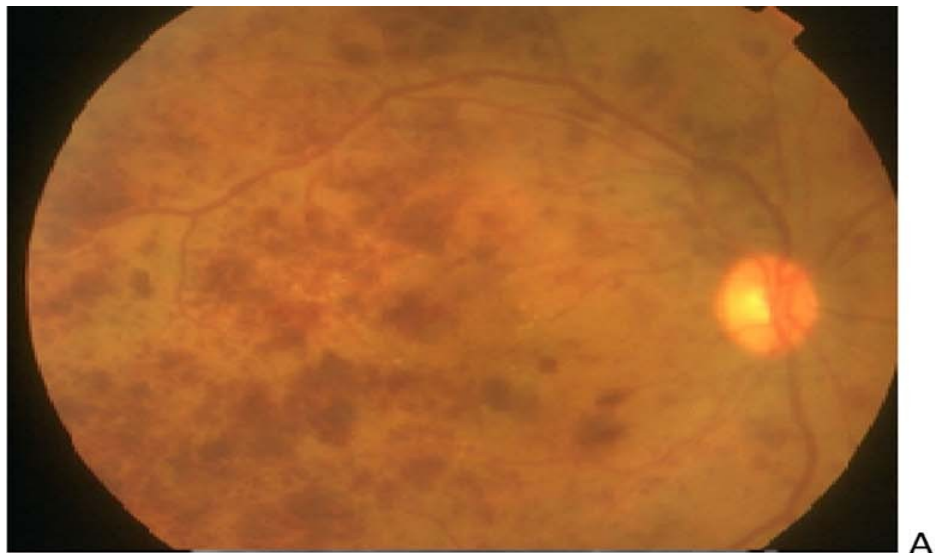


Figure 4 A: Rétinophotographie de l'œil droit 3 mois après arrêt du traitement: amélioration ;

B : Rétinophotographie de l'œil gauche 3 mois après arrêt du traitement : amélioration.

A. Observation n°2 :

Il s'agit de Mr KM, âgé de 55 ans, de nationalité marocaine, militaire à la retraite, l'infection par le virus C fût découverte 2008 lors d'un bilan de santé demandé pour asthénie physique persistance.

Le patient ne souffrait d'aucune maladie chronique (pas de diabète ni d'HTA).

Le génotype du VHC était de 4, le niveau d'ARN-VHC était 6,08 log₆ UI / ml et le score histologique d'une biopsie du foie était de A2 F3 selon la classification METAVIR.

Un bilan pré-thérapeutique a été fait comportant : NFS, glycémie, créatinine, les sérologies HIV, HVB, taux de TSH/ FT4, recherche des Ac anti-TPO, AAN, Anti-ML, Anti-LKM1 et l'ECG pour éliminer toute contre-indication à l'interféron pegylé. Ce bilan n'a montré aucune contre-indication au traitement antiviral.

Le patient a été mis sous l'interféron pegylé à une dose de 180 ug / semaine combinée à la ribavirine (1000 mg / jour) en mois de Juin 2008.

L'ARN-VHC était indétectable depuis la semaine 12 du traitement.

Cinq mois après le début du traitement, le patient a présenté une baisse bilatérale soudaine de la vision.

L'acuité visuelle était 2/10 dans l'œil gauche et 4/10 dans l'œil droit, tandis que son acuité visuelle était auparavant normale.

Examen de fond d'œil a révélé un œdème du disque bilatéral.

L'angiographie à la fluorescéine a confirmé la neuropathie optique

ischémique antérieure bilatérale.

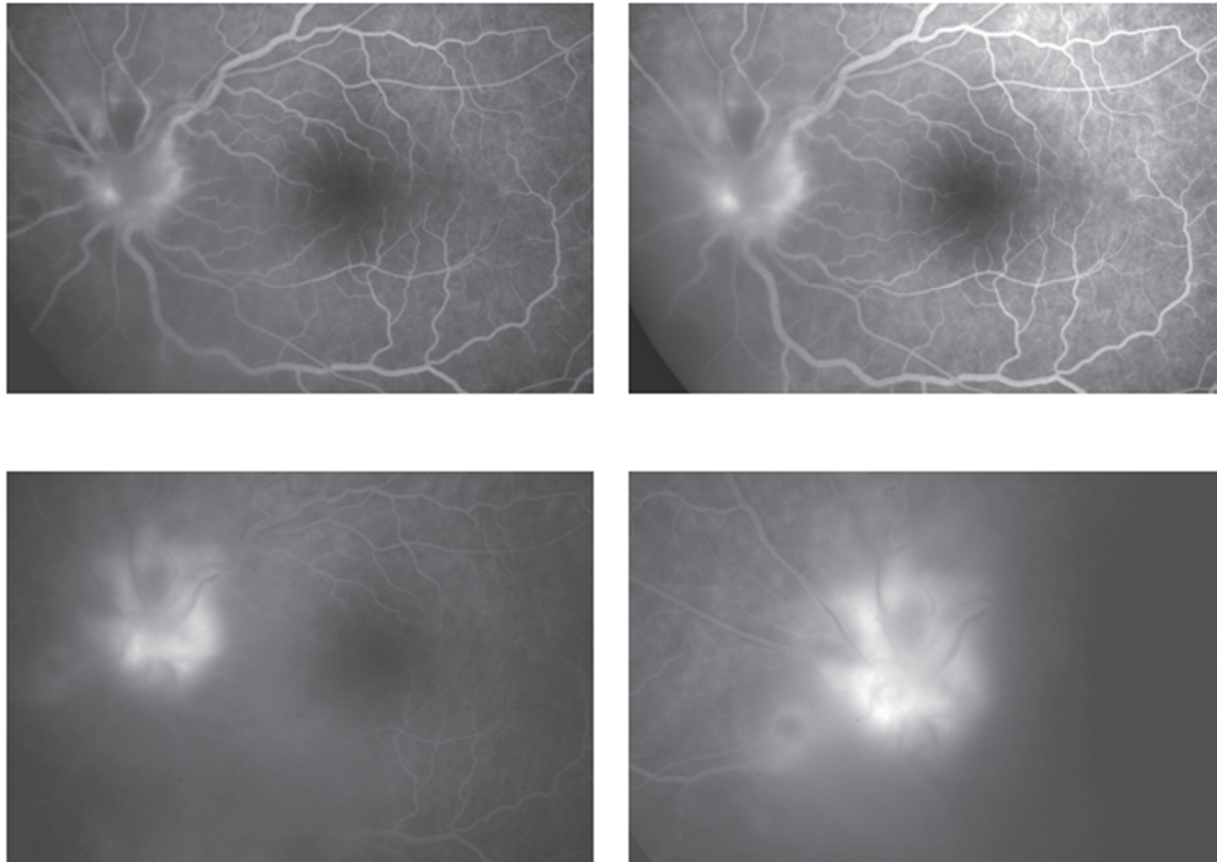


Figure 5 : Angiographie fluorescéinique : œdème papillaire, s'imprégnant de façon intense de fluorescéine.

Il n'y avait pas de réponse au potentiel visuel évoqué dans l'œil droit.

La vitesse de sédimentation et la protéine C-réactive étaient normales, les anticorps antinucléaire, les anticorps anti-ADN et les anticorps pANCA étaient négatifs.

La cryoglobulinémie était négative.

Le traitement antiviral a été interrompu, et le patient a reçu méthylprednisolone 1 g pendant 5 jours.

Un examen ophtalmologique un mois plus tard a montré que l'acuité visuelle était de 3/10 pour l'œil gauche et 5/10 pour la droite, donc pas d'amélioration notable, tandis que œdème papillaire a été partiellement résolu.

ARN-VHC était toujours indétectable six mois et 1 an après l'interruption du traitement, ce qui suggère une réponse virologique soutenue.

L'acuité visuelle après 1 an était de 3/10 pour l'œil gauche et 5/10 pour la droite.



Discussion

I. L'hépatite C:

L'hépatite C est une maladie infectieuse du foie le plus souvent asymptomatique. Elle évolue dans 80% de cas vers une hépatite C chronique. Cette infection est due au virus de l'hépatite C, le VHC, identifié, en 1989, par l'équipe de Houghton[1].

L'infection à VHC est une pandémie silencieuse qui s'impose comme un véritable problème de santé publique.

Le Maroc, pays du pourtour méditerranéen, aurait, d'après l'OMS, une prévalence moyenne le situant dans une zone où la prévalence varie de 1 à 2.49%[2] .

Le virus de l'hépatite C est un virus enveloppé d'environ 60 nm de diamètre de la famille des Flaviviridae. Il est constitué d'un ARN simple brin linéaire contenu dans une capside protéique icosaédrique[1]. Actuellement 6 génotypes majeurs (1 à 6) et 14 à 54 sous-types.

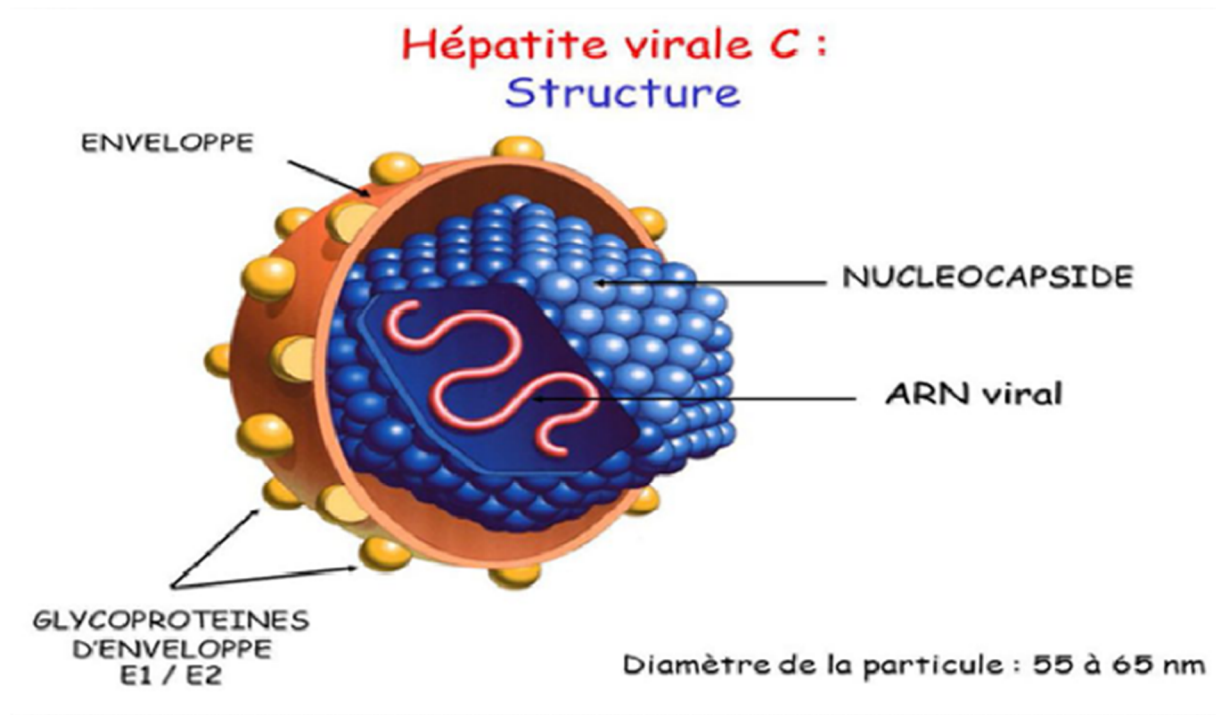


Figure 6:Représentation schématique du VHC[3]

Le réservoir du VHC est Strictement Humain[4] ; mais les objets **invasifs contaminés** par le sang (rasoirs, ciseaux), les seringues chez les usagers de drogues et matériaux de préparation (cuillère, filtre) sont un réservoir du virus responsable d'une transmission indirecte.

Transmis principalement par le sang, le virus de l'hépatite C (VHC) s'est répandu de manière relativement silencieuse pendant plusieurs décennies par la transfusion sanguine dont il a accompagné l'essor. Il s'est ensuite introduit dans la population des toxicomanes intraveineux où il a diffusé massivement, puis est devenu ces dernières années le prototype du virus à transmission nosocomiale. La progression des connaissances sur cette infection virale chronique a été très rapide ces dernières années et a permis de mettre en place des mesures de prévention efficaces (dépistage des dons de sang et des dons d'organes,

précautions standard a l'hôpital .. .) de dépistage cible et de prise en charge thérapeutique[5].

L'histoire naturelle de l'infection virale C est caractérisée par une l'hépatite aiguë survenant 5 à 45 jours après la rencontre avec le virus.

Après l'hépatite aiguë, le risque principal de l'infection virale C est le passage à la chronicité observée chez 80% des patients.

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC justifie une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce afin d'éviter la cascade évolutive de l'hépatite chronique à la cirrhose et de la cirrhose au carcinome hépatocellulaire[6].

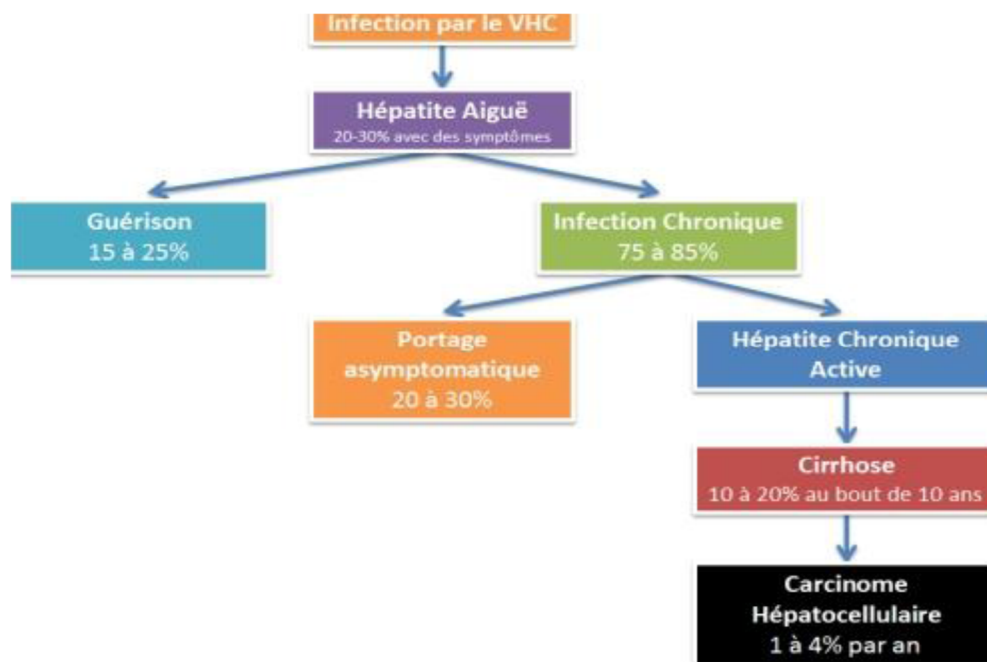


Figure 7: Histoire naturelle de l'infection pas le VHC

Du fait que l'infection par le VHC est généralement asymptomatique, le diagnostic précoce est rare et l'infection est fréquemment découverte à des stades avancés de l'atteinte hépatique caractérisés par des modifications

biologiques et des remaniements histologiques.

II. Approche thérapeutique :

L'hépatite virale C a la particularité d'être la seule infection virale chronique curable [8], d'où l'intérêt de traiter le plutôt possible afin de :

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

A. Interférons: Rappels pharmacologiques :

Les interférons sont des glycoprotéines appartenant à la famille des cytokines endogènes, produites par l'organisme sous l'effet de différents stimuli, notamment les infections virales.

1. Structure des interférons :

Actuellement, cinq familles d'interférons sont connues: alpha, bêta, gamma, oméga, et tau, qui sont classées en deux types :

Les IFNs sont des protéines glycosylées à l'exception de l'IFN alpha.

Contrairement à la synthèse de l'IFN gamma et des autres cytokines, les IFNs alpha et bêta peuvent être produits par toutes les cellules de l'organisme.

Toutefois, on peut admettre que l'IFN alpha est sécrété principalement par les lymphocytes B et les monocytes[7].

2. Synthèse des interférons :

Les IFN α sont produits principalement par les leucocytes (monocytes et macrophages) suite à une infection virale. Chez l'homme, il existe plus d'une vingtaine de sous-espèce d'IFN α .

3. Mécanisme d'action :

Lors d'une infection par le HCV, la première ligne de défense mise en jeu par l'hôte pour combattre l'infection est la réponse innée et en particulier la production d'IFN de type I. Elle est induite par 2 voies principales :

1- l'ARN viral est reconnu par des senseurs cytoplasmiques tels que RIG-I (retino icacidinducible gene-I) ou MDA-5 (melanoma differentiation antigen 5) qui vont ensuite se lier à l'IPS-1 (IFN- β promoter stimulator-1) ce qui va permettre l'activation de l'IRF-3 (transcription factor interferon regulatory factor-3) et de NF- κ B (nuclear factor κ B). Ces facteurs de transcription seront transloqués dans le noyau et induiront la production d'IFN- β [8] ;

2- la voie de signalisation par les TLR (Toll Like Receptors). Les TLR 3, 7 et 8 sont impliqués dans les mécanismes de défense de l'hôte contre les infections virales. La reconnaissance d'ARN double brin (ARN db) par TLR 3 induit le recrutement de la protéine adaptatrice TRIF (TIR domain containing adaptor inducing IFN- β) puis active les facteurs de transcriptions IRF3 et NF- κ B qui induisent la transcription des gènes de l'IFN- β . TLR 7 et 8 sont exprimés dans le compartiment endosomal. Ils reconnaissent des ARN simple brin et recrute la protéine adaptatrice MyD88 (myeloid differentiation factor factor 88), active les facteurs de transcription IRF7 et NF- κ B. Ces derniers activent la production de cytokines pro-inflammatoires et d'IFN de type I [9].

Les voies de signalisation des IFN sont ensuite activées, induisant la production de différentes molécules antivirales. Ces cytokines interagissent avec des récepteurs membranaires pour exercer leurs effets sur les cellules cibles. Toutes les lignées cellulaires, à l'exception des érythrocytes mûres, expriment à leur surface des récepteurs aux IFN de type I ou II (IFNAR I ou II). Les récepteurs fonctionnels sont constitués de plusieurs sous-unités protéiques distinctes comportant un domaine transmembranaire. La fixation du ligand à son récepteur induit une dimérisation de ce dernier et une cascade de signaux intracellulaires très similaires pour les IFN de types I et III [10]. L'initiation de cette cascade commence par l'activation des protéines de la famille des Janus kinases (Jaks) qui sont associées aux domaines intra cytoplasmiques des récepteurs à l'IFN. Ces Jaks induisent la phosphorylation des protéines STATs. Les STATs phosphorylées forment un complexe multimérique avec la protéine IFN regulator factor 9 (IRF9), qui est transloqué dans le noyau et se lie à une séquence d'ADN appelée IFN-stimulated response element (ISRE), située dans le promoteur des gènes inductibles par les IFNs ou ISG (gènes inductibles par l'IFN) (Stark, 1998). Ainsi, un grand nombre de protéines antivirales peuvent être induites sous le contrôle des IFN.

4. Activités biologiques des IFNs :

Les interférons induisent leurs diverses activités biologiques en augmentant l'expression dans la cellule de plus de 200 protéines. Ils ont trois propriétés biologiques communes : antivirale, anti-tumorale et immuno-modulatrice. Mais les interférons α et β ont une activité essentiellement antivirale et anti-tumorale alors que l'interféron γ est lui principalement immuno-modulateur [11].

a. Activité antivirale :

Les interférons augmentent l'expression des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ce qui leur permet d'une part, de présenter des peptides viraux (après digestion par les protéasomes) et d'activer ainsi les lymphocytes T CD8⁺ (cytotoxiques) ; l'immunité cellulaire est en effet, largement impliquée dans l'action antivirale du système immunitaire. D'autre part, ils peuvent stimuler les macrophages et les cellules NK et entraîner ainsi une immunité non spécifique.

Par ailleurs, les interférons peuvent induire des protéines intracytoplasmiques interférant avec le cycle de réplication virale et inhiber ainsi la synthèse des protéines virales ou empêcher l'assemblage des virions et leur libération. Deux voies enzymatiques sont principalement mises en cause, celle de la 2'5' oligo-adénylate synthétase qui produit des endonucléases responsables de la dégradation des ARN ribosomiaux et messagers ; et celle de la protéine kinase qui après phosphorylation inactive le facteur d'initiation EIF2 (Eukaryotic Initiation Factor 2) de la synthèse protéique.

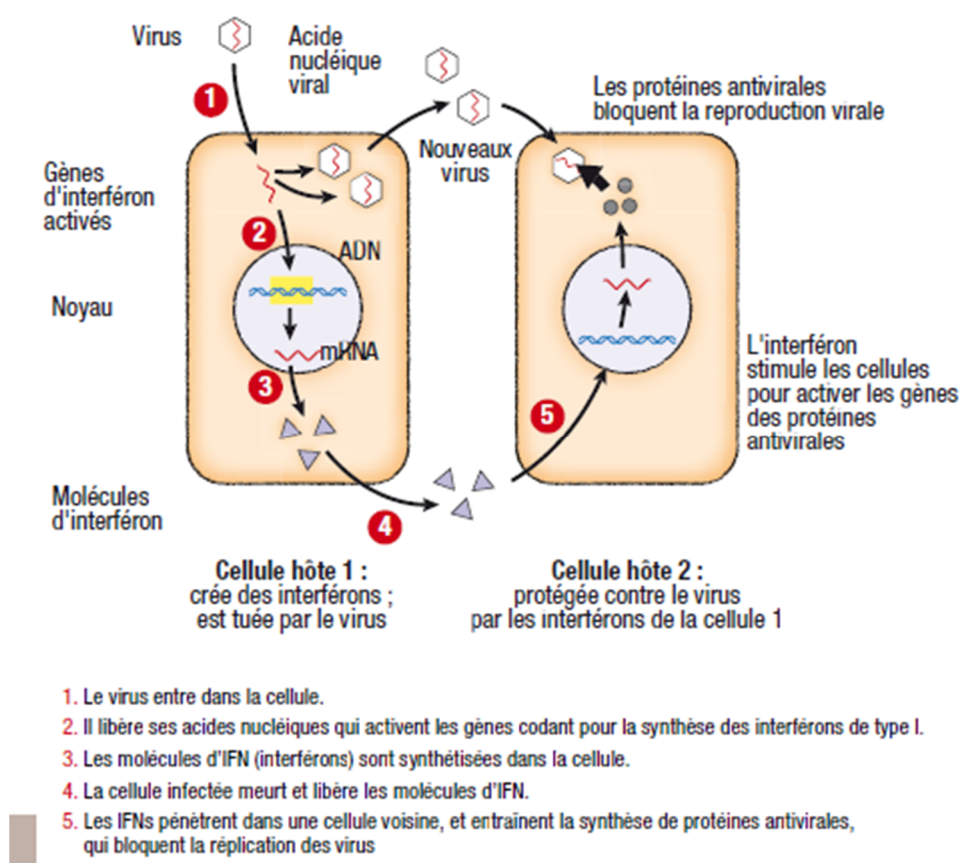


Figure 8: Mécanisme antiviral des IFNs de type I. [12]

b. Activité anti-tumorale :

Les interférons possèdent des activités antiprolifératives par des mécanismes directs mais aussi indirects :

***Leurs effets antiprolifératifs directs s'exercent :**

-Par un mécanisme cytostatique qui ralentit la croissance des cellules tumorales en augmentant la durée du cycle cellulaire. En effet, ils activent la 2'5'oligo-adénylate synthétase intracellulaire, et modulent l'activité de certains proto-oncogènes tels que c-myc, c-fos et c-H-ras.

-Par l'expression de certains gènes suppresseurs de tumeurs.

-Par la déplétion en certains métabolites essentiels, par exemple, via l'inhibition de l'ornithine décarboxylase et de là, une diminution de labiosynthèse de la putrescine et d'autres amines essentielles au métabolisme cellulaire. Autre exemple également, l'interféron γ induit aussi la synthèse de l'indolamine 2,3-dioxygénase, ce qui aboutit à la dégradation du tryptophane.

***Leurs effets anti-tumoraux indirects s'exercent par la réponse immunitaire :**

Les interférons augmentent l'expression à la surface cellulaire des molécules du CMH 1, de certains antigènes tumoraux ou des récepteurs du TNF (cytokine à propriété anti-tumorale), ce qui stimule :

- Les leucocytes cytoplasmiques spécifiques (lymphocytes T CD8+).
- La production d'anticorps dirigés contre les cellules tumorales et leur destruction par le système complément ou par les processus de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

●La cytotoxicité anti-tumorale de certains macrophages et lymphocytes tueurs naturels (NK) (pour mémoire, seules les cellules qui expriment des antigènes du CMH 1, même en faible taux, sont sensibles aux lymphocytes NK).

c. Activité immunomodulatrice :

En plus d'une inhibition directe de la réplication du HCV par les ISG, les IFN induisent également la réponse immunitaire adaptative et acquise[13].

Les cellules dendritiques (DC) infectées sont les premières à transmettre des signaux de la présence de pathogènes, notamment les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) circulantes, en libérant des IFN de type I. Les cellules infectées qui présentent les peptides antigéniques avec le CMH I sont reconnues et éliminées par les lymphocytes T CD8+.

5. L'interféron pegylé:

L'interféron pegylé est constitué par l'interféron standard conjugué à du polyéthylène glycol. Depuis les années 1970, le processus de pegylation est utilisé pour diminuer la clairance de certaines protéines. La pegylation diminue la clairance rénale aboutissant à une augmentation importante de la demi-vie (multipliée par 10, passant de 4 à 40 heures). Cela permet d'obtenir une concentration plasmatique d'interféron plus stable et plus prolongée couvrant toute la semaine.

De plus, la pegylation diminue l'immunogénicité de la protéine (diminution de la réponse anticorps). Ces propriétés devraient augmenter l'efficacité de l'interféron[14].

L'amélioration de la pharmacocinétique autorise la réalisation d'une seule injection par semaine au lieu de 3 avec l'interféron standard, ce qui constitue

indéniablement une amélioration du confort du malade. En outre, la concentration plasmatique maximale plus basse avec l'interféron pegylé pourrait diminuer l'intensité des effets secondaires, en particulier le syndrome pseudo-grippal[14].

Deux interférons pegylés différents sont produits par les compagnies Roche et Schering Plough. Ils diffèrent par la qualité et la quantité de polyéthylène glycol conjugué à l'interféron. Il s'agit d'un polyéthylène glycol linéaire de 12 kDa pour l'interféron alpha 2b et d'un polyéthylène glycol ramifié de 40 kDa pour l'interféron alpha 2a. Ces différences dans la pegylation pourraient en théorie entraîner des différences dans la pharmacocinétique et l'efficacité antivirale des deux molécules[14].

6. Pharmacocinétique et posologie :

Les IFNs standards ou pegylés sont administrés par voie parentérale : intraveineuse, sous-cutanée et intra-musculaire.

La biodisponibilité après administration sous-cutanée ou intramusculaire est de 80% pour l'IFN alpha. La demi-vie d'élimination de l'IFN alpha est en moyenne de 5 heures et l'élimination se fait par rein sous forme d'acides aminés libres. L'excrétion biliaire et le métabolisme hépatique sont considérés comme des voies accessoires[7].

Les protocoles d'administration (dose et durée optimale du traitement) varient selon les molécules et les indications.

Il s'agit de formes « retard » d'interféron alpha qui permet une seule injection par semaine. Il est commercialisé sous forme de ViraféronPeg* (IFN α 2b) ou de Pégasys* (IFN α 2a).

Pour l'hépatite C, l'interféron α est indiqué chez les patients naïfs à la dose de 1,5 $\mu\text{g/Kg/Semaine}$ (Peg α 2b) ou 180 μg (Peg α 2a), associé à la ribavirine à dose adaptée au poids ou en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine à la dose de 0,5 à 1 $\mu\text{g/Kg/Semaine}$ pour une durée minimale de 6 mois.

7. Contre-indications de l'interféron :

- Hépatite auto immune.
- Insuffisance hépatique sévère et cirrhose décompensée.
- Pathologie cardiaque sévère ou cardiopathie instable.
- Âge < 3 ans.
- Dépression endogène grave.
- Insuffisance rénale sévère.
- Cytopénie sévère.
- Diabète non contrôlé.
- Grossesse, allaitement.
- Dysthyroïdie non traitée.

III. Schémas thérapeutiques avec interféron:

Aussi il est aujourd'hui admis que l'objectif des traitements anti-HCV est l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS) définie par la négativation de l'ARN du VHC dans les 24 ou 48 semaines après la fin du traitement.

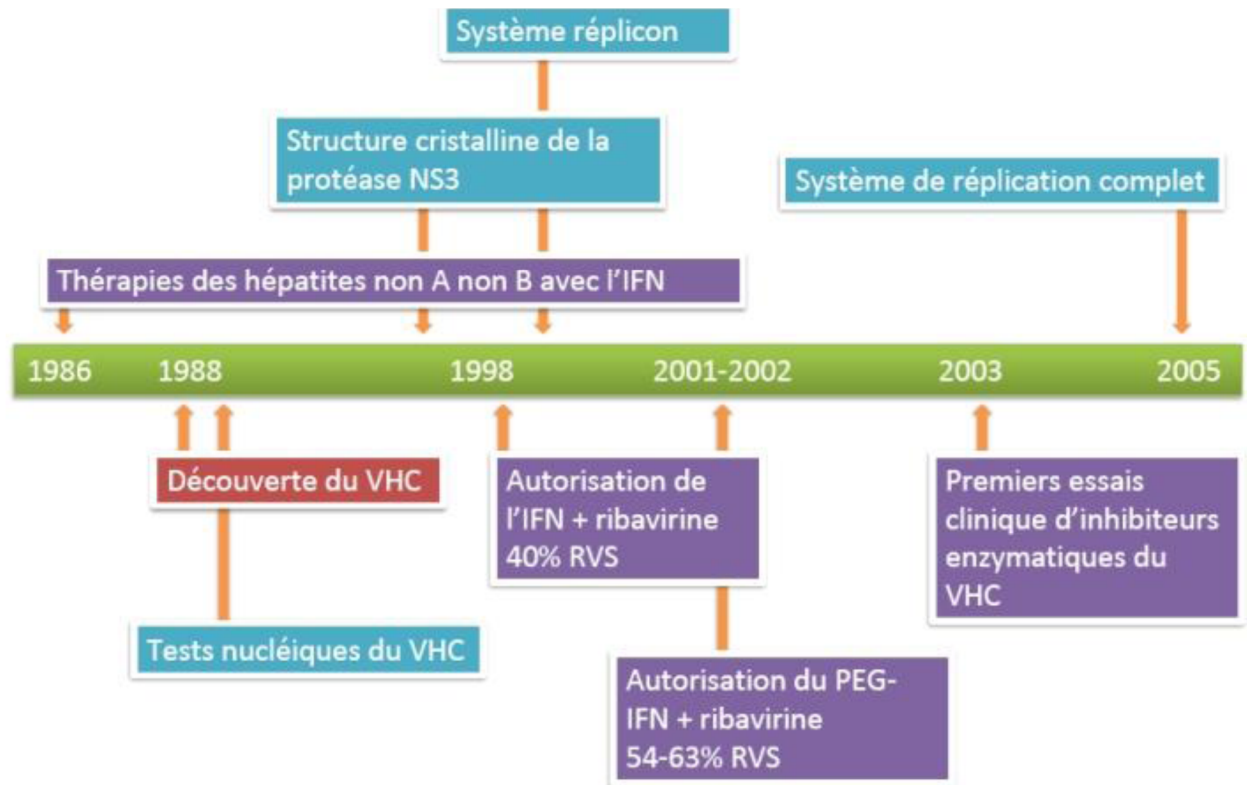
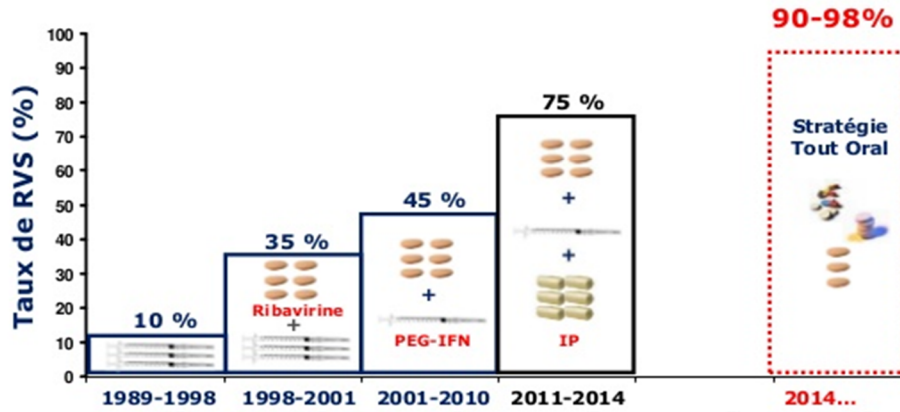


Figure 9: Etapes majeures de la recherche sur le VHC. (Manns, 2006)

Le traitement de l'hépatite C a évolué avec les modèles d'étude disponibles (Figure 8). Dès 1986 les hépatites non A non B étaient traitées par l'interféron ; en 1998 ont été approuvées les combinaisons IFN avec ribavirine et depuis 2001-2002 le traitement du VHC est une combinaison IFN pégylé (PEG-IFN) et ribavirine (RBV). Beaucoup de molécules sont en développement et plusieurs déjà en phases d'essais cliniques.

REvolution des traitements de l'hépatite C

2014: arrivée des antiviraux directs.... Et disparition progressive de l'interferon



Réunion Publique d'Information SOS Hépatites, 30 septembre 2015, Toulouse

Figure 9:Evolution de traitement[15]

1. Les interférons:

L'interféron a été identifié comme un agent antiviral lors d'études réalisées sur l'interférence virale[16]. Ces auteurs ont rapporté en 1957 que des cellules de poulet infectées par le virus Influenza sécrétaient un facteur qui conférait un état de résistance à la fois vis à vis de virus homologues et hétérologues. Ces observations, complétées par des résultats similaires en 1958 ont été le point de départ des études qui ont conduit à la description détaillée du système IFN. Une protéine fonctionnelle responsable de cette inhibition du virus et produite par des lymphocytes activés par la suite a été décrite [17]. Considérée alors comme un antiviral assez mystérieux, elle a laissé sceptiques de nombreux scientifiques, finalement convaincus vingt ans plus tard par le clonage de l'ADNc et l'identification des gènes de l'IFN [18].

2. Ribavirine :

La ribavirine est un analogue nucléosidique synthétique dont l'efficacité antivirale s'exerce sur des virus à ADN et surtout à ARN. Virostatique utilisé dans de nombreuses infections virales comme l'infection à virus syncytial respiratoire de l'enfant, cette molécule a été récemment proposée dans le traitement des hépatites C [19, 20] .

L'action antivirale de la ribavirine repose essentiellement sur l'altération du pool nucléotique cellulaire, et sur l'inhibition de la synthèse de l'ARN polymérase virale. La ribavirine possède aussi un effet immunomodulateur, puisqu'elle régule positivement la balance des lymphocytes T auxiliaires TH1 / TH2 (en diminuant la réponse TH2 au profit de la réponse TH1) [20, 21].

Le traitement par ribavirine est généralement bien toléré, les effets secondaires sont inconstants[21].

3. Association interféron pegylé et Ribavirine :

Le traitement de l'hépatite C chronique était initialement limité à l'interféron alpha en monothérapie mais moins de 20% des patients établissaient une réponse virologique durable. Aujourd'hui, il repose sur l'association de deux molécules : l'Interféron alpha pégylé (Pegasys® et ViraferonPeg®) et la Ribavirine (Copegus® et Rebetol®), ce qui a permis d'augmenter considérablement la réponse virologique soutenue L'interféron est une cytokine aux nombreuses propriétés antivirales, immuno-modulatrices et antiprolifératives, introduite dès 1980 avec une dose de 3 à 5 injections par semaine pendant 6 mois (taux de guérison 7% pour le génotype 1). La ribavirine est un analogue nucléosidique à large spectre actif sur les virus à ARN et ADN

introduite dès 1990 augmentant le taux de guérison à 15% en association à l'INF. La pégylation de l'IFN a diminué sa clairance rénale et a prolongé sa demi-vie, de ce fait une injection par semaine suffit avec des taux de guérison importants, globalement 55% des patients, tous génotypes confondus et 45% de ceux infectés par le génotype 1, le plus fréquent[21].

4. La première vague des antiprotéases: bocépréviret télaprévir

Les progrès apportés par les antiprotéases entraînent des contraintes au quotidien car ce traitement oral doit être ingéré toutes les 8 heures avec un aliment plutôt gras en ce qui concerne le télaprévir. De nombreuses associations médicamenteuses avec l'antiprotéase prescrite sont contre-indiquées et cela imposera de la part du prescripteur une vigilance toute particulière. En effet, l'antiprotéase, métabolisée par le cytochrome C3YA, entre en compétition avec des substances métabolisées par le même cytochrome avec un risque de rendre toxique le médicament à index thérapeutique faible (comme les anti-arythmiques de classe I et III, certains inhibiteurs de l'HMG coenzyme A) ou bien diminuer l'efficacité de l'antiprotéase en présence de substances comme le millepertuis. Il est conseillé de vérifier minutieusement les prescriptions médicamenteuses et ne pas hésiter à se reporter aux données fournies par la firme pharmaceutique commercialisant le médicament (MSD pour le bocépréviret et Janssen pour le télaprévir). Effets indésirables des antiprotéases Sur une population sélectionnée au cours d'études pivotales, les arrêts de traitements sont plus importants comparés au traitement de référence. En ce qui concerne le bocépréviret, une dysgueusie, des nausées sont assez souvent rapportées (plus de 20 % des cas) et l'anémie plus fréquente (environ 50 % des patients soit deux fois plus que lors des traitements conventionnels), justifiant plus souvent l'usage

d'érythropoïétine (autour de 45 % des cas dans les études) afin d'éviter de suspendre le traitement. Le télaprévir engendre également un risque accru d'anémies assez comparable mais le problème essentiel est représenté par des rashes cutanés (près de 50 % des patients) nécessitant leur connaissance pour mieux les prendre en charge et éviter des arrêts intempestifs de traitements. Il importe d'être prudent et de bien connaître des lésions potentiellement sévères, comme des vésicules, des lésions cutanées en cocarde, des ulcérations des muqueuses (les arrêts de traitement rapportés en raison des lésions cutanées sont estimés à près de 5 % des cas). Pour ces raisons, l'utilisation de ces nouvelles molécules impose rigueur et prudence et conseil auprès des dermatologues spécifiquement en cas d'utilisation du télaprévir.

5. Efficacité du traitement :

75% des hépatites C évoluent vers la chronicité, un traitement antiviral est nécessaire le plus précocement possible car ça augmente l'efficacité du traitement.

Traitement des hépatites aiguës par IFN à forte dose permet une éradication virale quasiment chez tous les patients.

Jusqu'en 95 : le traitement de référence était 3 MU de l'INF, 3 fois par semaine la réponse virologique prolongée était de 15-20% (5-10% pour les génotypes 1b, 30% pour les génotypes 2-3 et la moitié si cirrhose).

En 1995 : l'association à la ribavirine a augmenté les chances de succès fois 2. La pegylation de l'IFN a permis d'obtenir une réponse virologique de 61%, 48% de RVP si génotype 1 et 88% de RVP si génotypes 2-3, avec 56% d'amélioration histologique.

La pégylation ralentit la clairance rénale ce qui maintient une concentration plasmatique stable dans le temps avec une seule injection par semaine.

La bithérapie Peg IFN et ribavirine (dose de la ribavirine de 1000 à 1200 mg/j) pendant 48 semaines donne une réponse virologique prolongée de 50% et 60% pour les génotypes 1 et 4 respectivement.

Pour les génotypes 2 et 3, la bithérapie pendant 24 semaines (riba 800 mg/J) permet une éradication complète possible. On peut maintenant parler de guérison.

6. La trithérapie :

Les nouveaux antiviraux à action directe qui ont reçu leur AMM en 2011 sont toujours utilisés en combinaison avec le traitement de référence, interféron pegylé + ribavirine, en première ligne ou en cas de rechute ou de non réponse au traitement initial de référence. Dans ce cas-là, ils sont plus efficaces que la combinaison interféron pegylé + ribavirine.

Cependant, ajouter un troisième traitement complique l'observance des patients aux traitements. De plus, aux effets secondaires du traitement de référence s'ajoutent ceux de ces nouveaux antiviraux à action directe.

IV. Effets secondaires liés à l'interféron:

L'intensité des effets secondaires est évaluée selon une échelle mise au point par l'Organisation mondiale de la santé. Le grade 1 correspond aux effets secondaires minimes, le grade 2 à ceux qui sont modérés, le grade 3 à ceux qui sont sévères et le grade 4 à ceux qui mettent en jeu le pronostic vital. La survenue de symptômes ou d'anomalies biologiques qui conduisent à l'hospitalisation, à la prolongation de l'hospitalisation, à un handicap significatif

ou permanent, à des situations susceptibles d'entraîner le décès ou au décès lui-même, à la perte d'un organe, à la survenue de cancer, d'overdose ou d'anomalie congénitale, doit être considéré comme un effet secondaire sévère. La connaissance des effets secondaires des traitements antiviraux de l'hépatite chronique C provient des essais thérapeutiques, des études de cohorte prospectives, des études de cohorte rétrospectives et des cas cliniques rapportés. La connaissance actuelle des effets secondaires de l'IFN PEG, associé ou non à la ribavirine, repose quasi exclusivement sur les données des essais publiés[22].

1. Les effets secondaires non sévères de l'interféron alpha :

Les effets secondaires non sévères observés chez les malades traités par l'IFN sont le plus souvent minimes (grade 1) ou modérés (grade 2). Ils constituent en fait les symptômes les plus fréquents observés au cours du traitement par IFN. La fréquence de survenue est le plus souvent supérieure à 30 % au cours d'un traitement de 48 semaines[23].

•Manifestations générales précoces : le syndrome pseudo-grippal :

La survenue d'un syndrome pseudo-grippal est très fréquente dans les heures qui suivent l'injection d'IFN. Ce syndrome regroupe plusieurs symptômes : asthénie, fièvre, frissons, sueurs, sensation de malaise, tachycardie, céphalées, arthralgies et myalgies. Les myalgies sont observées dans 40 à 60 % des cas.

•Manifestations générales tardives:

Après quelques semaines de traitement, d'autres effets secondaires surviennent fréquemment. Il s'agit d'une part de manifestations générales comme l'asthénie, la sensation de malaise, la perte de poids (entre 3 et 5 kg) et, d'autre part, des manifestations cognitives et comportementales : difficultés de

concentration, apathie, irritabilité.

• **Baisse des lignées sanguines :**

Il s'agit surtout d'une neutropénie qui survient dans 9 % à 25 % des cas et d'une thrombopénie qui survient dans 8 à 16 % des cas[24] ,[25]. Une diminution des plaquettes et des leucocytes peut s'observer dès les premières heures de traitement[26] . Le taux d'hémoglobine diminue en moyenne de 1 g/dl sous IFN[24] .

2. Les effets secondaires sévères de l'interféron alpha :

Les effets secondaires sévères (grade 3) et ceux qui mettent en jeu le pronostic vital (grade 4) sont rares. La fréquence augmentait avec la durée du traitement. La plupart de ces complications étaient réversibles.

2.1. Atteintes ophtalmologiques :

La survenue de lésions rétinienne est fréquente lors du traitement par IFN pour une hépatite chronique C. Dans une étude portant sur 43 malades, des lésions rétinienne ont été observées chez 38 % des 37 malades non diabétiques [27]. Il s'agissait le plus souvent de nodules cotonneux et de micro-anévrysmes. Ces lésions n'étaient pas associées à une baisse de l'acuité visuelle et ont régressé à l'arrêt du traitement chez la plupart des malades.

Chez les 6 malades diabétiques, l'apparition ou l'aggravation de rétinopathie préexistante a été constante.

Une deuxième étude prospective portant sur 63 malades atteints d'hépatite chronique C a montré des résultats comparables : apparition d'anomalies rétinienne chez 57 % des malades et fréquence de ces anomalies plus élevée chez les malades diabétiques [28]. Des cas de névrite optique ont été rapportés

chez 3 malades au cours d'un traitement par IFN pour une hépatite chronique [29]. Ces malades avaient une baisse de l'acuité visuelle, réversible après l'arrêt de l'IFN chez 2 malades et persistante chez le malade qui avait poursuivi le traitement.

Les complications ophtalmologiques sont rares mais graves car ils peuvent compromettre le pronostic fonctionnel.

2.2. Atteintes psychiatriques

Les atteintes psychiatriques sont fréquentes au cours du traitement par IFN. Il s'agit souvent de symptômes non spécifiques ou frustrés comme l'asthénie, l'apathie, l'irritabilité et les difficultés de concentration. Ces symptômes ont généralement une dimension cognitive, affective et comportementale difficile à préciser et à distinguer d'une dépression. Dans certains cas, une angoisse marquée, une confusion, une paranoïa, voire une véritable psychose peuvent survenir.

2.3. Atteintes auto-immunes :

L'IFN peut entraîner l'apparition d'auto-anticorps sériques chez près de 30 % des malades[30]. Il s'agit le plus souvent d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-thyroïdiens[30, 31].

L'apparition d'auto-anticorps ne s'accompagne le plus souvent pas de manifestation clinique ou biologique. Une maladie auto-immune peut survenir de novo ou s'aggraver chez certains malades [30].

2.4. Atteintes cardio-vasculaires:

Les manifestations cardio-vasculaires de l'IFN dépendent de la dose reçue. Certaines sont bénignes et fréquemment observées au cours du syndrome pseudo-grippal : tachycardie, hypertension ou hypotension artérielle

modérée[32]. L'hypotension pourrait être liée dans certains cas à une déplétion hydrique. Cependant, des complications rares, mais sévères, ont également été décrites: troubles du rythme, troubles de la conduction et ischémie coronarienne. Des cas de cardiomyopathie ont été décrits ainsi que des aggravations d'une cardiomyopathie préexistante. Dans certains cas, l'IFN était associé à d'autres médicaments cardiotoxiques[33].

2.5. Atteintes rénales :

Des atteintes rénales sévères ont surtout été décrites chez des malades traités avec de fortes doses d'IFN pour cancer[34]. Il y a cependant des cas rapportés d'insuffisance rénale aiguë avec atteinte glomérulaire sous IFN pour une hépatite chronique C[35, 36]. Des atteintes glomérulaires avec protéinurie sans insuffisance rénale sont également possibles[37]. L'utilisation de l'IFN chez les malades hémodialysés s'accompagne d'une augmentation de la fréquence des effets secondaires[38, 39].

2.6. Atteintes dermatologiques :

Les atteintes dermatologiques sont fréquentes, mais elles sont généralement bien tolérées et n'imposent pas l'arrêt du traitement. Parmi 456 malades atteints d'hépatite chronique C traités par IFN seul, 28 % ont développé une alopecie partielle, 8 % un prurit et 8 % une éruption cutanée ; 8 % se sont plaint de sécheresse cutanée. Enfin, 12 % des malades avaient une inflammation au site d'injection[21]. Un changement régulier des zones d'injection est recommandé pour éviter une inflammation cutanée. Les éruptions cutanées observées sont le plus souvent des lésions non spécifiques : rash, urticaire ou érythème généralisé.

2.7. Autres effets secondaires :

- Atteintes auditives :

Des pertes brutales de l'audition peuvent être associées à la prise d'IFN.

- Atteintes digestives : on note :

Une dyspepsie, douleurs abdominales, anorexie, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Deux cas de colite ischémique réversible ont été rapportés [40].

- Atteintes pulmonaires :

Il s'agissait le plus souvent d'une toux associée à une dyspnée et de la fièvre. Un arrêt rapide de l'IFN et une corticothérapie conduisaient le plus souvent à une résolution des symptômes [41].

- Atteintes neurologiques et musculaires :

sont rares, à type de polymyosite[42, 43], ou de myasthénie [44].

Dans l'ensemble des études, les effets secondaires observés avec l'IFN PEG sont superposables à ceux qui sont observés chez les malades traités par l'IFN non pegylé[45]-[46], [47]. Mais des différences quant à l'incidence de certains effets secondaires ont été observées [45] ;[48].

Une effet-dose a été observé pour certains effets secondaires de l'IFN PEG. Il s'agit notamment des frissons, de la fièvre, des myalgies, de l'anorexie et de l'alopécie [46, 47]. La diminution des 3 lignées sanguines étaient d'autant plus marquée que les malades recevaient des doses élevées d'IFN-2a PEG[47]. Les effets secondaires de l'IFN sont plus fréquents chez les malades atteints de cirrhose, en particulier la fatigue, la dépression, la neutropénie ou la thrombopénie.

V. Nouvelle approche : traitement par voie oral :

Il est intéressant de développer un nouvel antiviral qui permettrait de ne plus utiliser les interférons. En effet, la voie d'administration de ces médicaments, sous-cutanée, ne facilite pas l'observance des patients et peut entraîner une infection au niveau du point d'injection. De plus, ces médicaments ont de nombreux effets indésirables.

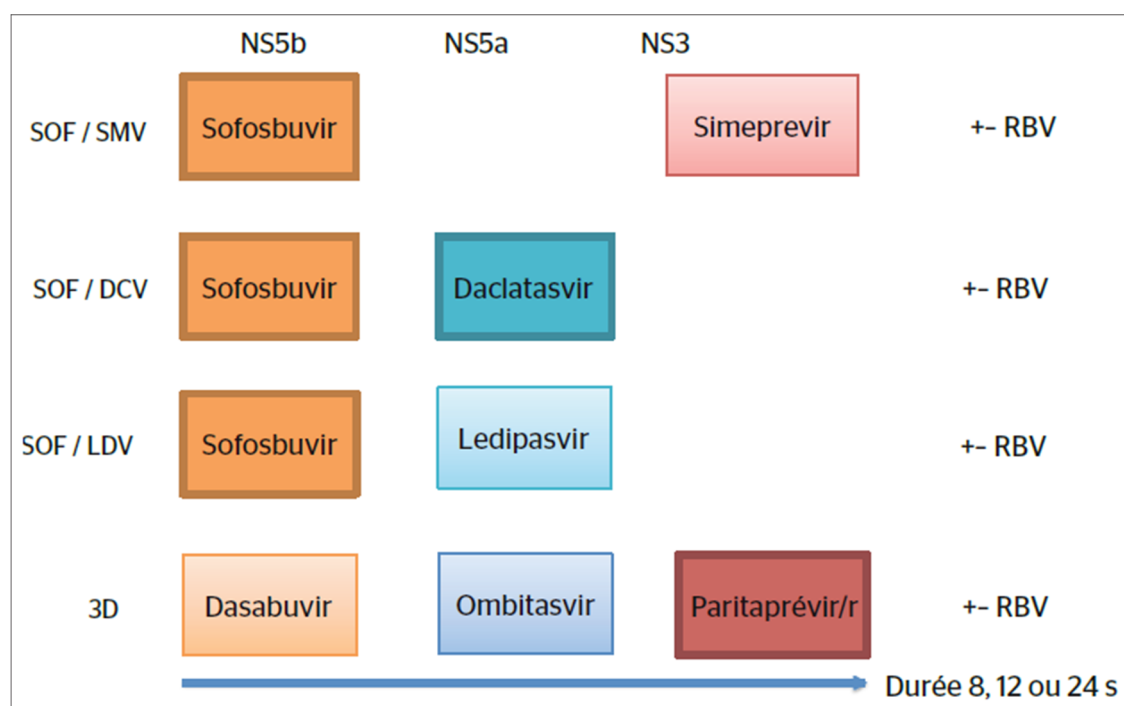


Figure 7: Combinaisons thérapeutiques disponibles 1[49].

L'objectif du traitement est l'obtention d'une éradication virale. Celle-ci est affirmée par la persistance d'un ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement [RVS12]. Les molécules antivirales actuellement disponibles ciblent différents domaines du virus indispensables à la réplication virale. Les antiprotéases [simeprevir, paritaprévir] ciblent le domaine NS3. Leur efficacité

(au moins pour les molécules de première génération) est limitée aux génotypes 1 et 4. Les inhibiteurs de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir) inhibent le complexe NS5A qui est indispensable à la fonction de la polymérase. Leur efficacité sur les différents génotypes est variable selon les molécules. Alors que le daclatasvir est pangénotypique, l'efficacité du ledipasvir est limitée aux génotypes 1, 4, 5 et 6. Les inhibiteurs de NS5B inhibent la polymérase virale. Ils peuvent être nucléosidiques (sofosbuvir) ou non nucléosidiques (dasabuvir). Le sofosbuvir est pangénotypique et a une barrière très élevée contre la résistance.

Le principe du traitement de l'hépatite C repose sur une combinaison d'au moins deux molécules, pour une durée de 12 à 24 semaines, avec ou sans ribavirine selon les schémas thérapeutiques et les profils des patients. La seule exception (pour l'instant) est le génotype 2, pour lequel la combinaison sofosbuvir + ribavirine peut être utilisée. Pour les autres génotypes, le sofosbuvir, doit être combiné à un inhibiteur de NS5A (daclatasvir ou ledipasvir) ou à un inhibiteur de protéase (simeprevir). Lorsque l'inhibiteur de NS5A est le dasabuvir dont la barrière contre la résistance est moins élevée, il faut alors associer au moins deux molécules (paritaprèvir boosté par le ritonavir et ombitasvir) pour pallier le risque de mutations de résistance.

Les progrès majeurs récemment accomplis permettent d'envisager une éradication du VHC chez la plupart des malades avec l'utilisation de traitements antiviraux administrés par voie orale et bien tolérés. De nouvelles molécules pangénotypiques (telles que le velpatasvir) pourraient permettre de simplifier encore les schémas thérapeutiques dans un futur proche.

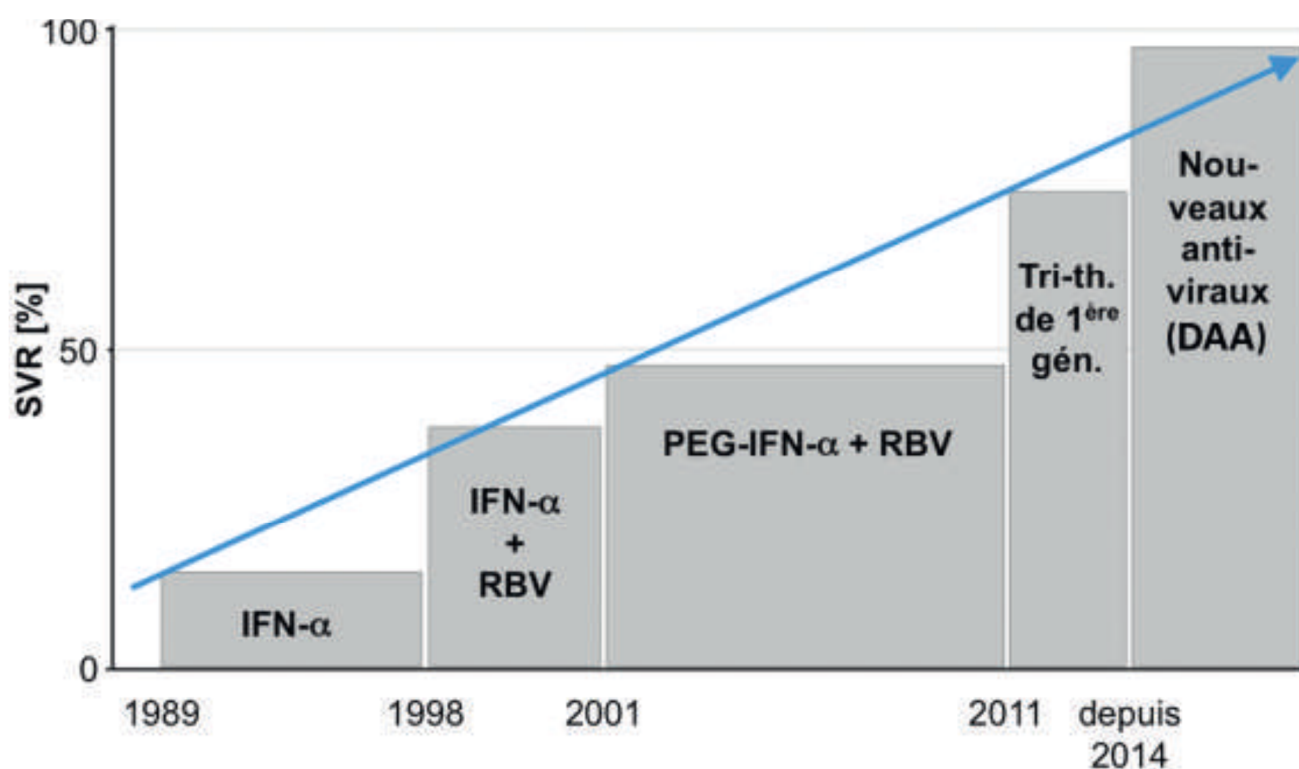


Figure 8: Progrès dans le traitement de l'hépatite 1[50]

VI. Epidémiologie des effets indésirables liés à l'interféron :

L'hépatite virale C (HVC) est une affection grave pouvant mener au carcinome hépatocellulaire. La survenue des complications ophtalmologiques sous interféron (IFN) est connue depuis longtemps. Les lésions les plus décrites sont une association de micro angiopathie, de nodules cotonneux, d'hémorragies rétiniennes, d'œdème maculaire et de névrite optique[51, 52]. L'association au diabète ou à l'hypertension artérielle (HTA) augmente significativement son incidence [53].

1. Incidence et prévalence :

Depuis 1995, une surveillance ophtalmologique a été indiquée pour tous les patients traités par alpha- IFN pour l'hépatite virale.

Dans une étude menée par 2 auteurs (Yb et AL), entre Octobre 1995 et Janvier 2003, 170 patients souffrant d'hépatite virale qui ont été traité par l'IFN, ont conclu l'intérêt d'une surveillance ophtalmologique régulière. Cinq patients ont été exclus parce que le traitement a été retiré dans les premières semaines de traitement, et neuf autres patients ont été exclus en raison de la non-conformité avec la surveillance ophtalmologique.

Enfin 156 patients ont été retenus dans cette étude. L'évaluation ophtalmologique a été effectuée avant le début du traitement, puis tous les trois mois jusqu'à ce que la fin du traitement.

L'apparition d'une rétinopathie sous interféron alpha est connue depuis 1972 et son incidence selon la littérature varie de 18 à 86% des cas probablement à cause de l'absence fréquente de contrôle systématique[54].

Dans notre étude, 2 patients ont rapportés des complications ophtalmologiques.

2. Age et sexe :

L'âge moyen était 42+/-10 ans (extrêmes : 18-70 ans), et 54 patients de sexe féminin et 102 étaient de sexe masculin. On note alors une prédominance masculine.

Dans notre série, le premier cas était une patiente âgée de 51 ans et le deuxième cas était un patient de sexe masculin âgé de 55 ans.

VII. Etiopathogénie :

Les manifestations ophtalmologiques que l'on peut observer au cours de l'HVC chronique sont diverses ; pouvant être liées au virus de l'hépatite C directement ou être induites par l'IFN ou la ribavirine.

1. Rôle de l'interféron :

Le mécanisme des atteintes ophtalmologique provoquées par l'INF n'est pas connu mais pourrait résulter d'une vascularite[55] touchant les petits vaisseaux.

Cela orienterait vers une atteinte du couplage fonctionnel épithélium pigmenté/neuro-rétine.

La toxicité rétinienne semble plus fréquente lors de l'hépatite chronique que lors du mélanome. Elle est plus grave voire irréversible, aboutissant à la perte fonctionnelle chez les sujets à risques, avec antécédents vasculaires, bien que certains ne retrouvent pas de différences significatives chez les patients avec facteurs de risques vasculaires dans l'apparition de formes sévères.

L'examen ophtalmologique systématique au cours du traitement a révélé que 24 % des patients ont présenté des signes de rétinopathie dans une grande série de patients. Ces lésions ont été clairement associées à l'IFN[27, 56].

Des études rapporte que les mécanismes physiopathologiques décrits dans la survenue de ces lésions restent hypothétiques : dépôts de complexes immuns sur les parois vasculaires, invasion des cellules inflammatoires au niveau des tissus oculaires, activation de la fraction C5 du complément provoquant des agrégats leucocytaires emboliques, activation de la production des protéines pro inflammatoires augmentant la viscosité sanguine ; la notion de terrain vasculaire prédisposant comme l'hypertension artérielle ou le diabète est fortement évoquée)[52, 57-59].

Dans notre série, la première patiente a présenté une rétinopathie bilatérale de survenue brutale après l'introduction de la bithérapie pegylée avec une glycémie équilibrée était fortement évocatrice d'une complication iatrogène. Les hémorragies rétiniennes, l'œdème maculaire et le décollement de la rétine retrouvés étaient en faveur d'une rétinopathie à interféron alpha. 3 mois après l'interruption du traitement, les hémorragies rétiniennes ont régressés.

Dans le deuxième cas, notre malade a présenté une baisse bilatérale de l'acuité visuelle associée à une neuropathie optique ischémique antérieure bilatérale. Après l'arrêt du traitement on note qu'il n'y avait pas d'amélioration notable de l'acuité visuelle tandis que l'œdème papillaire a été partiellement résolu. L'absence de résolution de la neuropathie optique ischémique antérieure après l'arrêt de l'interféron indique que les causes sont probablement vasculaires.

2. Rôle de la Ribavirine :

Il faut préciser que la ribavirine, peu utilisée en monothérapie, possède un rôle immunomodulateur propre et potentialise l'activité antivirale de l'INF.

Lors de notre étude, les 2 cas ont reçu la ribavirine en association avec l'interféron.

3. Facteurs de risques :

Seul l'âge du patient, les antécédents de l'hypertension artérielle et l'utilisation de l'INF pegylé étaient significativement associés à un risque de rétinopathie sur une analyse multi-variée[60].

Enfin, une surveillance assidue des autres facteurs de risques de rétinopathie, notamment l'hypertension artérielle, est nécessaire. De plus, la dépression (effet indésirable fréquent de la thérapie par INF) est souvent traitée par Paroxétine qui s'est aussi révélée toxique pour la rétine[61].

Dans notre série, le premier cas était une patiente âgée de 51ans ayant comme facteurs de risque un diabète insulino-dépendant bien contrôlé. Le deuxième patient était âgé de 55ans et n'ayant pas d'antécédents d'HTA ou de diabète.

VIII. Délai de survenue des effets ophtalmologiques à la suite du traitement antiviral :

Le délai de survenue des effets ophtalmologiques, à la suite d'un traitement antiviral, est variable.

Elle peut déjà apparaître après 2 à 3 semaines de traitement. Ce délai d'apparition peut s'étendre jusqu'à plusieurs mois après le début du traitement[62].

Dans notre série, le délai de survenue de complications ophtalmologiques liées à la bithérapie pegylée était de 1 mois après le début de traitement chez le premier cas et de 5 mois pour le deuxième cas.

IX. Manifestations cliniques :

Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont une baisse d'acuité visuelle uni ou bilatérale. De rares cas de trouble de la vision des couleurs, d'anomalies du champ visuel ou de photophobie ont été également rapportés[58].

D'autres troubles rétiniens tels des décollements de rétine, des occlusions de l'artère centrale de la rétine ou des thromboses de la veine centrale de la rétine ont plus rarement été décrits [58, 63-65]. L'imputabilité de l'IFN ou de la ribavirine semble plus difficile à confirmer dans ces atteintes.

En revanche, des cas de cataractes d'apparition, puis d'aggravation progressive, sous traitement ont été mis en évidence. Ces atteintes du segment antérieur extrêmement rares ont toutes imposé un traitement chirurgical[66].

Lors de notre étude, le premier cas a présenté des troubles oculaires à type de xérophtalmie associé à une baisse accrue de l'acuité visuelle et de deuxième patient a présenté une baisse bilatérale soudaine de la vision.

X. Les examens complémentaires :

Un fond d'œil dilaté doit être réalisé avant le début du traitement, idéalement chez tous les patients, et doit être répété si le patient se plaint d'une diminution de l'acuité visuelle. Ce suivi doit se réaliser plus attentivement chez les patients qui présentent une hypertension artérielle ou un diabète : des contrôles supplémentaires doivent être faits à 1 mois après le début et ensuite tous les 2-3 mois pendant toute la durée du traitement[62].

Certaines équipes ont proposé la réalisation systématique d'un électrorétinogramme (ERG), permettant de mettre en évidence des anomalies du signal bien avant les modifications du fond d'œil. Devant la récupération complète de tous les cas de rétinopathies cliniques et infra-cliniques, cette attitude reste peu convaincante[67].

De même, l'enregistrement des potentiels évoqués visuels (PEV) présente peu d'intérêt en tant qu'examen de dépistage. Toutefois, comme pour l'examen du champ visuel, la réalisation des PEV est indispensable en cas de manifestations symptomatiques. Une atteinte de l'électro-oculogramme (EOG) est possible. Cependant, la disponibilité de cet examen le rend difficilement utilisable en pratique courante[68].

Dans notre étude, la première patiente a bénéficié d'un examen ophtalmologique retrouvait à la rétinophotographie avec angiographie des hémorragies rétinienne en flammèches et en tache bilatérales associées à des

micro-anévrysmes. Elle a également bénéficié d'un OCT (tomographie en cohérence optique) qui montrait un œdème maculaire avec décollement de la rétine.

Le deuxième patient a bénéficié d'un examen de fond d'œil a révélé un œdème du disque bilatéral. L'angiographie à la fluorescéine a confirmé la neuropathie optique ischémique antérieure bilatérale. L'acuité visuelle était 2/10 dans l'œil gauche et 4/10 dans l'œil droit, tandis que son acuité visuelle était auparavant normale.

XI. Traitement et évolution :

Certains effets iatrogènes peuvent être bénins et régresser à l'arrêt du traitement (hémorragies rétinienne, nodules cotonneux, micro-anévrysmes)[52, 69, 70]; par contre les atteintes ischémiques maculaire ou du nerf optique (névrite optique ischémique antérieure) peuvent laisser de lourdes séquelles sur l'acuité visuelle.

Dans le travail de Berg et al. [71], Seulement 9 cas parmi les 23 cas de complications ophtalmologiques dû à l'interféron signalés en littérature ont connu une amélioration de l'acuité visuelle après arrêt du traitement.

L'arrêt du traitement par IFN ne sera nécessaire qu'en cas d'atteinte sévère ou atypique surtout chez les sujets à risque car les signes rétinien risquent d'être plus sévères et les délais de récupération plus longs.

Dans notre série, le premier cas a présenté un œdème maculaire avec décollement de la rétine, ce qui a objectivé l'arrêt immédiat du traitement. 3mois après l'interruption, les rétinographies réalisées ont montré une régression des hémorragies rétinienne.

Le deuxième cas a présenté une neuropathie optique ischémique antérieure bilatérale après 5 mois de traitement. Le traitement antiviral a été interrompu et le patient a reçu du méthylprednisolone 1g pendant 5 jours. On rapporte que l'œdème papillaire a été partiellement résolu et pas d'amélioration notable pour l'acuité visuelle.

La fréquence de suivi doit être déterminée au cas par cas, en tenant compte d'une surveillance plus fréquente chez les patients visuellement symptomatiques, ainsi que pour les patients ayant des antécédents de diabète ou l'hypertension.

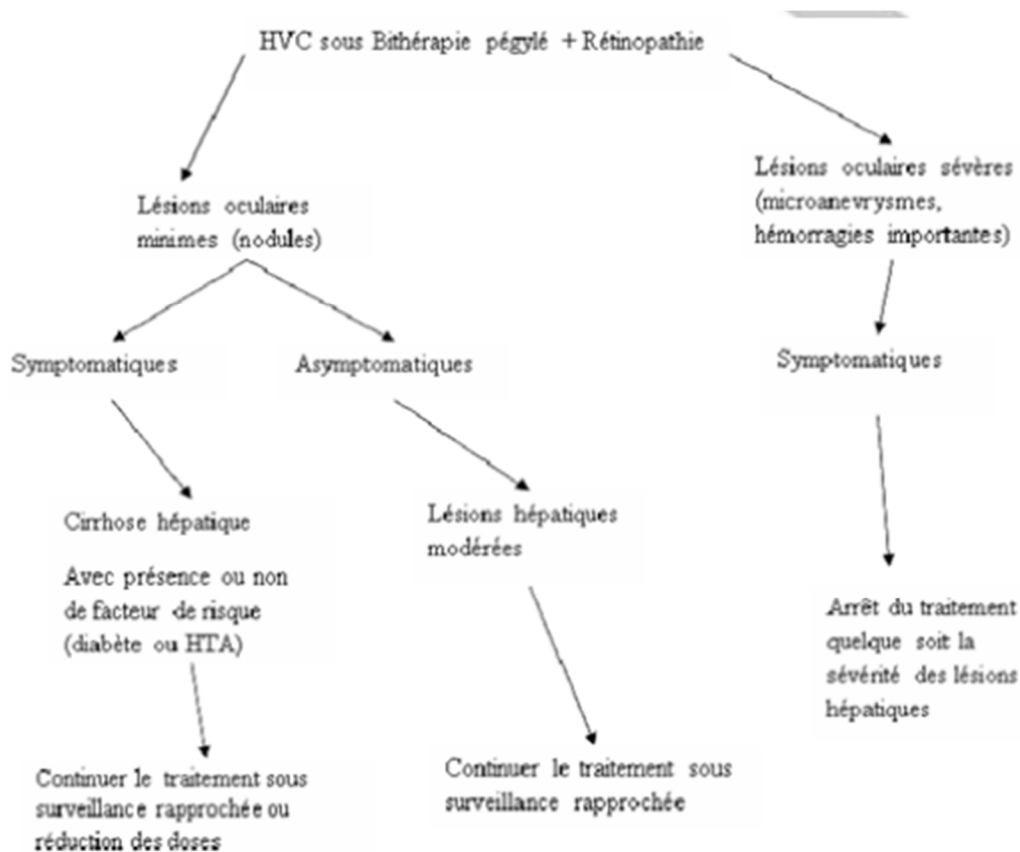


Figure 13: conduite à tenir en cas de rétinopathie 1[72].



Conclusion

Le traitement de l'hépatite C virale chronique par la bithérapie pegylée était à l'origine d'effets indésirables relativement fréquents, mais bénins dans la très grande majorité des cas. Les atteintes ophtalmologiques ne sont pas rares et nécessitent, à notre avis, un suivi ophtalmologique régulier, comprenant une mesure de l'acuité visuelle et un fond d'œil. La réalisation d'un examen systématique à l'instauration du traitement, au 3^e mois et éventuellement au 9^e mois en cas de poursuite du traitement paraît légitime.

Il n'y a aucun consensus en ce qui concerne une surveillance plus approfondie. Dans tous les cas de manifestations ophtalmologiques symptomatiques, l'arrêt du traitement reste recommandé. Le bilan impose la réalisation d'un champ visuel, de potentiels visuels évoqués et d'un examen de la vision des couleurs.

La fréquence de suivi doit être déterminée au cas par cas, en tenant compte d'une surveillance plus fréquente chez les patients visuellement symptomatiques, ainsi que pour les patients ayant des antécédents de diabète ou l'hypertension.

Le pronostic de certaines affections, notamment les névrites optiques rétro-bulbaires, demeure très sombre.

Depuis la découverte du VHC, les progrès thérapeutiques ont été considérables : en 20 ans, le pourcentage de réponse virologique soutenue synonyme d'éradication virale et donc de guérison a été multiplié par dix (de 6 à 60%). Cependant, de nombreux patients sont encore rechuteurs ou non répondeurs avec le traitement standard de l'hépatite chronique C associant l'interféron pégylé et la ribavirine. De plus, ce traitement provoque de nombreux effets indésirables avec un retentissement sur la qualité de vie des patients. C'est

pourquoi il était nécessaire de développer de nouveaux traitements.

C'est ainsi qu'au cours de ces dernières années, l'amélioration de la compréhension du cycle de réplication virale et la caractérisation d'enzymes virales, cibles thérapeutiques potentielles, ont permis le développement de nouvelles molécules très prometteuses qui devraient permettre d'obtenir dans le futur la guérison d'un plus grand nombre de patients.



Résumés

Résumé :

Titre: Les complications ophtalmologiques liées à l'interféron pegylé au cours du traitement de l'hépatite C.

Auteur: Mouna CHTIBI

Mots clés: hépatite C-interféron-complications -rétinopathie-cécité.

Introduction: L'hépatite chronique C est une affection hépatique redoutable pouvant mener à la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire mais elle est curable. Le traitement reposait pendant plusieurs années sur une bithérapie associant l'interféron alpha pégylé et la ribavirine. Cette association permet un taux de réponse virologique soutenue de 70% tout génotype confondu. Les progrès thérapeutiques ne doivent pas faire oublier que de nombreux effets secondaires nécessitant parfois une diminution des doses, voire un arrêt du traitement, amputant ainsi les chances du succès thérapeutique.

La survenue des complications ophtalmologiques est connue depuis longtemps, qui peuvent être graves et compromettre le pronostic fonctionnel de l'œil.

But : Rapporter 2 cas présentant des complications ophtalmologiques liées à l'interféron pegylé et à travers une revue de la littérature, évaluer la prévalence de ces effets ainsi leur gestion.

Observation n°1: Patiente de 51 ans, diabétique, un mois après le début du traitement, a présenté une xérophtalmie associée à une baisse accrue de son acuité visuelle. Après l'arrêt du traitement et un bilan minutieux, le diagnostic d'une rétinopathie à interféron a été retenu.

Observation n°2: Patient de 55 ans, cinq mois après le début du traitement, a présenté une baisse bilatérale de la vision. L'angiographie à la fluorescéine a montré l'existence d'une neuropathie ischémique antérieure bilatérale.

Conclusion : Un examen ophtalmologique est recommandé avant et pendant le traitement et doit comporter au minimum la mesure de l'acuité visuelle et l'examen au fond d'œil chez tous les patients devant bénéficier d'une bithérapie pégylée.

L'avènement de nouveaux antiviraux devrait éradiquer l'infection par l'HVC sans recours à l'INF, qui s'avèrent utiles avec moins d'effets indésirables.

ABSTRACT:

Title: Ophthalmic complications of peginterferon in the treatment of hepatitis C.

Author: Mouna CHTIBI

Key-words: complications- hepatitis C- interferon-retinopathy-blindness.

Introduction: Chronic viral hepatitis C is a dangerous liver disease that can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma but is curable.

Treatment of HCV was based for a long time on combination therapy with pegylated interferon alpha and ribavirin. This association allows sustained SVR rates of 65 % all confused genotype. Important therapeutic advances must not forget that many side effects, sometimes require ingareduction in dose or discontinuation of treatment and amputating the chances of therapeutic success.

The occurrence of eye complications has long been known, can be serious and compromising the function alprognosis of the eye.

Objective: To report 2 cases with ophthalmic complications of peginterferon and through a literature review, assess the prevalence of these side effects and their management

Patient n°1: female of 51 years, diabetic, one month after starting treatment, eye disorders such xerophthalmia associated with an increased decline in visual acuity appeared.

Patient n°2: patient aged 55 years, five months after the start of treatment, the patient presented a sudden bilateralloss of vision. After treatment discontinuation, there is usually a partial or complete resolution of symptoms.

Conclusion: After treatment discontinuation, there is usually a partial or complete resolution of symptoms.

An eye examination is recommended before and during treatment and must have a minimum measurement of visual acuity and the merits of an eye in all patients with viral hepatitis C due to receive pegylated combination therapy.

The advent of new antivirals should eradicate the HCV infection without recourse to INF, which are useful with fewer side effects.

الملخص

العنوان : مضاعفات جراحة العيون الناجمة عن انتزفرون في علاج التهاب الكبد C.

منطرف : منى اشطبيبي

الكلمات الأساسية : الأنترفرون ألفا- مضاعفات -التهاب الكبد الوبائي-اعتلال الشبكية-عمى.

مقدمة: التهاب الكبد المزمن الفيروسي C هو مرض الكبد الخطي الذي يمكن أن يؤدي إلى تليف الكبد و سرطان الكبد ولكن قابل للشفاء .

واستند العلاج من فيروس (سي) لعدة اعوام على الجمع بين ألفا مضاد للفيروسات و ريبافيرين .هذا الارتباط يسمح للSVR معدلات مستدامة من 70 ٪. عنالتركيب الوراثة الخلط. يجب ألا ننسى أن هذا العلاج قد يعطي العديد من الآثار الجانبية ، والتي تتطلب في بعض الأحيان تخفيض جرعة أو التوقف عن العلاج و بتر من فرص نجاح العلاج.

حدوث مضاعفات العين معروفة منذ زمن طويل، يمكن أن تكون خطيرة و يعرض للخطر التشخيص الوظيفي للعين.

هدفالدراسة: للإبلاغ عن حالتين من مضاعفات العيون الناجمة عنالانتزفرون و من خلال مراجعة الأدبيات ، تقييم مدى انتشار هذه الآثار الجانبية وإدارتها.

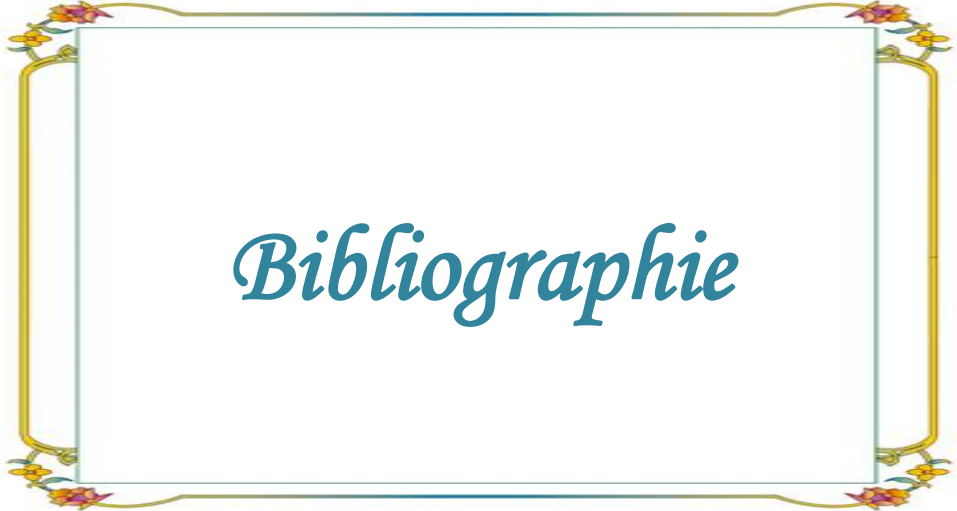
المريض رقم (1) : مريضة من 51 سنة ، تعاني من داء السكري ، شهر واحد بعد بدء العلاج ، واضطرابات العين مثل جفاف الملتحمة يرتبط مع زيادة انخفاض في حدة البصر ظهرت .

المريض رقم 2: مريض من جنس ذكري، سنه 55 سنة، بعد خمسة أشهر من بدء العلاج، قدم المريض خسارة الشائبة مفاجئة من فقد البصر.

بعد وقف العلاج ، عادة ما يكون هناك شفاء جزئي أو كامل من الأعراض.

خلاصة :يوصى بفحص العين قبل وأثناء العلاج و يجب أن يكون الحد الأدنى لقياس حدة البصر ومزايا العين في جميع المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي C المقرر أن تلقي العلاج المركب مضاد للفيروسات.

ظهور مضادات الفيروسات الجديدة يجب القضاء على فيروس التهاب الكبد الوبائي دون اللجوء إلى INF ، وهي مفيدة مع آثار جانبية أقل.



Bibliographie

- [1]. Payan, C., *Du virus à l'histoire naturelle de l'hépatite C*. Hépatogastro & Oncologie Digestive, 19(8), 641-648., 2012.
- [2]. Desenclos, J.C., *L'infection par le virus de l'hépatite C dans le monde: importance en santé publique, modes de transmission et perspectives*. . 2003.
- [3]. AS., D., *Hépatite C. SOS Pharma*. 2001 (mise à jour le 5/2/2015)
- [4]. C., J., *L'hépatite c : infection silencieuse et bombe à retardement*. L'actual des sci. 1999 ; n°325 : 68, 1999.
- [5]. Desenclos, J.C., Pillonel, J., Delarocque-Astagneau, E., & De Valk, H., . *Épidémiologie de l'hépatite C et stratégies de surveillance*. Médecine et maladies infectieuses, 29(5), 325-331.
- [6]. OUAFI, H., *Les résultats thérapeutiques et leurs facteurs prédictifs au cours de l'hépatite virale c chronique a propos de 89 cas* (Doctoral dissertation). 2009.
- [7]. N'AIT-ABBOU, A., *La granulomatose systémique induite par l'interféron alpha à propos d'un cas*. Doctoral dissertation., 2015.
- [8]. Johnson, N., McKimmie, C. S., Mansfield, K. L., Wakeley, P. R., Brookes, S. M., Fazakerley, J. K., & Fooks, A. R. , . *Lyssavirus infection activates interferon gene expression in the brain*. Journal of general virology, 87(9), 2663-2667., 2006.

- [9]. Hoshino, K., Sugiyama, T., Matsumoto, M., Tanaka, T., Saito, M., Hemmi, H., ... & Kaisho, T. , . *I κ B kinase- α is critical for interferon- α production induced by Toll-like receptors 7 and 9*. Nature, 440(7086), 949-953., 2006.
- [10]. Sadler, A.J., & Williams, B. R., . *Interferon-inducible antiviral effectors*. Nature reviews immunology, 8(7), 559-568., 2008.
- [11]. Baron, S., Tyring, S. K., Fleischmann, W. R., Coppenhaver, D. H., Niesel, D. W., Klimpel, G. R., ... & Hughes, T. K. , . *The interferons: mechanisms of action and clinical applications*. . Jama, 266(10), 1375-1383.
- [12]. Faure, S., *Actualités pharmaceutiques*. Faculté de pharmacie, Angers, 2010.
- [13]. Borden, E.C., *Augmentation of effects of interferon-stimulated genes by reversal of epigenetic silencing: potential application to melanoma*. . Cytokine & growth factor reviews, 18(5), 491-501., 2007.
- [14]. Boyer, N., & Marcellin, P., .*Point de vue*. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 24(8-9), 767-769., 2000.
- [15]. Métivier, D.S., *Réunion Publique d'Information*. SOS hépatite 2015.
- [16]. Pereira, H.G., *A virus inhibitor produced in HeLa cells infected with adenovirus*. . Virology, 11(3), 590-602., 1960.
- [17]. Wheelock, E., *Interferon-like virus-inhibitor induced in human leukocytes by phytohemagglutinin*. Science, 149(3681), 310-311., 1965.

- [18]. Shaw, G., & Kamen, R., *A conserved AU sequence from the 3' untranslated region of GM-CSF mRNA mediates selective mRNA degradation.* . Cell, 46(5), 659-667., 1986.
- [19]. Brillanti, S., Garson, J., Foli, M., Whitby, K., Deaville, R., Masci, C., ... & Barbara, L. , *A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C.* Gastroenterology, 107(3), 812-817., 1994.
- [20]. de Lédighen, V., Bernard, P. H., & Couzigou, P. , *La ribavirine à l'aube de l'an 2000....* . Hépto-Gastro & Oncologie Digestive, 6(4), 269-76.
- [21]. McHutchison, J.G., Lawitz, E. J., Shiffman, M. L., Muir, A. J., Galler, G. W., McCone, J., ... & Galati, J. S. , *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection.* . New England Journal of Medicine, 361(6), 580-593., 2009.
- [22]. GOURNAY, J., & RICHOU, C., *Traitement de l'hépatite chronique C: effets secondaires, tolérance et qualité de vie.* Traitement de l'hépatite chronique C: effets secondaires, tolérance et qualité de vie., 2008.
- [23]. McHutchison, J.G., Gordon, S. C., Schiff, E. R., Shiffman, M. L., Lee, W. M., Rustgi, V. K., ... & Albrecht, J. K., *Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C.* New England Journal of Medicine, 339(21), 1485-1492.
- [24]. Poynard, T., Leroy, V., Cohard, M., Thevenot, T., Mathurin, P., Opolon, P., & Zarski, J. P., *Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration.* Hepatology, 24(4), 778-789.

- [25]. Tong, M.J., Reddy, K. R., Lee, W. M., Pockros, P. J., Hoefs, J. C., Keeffe, E. B., ... & Jensen, D. M. , *Treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon: a multicenter, randomized, controlled trial.* Hepatology, 26(3), 747-754.
- [26]. Dormann, H., Krebs, S., Muth-Selbach, U., Brune, K., Schuppan, D., Hahn, E. G., & Schneider, H. T., . *Letters to the Editor: Rapid onset of hematotoxic effects after interferon alpha in hepatitis C.* Journal of hepatology, 32(6), 1041-1042., 2000.
- [27]. Hayasaka, S., Fujii, M., Yamamoto, Y., Noda, S., Kurome, H., & Sasaki, M. , *Retinopathy and subconjunctival haemorrhage in patients with chronic viral hepatitis receiving interferon alfa.* British journal of ophthalmology, 79(2), 150-152.
- [28]. Kawano, T., Shigehira, M., Uto, H., Nakama, T., Kato, J., Hayashi, K., ... & Tsubouchi, H. , . *Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. . .* American Journal of Gastroenterology, 91(2).
- [29]. Manesis, E.K., Petrou, C., Brouzas, D., & Hadziyannis, S. , *Optic tract neuropathy complicating low-dose interferon treatment.* Journal of hepatology, 21(3), 474-477.
- [30]. Watanabe, U., Hashimoto, E., Hisamitsu, T., Obata, H., & Hayashi, N., *The Risk Factor for Development of Thyroid Disease during Interferon- α Therapy for Chronic Hepatitis C. .* American Journal of Gastroenterology, 89(3).

- [31]. Noda, K., Enomoto, N., Arai, K., Masuda, E., Yamada, Y., Suzuki, K., ... & Yoshihara, H., *Induction of antinuclear antibody after interferon therapy in patients with type-C chronic hepatitis: its relation to the efficacy of therapy.* . Scandinavian journal of gastroenterology, 31(7), 716-722.
- [32]. Fukuhara, M., Matsumura, K., Ohmori, S., Yanai, T., Tsubota, Y., Abe, I., & Fujishima, M. , . *Effects of interferon on circadian changes in blood pressure and heart rate variability in patients with chronic hepatitis.* . . American journal of hypertension, 12(5), 519-523.
- [33]. Sonnenblick, M., & Rosin, A., *Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases.* CHEST Journal, 99(3), 557-561.
- [34]. Castéra, L., Constant, A., Henry, C., & Couzigou, P. (2005). *Manifestations psychiatriques au cours du traitement de l'hépatite chronique C.* . . Gastroentérologie clinique et biologique, 29(2), 123-133., 2005.
- [35]. Coroneos, E., Petrusevska, G., Varghese, F., & Truong, L. D., *Focal segmental glomerulosclerosis with acute renal failure associated with α -interferon therapy.* . . American journal of kidney diseases, 28(6), 888-892.
- [36]. Dimitrov, Y., Heibel, F., Marcellin, L., Chantrel, F., Moulin, B., & Hannedouche, T., *Acute renal failure and nephrotic syndrome with alpha interferon therapy.* . Nephrology Dialysis Transplantation, 12(1), 200-203.

- [37]. Ohta, S., Yokoyama, H., Wada, T., Sakai, N., Shimizu, M., Kato, T., ... & Kobayashi, K. I., *Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy*. . . American journal of kidney diseases, 33(6), 1040-1048.
- [38]. Pol, S., Thiers, V., Carnot, F., Zins, B., Romeo, R., Berthelot, P., & Bréchet, C. , *Efficacy and tolerance of α -2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients*. Kidney international, 47(5), 1412-1418.
- [39]. Casanovas-Taltavull, T., Baliellas, C., Benasco, C., Serrano, T., Casanova, A., Pérez, J. L., ... & Casais, L. A. , *Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation*. . The American journal of gastroenterology, 96(4), 1170-1177., 2001.
- [40]. Tada, H., Saitoh, S., Nakagawa, Y., Hirana, H., Morimoto, M., Shima, T., ... & Kashima, K., *Ischemic colitis during interferon-alpha treatment for chronic active hepatitis C*. . Journal of gastroenterology, 31(4), 582-584.
- [41]. Chin, K., Tabata, C., Sataka, N., Nagai, S., Moriyasu, F., & Kuno, K. , *Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C*. . CHEST Journal, 105(3), 939-941.
- [42]. MATSUYA, M., ABE, T., TOSAKA, M., YONEZAWA, K., ONO, A., IKEDA, N., ... & YAWATA, A. , *The first case of polymyositis associated with interferon therapy*. Internal Medicine, 33(12), 806-808.

- [43]. Alric, L., Partensky, J., Reynaud, D., Rauzy, O., & Duffaut, M. ,
Association entre polymyosite et infection par le virus de l'hépatite C. La
Revue de médecine interne, 21(6), 542-546.
- [44]. MATSUYA, M., ABE, T., TOSAKA, M., YONEZAWA, K., ONO, A.,
IKEDA, N., ... & YAWATA, A., *The first case of polymyositis associated
with interferon therapy.* Internal Medicine, 33(12), 806-808.
- [45]. Zeuzem, S., Feinman, S. V., Rasenack, J., Heathcote, E. J., Lai, M. Y.,
Gane, E., ... & Hoffman, J., *Peginterferon alfa-2a in patients with chronic
hepatitis C.* New England Journal of Medicine, 343(23), 1666-1672.
- [46]. Lindsay, K.L., Trepo, C., Heintges, T., Shiffman, M. L., Gordon, S. C.,
Hoefs, J. C., ... & Albrecht, J. , *A randomized, double-blind trial
comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial
treatment for chronic hepatitis C.* Hepatology, 34(2), 395-403., 2001.
- [47]. Reddy, K.R., Wright, T. L., Pockros, P. J., Shiffman, M., Everson, G.,
Reindollar, R., ... & Lee, W. M., *Efficacy and safety of pegylated (40-kd)
interferon α -2a compared with interferon α -2a in noncirrhotic patients
with chronic hepatitis C.* Hepatology, 33(2), 433-438.
- [48]. Zeuzem, S., Feinman, S. V., Rasenack, J., Heathcote, E. J., Lai, M. Y.,
Gane, E., ... & Hoffman, J. , *Peginterferon alfa-2a in patients with
chronic hepatitis C.* . New England Journal of Medicine, 343(23), 1666-
1672.
- [49]. Leroy, V., *Le traitement de l'hépatite C en 2016.* 2016.
- [50]. Darius Moradpoura, B.M., *Hépatite C: traitement actuel.* REVUE
MÉDICALE SUISSE, 2015.

- [51]. d'Alteroche, L., Majzoub, S., Lecuyer, A. I., Delplace, M. P., & Bacq, Y. , *Ophthalmologic side effects during alpha-interferon therapy for viral hepatitis.* . Journal of hepatology, 44(1), 56-61., 2006.
- [52]. Viennet, A., Glatre, F., & Bacin, F. , *Rétinopathie à interféron alpha 2b et ribavirine chez un patient atteint d'une hépatite C chronique.* . Journal Français d'Ophtalmologie, 32(7), 505-510., 2009.
- [53]. Ngatcha, G., Rouibaa, F., Majdouli, S., Arouah, A., Feqhi, A., & Oubaaz, A. , *Rétinopathie à interféron pégylé alpha 2a et ribavirine au cours d'une hépatite virale C chronique.* . Journal Africain d'Hépatogastroentérologie, 7(1), 53-56., 2013.
- [54]. Moisseiev, E., Goldenberg, D., & Kurtz, S. , *Retinopathy associated with pegylated interferon and ribavirin causing permanent visual impairment in a patient with chronic hepatitis C.* Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina., 2011.
- [55]. Hayasaka S, N.Y., Matsumoto M, Sato S. , *Interferon associated retinopathy.* Br J Ophthalmol, 1998;82:323-5.
- [56]. Kadayifcilar, S., Boyacioglu, S., Kart, H., Gursoy, M., & Aydin, P. (1999), *Ocular complications with high-dose interferon alpha in chronic active hepatitis.* . Eye, 13(2), 241-246.
- [57]. Adams, L.A., Bulsara, M., Rossi, E., DeBoer, B., Speers, D., George, J., ... & Jeffrey, G. P., *Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection.* Clinical Chemistry, 51(10), 1867-1873.

- [58]. Sauer, A., Lenoble, P., Bader, P., Speeg-Schatz, C., Bourcier, T., & Nasica, X. , *Complications ophtalmologiques du traitement de l'hépatite C*. Journal Français d'Ophtalmologie, 30(7), 746-e1., 2007.
- [59]. AVEROUS, K., ROCHER, P., BONSCH, M., LE CORGUILLE, M., & EUGENE, C. , *Nodules dysoriques apparus au cours du traitement par interféron et ribavirine d'une hépatite C*. Gastroentérologie clinique et biologique, 27(10), 945-946.
- [60]. d'Alteroche, L., Majzoub, S., Lecuyer, A. I., Delplace, M. P., & Bacq, Y. , *Ophthalmologic side effects during alpha-interferon therapy for viral hepatitis*. Journal of hepatology, 44(1), 56-61., 2006.
- [61]. Willson, R.A., *Visual side effects of pegylated interferon during therapy for chronic hepatitis C infection*. . Journal of clinical gastroenterology, 38(8), 717-722., 2004.
- [62]. Sevilla, E., *Les dommages vasculaires rétinien*s. . BULLETIN-SOCIETE BELGE D OPHTALMOLOGIE, 304, 67., 2007.
- [63]. Hayasaka S, F.M., Yamamoto Y, Noda S, Kurome H, Sasaki M., *Retinopathy and subconjunctival haemorrhage in patients with chronic viral hepatitis receiving interferon alfa*. Br J Ophthalmol 1995;79:150–152.
- [64]. GOURNAY, J., & RICHOU, C., *Traitement de l'hépatite chronique C: effets secondaires, tolérance et qualité de vie*. 2008.
- [65]. Sène, D., Touitou, V., Bodaghi, B., Saadoun, D., Perlemuter, G., Cassoux, N., ... & Cacoub, P. , *Intraocular complications of IFN-alpha and*

- ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C. World Journal of Gastroenterology*, 13(22), 3137.
- [66]. Farel, C., Suzman, D. L., McLaughlin, M., Campbell, C., Koratich, C., Masur, H., ... & Kottlil, S. , *Serious ophthalmic pathology compromising vision in HCV/HIV co-infected patients treated with peginterferon alpha-2b and ribavirin. . Aids*, 18(13), 1805-1809.
- [67]. Chisholm, J.A., Williams, G., Spence, E., Parks, S., Keating, D., Gavin, M., & Mills, P. R. , *Retinal toxicity during pegylated α -interferon therapy for chronic hepatitis C: a multifocal electroretinogram investigation. Alimentary pharmacology & therapeutics*, 21(6), 723-732.
- [68]. Crochet, M., Ingster-Moati, I., Even, G., & Dupuy, P. , *Rétinopathie à l'interféron- α associé à la ribavirine: atteinte de l'électro-oculogramme. . J. Fr. Ophtalmol*, 27(3), 257-262., 2004.
- [69]. Okuse, C., Yotsuyanagi, H., Nagase, Y., Kobayashi, Y., Yasuda, K., Koike, K., ... & Itoh, F., *Risk factors for retinopathy associated with interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. World Journal of Gastroenterology*, 12(23), 3756.
- [70]. Malik, N.N., Sheth, H. G., Ackerman, N., Davies, N., & Mitchell, S. M. , *A prospective study of change in visual function in patients treated with pegylated interferon alpha for hepatitis C in the UK. British Journal of Ophthalmology*, 92(2), 256-258., 2008.

- [71]. Berg, K.T., Nelson, B., Harrison, A. R., McLoon, L. K., & Lee, M. S. , *Pegylated interferon alpha–associated optic neuropathy.* . Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society, 30(2), 117., 2010.
- [72]. Oubaaz, G.N.F.R.S.M.A.A.A.F.A., *Rétinopathie à interferon pégylé alpha 2a et ribavirine au cours d'une hépatite virale C chronique.* J. Afr. Hépatol. Gastroentérol., 2012.

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:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانع 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 اختياري ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 280

سنة : 2016

مضاعفات جراحة العيون الناجمة عن انترفيرون في علاج التهاب الكبد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: منى اشطبيبي

المرددة في: 29 غشت 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الانترفيرون ألفا - مضاعفات - الإلتهاب الكبدي الوبائي -
اعتلال الشبكة - عمى

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: عزيز أوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: فدوى اروبيعة

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: إكرام الرابع

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيد: كريم رضى

أستاذ في طب العيون

السيد: يوسف سكاش

أستاذ في الطب الباطني