

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 110

HEPATITE C ACTUALITES
EPIDEMIOLOGIQUES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES
AU MAROC ET DANS LE MONDE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Lahoussaine ABAINOU

Né le 01 Décembre 1988 à Agadir

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat
De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Hépatite C – Le virus – Tests virologiques – Antiviraux –
Vaccin.

JURY

Mr. M. ZOUHDI Professeur de Microbiologie		PRESIDENT
Mme. S. EL HAMZAOU Professeur de Microbiologie		RAPPORTEUR
Mr. A. GAOUZI Professeur de Pédiatrie	}	JUGES
Mr. Y. SEKHSOKH Professeur de Microbiologie		
Mr. A. LAATIRIS Professeur de Pharmacie Galénique		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ
الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

صَبَّحَهُ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

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

Décembre 1988

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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. 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. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

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

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
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. AMRAËUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
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
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
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. CHAOUIR 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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation– Dir. HMIMV
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE 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

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale

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

Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 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

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

Pr. ZENTAR Aziz*

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*
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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
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*
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 Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
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*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

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
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

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 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 Lamyia
 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*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 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

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

Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
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*

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

Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

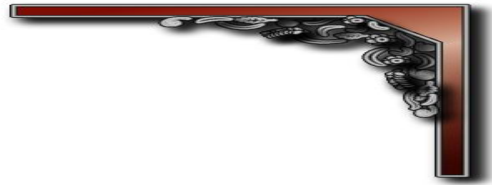
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

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

- 9 JAN 2015





Dédicaces





A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A
SA MAJESTE LE ROI
MOHAMED VI



*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major
Général des Forces Armées Royales.*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.

Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume



A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN

Que Dieu le garde



A
Son Altesse Royale le Prince Moulay RACHID,
Que dieu le protège



A
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

**Monsieur le Général de Corps d'Armée
ARROUB BOUCHAIB**

Inspecteur général des Forces Armées Royales

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde considération et
sincère admiration*

A

**Monsieur le Médecin Général de brigade
AHMED EL MOUDEN
Professeur de traumatologie.**

*Inspecteur du service de santé des forces armées royales.
En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

**Monsieur le Médecin Colonel Major
Abdelkarim MAHMOUDI**

Professeur de d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'HMIMV-Rabat.

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

***Monsieur le Médecin Colonel Major
HACHEMI L'KASSMI***

Professeur de Biologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

***Monsieur le Médecin Colonel Major
ISMAILI Hassan***

Professeur de traumatologie Orthopédie

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

***Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID***

Professeur de cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

*Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...*

 Je dédie cette thèse à ... 

A la mémoire de mon père

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...

Ton visage gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé en famille...

Je te remercie pour m'avoir appris à prendre des décisions dans la vie...

Je te remercie pour ton grand amour...

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...

Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fier de moi

Que ton âme repose en paix...

A ma mère Bouazir Yamna

Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai te remercier.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa

*Juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve
pour toi.*

*Mon diplôme t'appartient. Que Dieu t'accorde longue vie afin que je
puisse à mon tour te combler.*

***A mes frères Mohamed ,Brahim
et mes sœurs Fatima et Zaina***

L'amour fraternel que je vous porte est sans égal, vos conseils et votre amour m'ont soutenu tout au long de mes études et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Puisse notre esprit de famille se fortifier au cours des années et notre fraternité demeure toujours intacte.

Que Dieu vous protège et vous assure bonne santé et une longue et heureuse vie.



A tous mes oncles et tantes

Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces années

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A tous mes amis :

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait à la hauteur pour exprimer mes sentiments.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de prospérité.

« Aucune route n'est longue aux côtés d'un ami », vous étiez et vous le serez pour toujours.

« Que Dieu, vous protège et vous garde pour tous ceux qui vous aiment ».



Remerciements



A Notre Maitre et Président du jury
Monsieur le Professeur ZOUHDI MIMOUN
Professeur de Microbiologie

Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants et résidents qui sont passés par votre service.

Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.

Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants et les résidents les touchent profondément.

Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir d'éducateur.

Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.

A Notre Maitre et Rapporteur de thèse
Madame le Professeur El Hamzaoui Sakina
Professeur de Microbiologie

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour ; vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner.

Ce travail, c'est le votre ; il serait incongru de vous en remercier.

Croyez seulement à notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse et votre disponibilité

A Notre Maitre et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Gaouzi Ahmed
Professeur de Pédiatrie

Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.

Veillez accepter Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.



A Notre Maitre et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Sekhsokh Yassine
Professeur de Microbiologie

Merci d'avoir accepté de siéger parmi notre jury.

Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.

Merci pour votre profond humanisme.

Merci pour votre disponibilité.

A Notre Maitre et Juge de thèse

Monsieur le Professeur Laatiris Abdelkader

Professeur de Pharmacie galénique

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.



Sommaire



I. Introduction	1
II. Historique	3
II.1 Découverte du virus	4
II.2 Evolution thérapeutique	5
III- Epidémiologie	6
III-1 Virus de l'hépatite virale C	7
III-1-1 Structure	7
III-1-2 Cycle viral	10
III-1-3 Variabilité génétique et son implication clinique	12
III.2 Réservoir	14
III-3 Transmission	15
III-4 Réceptivité	16
III-4-1 Susceptibilité génétique	16
III.4.2 Infection immunisante ou non ?.....	16
III.5 FACTEURS FAVORISANTS	17
III-6 Aspects épidémiologiques	18
III-6-1 Répartition géographique	18
III-6-2 Situation au Maroc	20
III-6-2-1 Population générale	20
III-6-2-2 population à risque	22
III-6-2-3 Complications en cirrhose et Carcinome hépatocellulaire	23

IV. Histoire naturelle et physiopathologie	25
V Diagnostic positif	28
V-1 CLINIQUE	29
V-1-1 Forme aiguë de l'hépatite virale C	29
V-1-2 Forme chronique	29
V-1-3 Cirrhose et carcinome hépatocellulaire	29
V-1-4 Manifestations extra hépatiques	30
V-2 Paraclinique	32
V-2-1 Biologie	32
V-2-1-1 Diagnostic virologique	32
V-2-1-1-a Tests indirects	32
V-2-1-1-b Tests directs	35
V-2-1-1-c Interprétation des résultats	36
V-2-1-2 Données biochimiques	42
V-2-1-2-a Au cours de l'hépatite aiguë :	42
V-2-1-2-b Au cours de la phase chronique	42
V-2-1-2-c Au stade de fibrose hépatique	43
V-2-2 Histologie	43
VI-Approche thérapeutique	53
VI-1 Objectifs de la prise en charge	54
VI.2 Moyens et indications thérapeutiques	54
VI.2.1 Traitement de l'hépatite virale C chronique	54

VI.2.1.1 Interféron alpha et Ribavirine	55
VI.2.1.2 La première vague des antiprotéases : bocéprévir et télaprévir .	56
VI.2.1.3 Les nouvelles molécules	56
VI.2.1.3.a La deuxième vague des antiprotéases	56
VI.2.1.3.b les inhibiteurs de la polymérase NS5B du VHC	57
VI.2.1.3.c les inhibiteurs du complexe NS5A du VHC	59
VI.2.1.3.d Les antiviraux dirigés contre l'hôte	59
VI.2.2 Traitement de cas particuliers	64
VI.2.2.1 Traitement de l'hépatite virale C aigue	64
VI.2.2.2 Traitement de l'hépatite virale C chronique chez l'enfant	65
VI.3 Modalités de surveillance pendant le traitement	66
VI.3.1 Surveillance clinique	66
VI.3.2 Surveillance biologique	66
VI.3.3 Surveillance virologique	67
VI.4 Mesures d'accompagnement	68
VII. Prévention	69
VII.1 Prévention primaire	70
VII.2 Prévention secondaire et tertiaire	73
VIII. Conclusion	74
IX. RESUME	76
X. Références	80



I. Introduction



L'hépatite virale C (HVC) est une maladie du foie causée par un virus. Le virus de l'hépatite C 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 [1].

Le virus de l'hépatite C (VHC), récemment découvert en 1989 par des techniques de biologie moléculaire [2], 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.

La situation de l'hépatite virale C au Maroc n'est pas bien connue faute d'études épidémiologiques récentes concernant la population générale marocaine, on ne dispose que des estimations de l'OMS selon lesquelles la séoprévalence du VHC varie de 1% à 2.49% [3].

La prise en charge des patients ayant une hépatite virale C a connu des progrès spectaculaires notamment sur le volet thérapeutique avec l'avènement de nouveaux antiviraux spécifiques ayant une activité pangénotypique [4].

Les objectifs de notre travail, qui se veut un travail d'actualité, se basant sur des données récentes concernant l'infection à VHC sont :

- Déterminer les données épidémiologiques au Maroc et dans le monde.
- Préciser les moyens de dépistage et de diagnostic.
- Décrire les bases de prise en charge globale et les perspectives d'avenir.



II. Historique



II.1 Découverte du virus :

-Période de contamination :

Dans les années 70, en développant des tests sérologiques pour la détection des virus de l'hépatite A ou B (VHA ou VHB) chez les patients atteints d'Hépatite, Feinstone et ses collaborateurs observèrent que certains patients étaient séronégatifs pour le virus de l'hépatite A et B. Ils en déduisirent l'existence d'un agent inconnu pouvant causer des hépatites non A non B (NANBH) [5].

En 1978, Alter et son équipe réussirent à infecter des chimpanzés à partir des sérums de patients ayant une hépatite NANBH.

Mais aucune technique classique ne permettait l'isolement d'antigènes, ou de particules infectieuses.

-Période de découverte :

En 1987, Michael Houghton, Qui Lim Chnoo et George Kuo de la Chiron Corporation, en collaboration avec Dr Bradely des CDC (Centers for Diseases Control and prevention) ont utilisé des techniques de clonage moléculaire pour identifier ce microorganisme inconnu [6].

En Avril 1989, l'équipe de Michael Houghton démasque enfin le virus de l'hépatite C qui a fait l'objet de publication dans 2 articles de la revue Science. [2].

L'ensemble de son génome viral cloné et comparé aux autres séquences connues a permis de le rapprocher de la famille des Flaviviridae, dans un nouveau genre, réservé exclusivement à ses variants, le genre Hepacivirus [7].

II.2 Evolution thérapeutique :

Le traitement de l'hépatite virale C a connu des progrès importants au fil des années : Figure 1

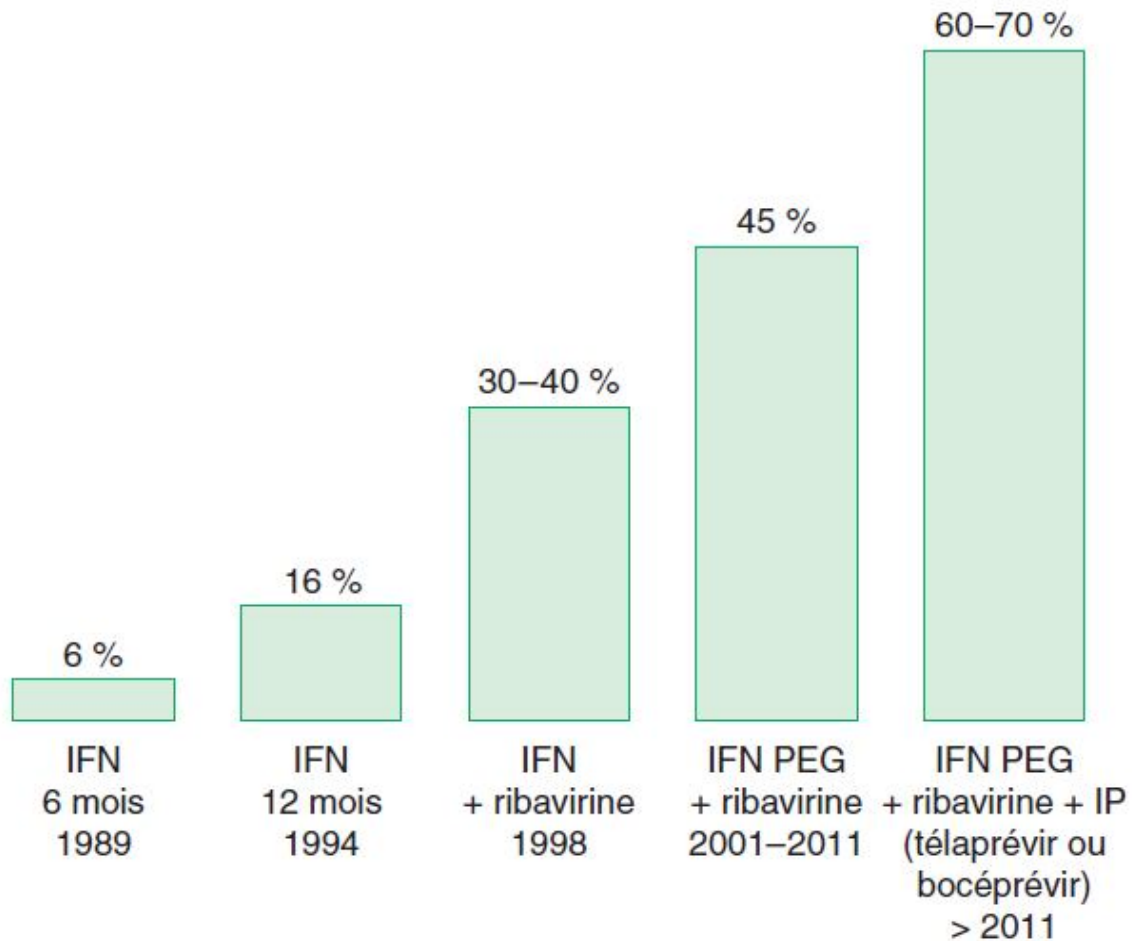


Fig 1 : Histoire des progrès thérapeutiques au cours de l'infection virale C [8] INF : Interféron / INF PEG : Interféron Pégylé / IP : inhibiteurs de protéases (les chiffres donnés de guérison virologiques (%) correspondent au traitement du génotype 1)



III- Epidémiologie



III-1 Virus de l'hépatite virale C :

L'identification du Virus de l'hépatite C (Figure 2) fut réalisée en 1989 grâce à des techniques de biologie moléculaire de clonage et de séquençage.

Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un virus était identifié par son génome sans qu'ait été isolé la particule virale elle-même.

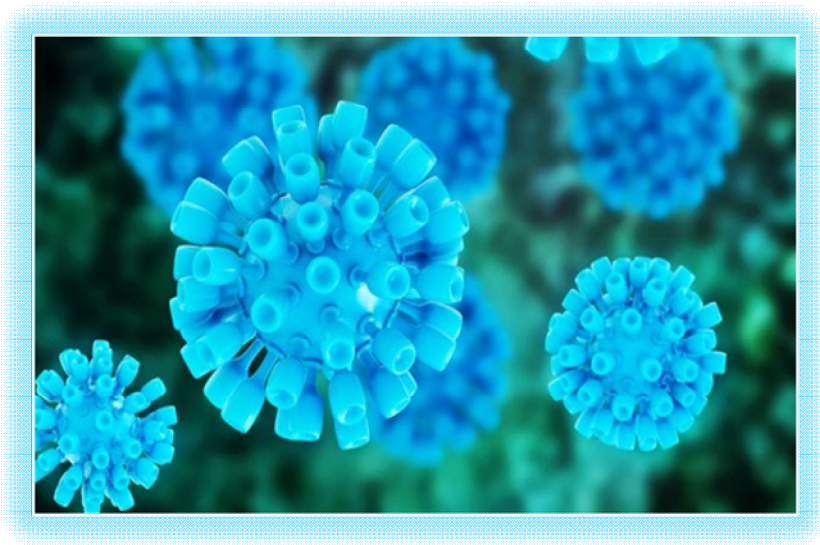


Fig 2 : Représentation 3D du VHC [9]

III-1-1 Structure :

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 capsidie protéique icosaédrique [10].

Celle-ci est formée par la polymérisation de la protéine de capsid C. Le tout est entouré par une enveloppe lipidique externe au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines : E1 et E2. (Figure 3)

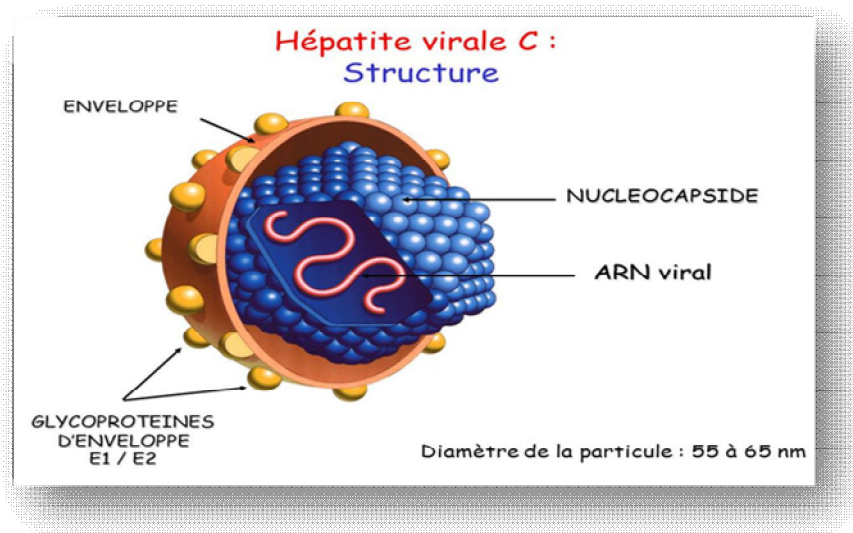


Fig 3 : Représentation schématique du VHC [11]

Le génome du VHC est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive d'environ 9,6 kb. Il comprend trois régions distinctes de 5' à 3' : la région 5' non codante, le cadre de lecture ouvert et la région 3' non codante (figure 4).

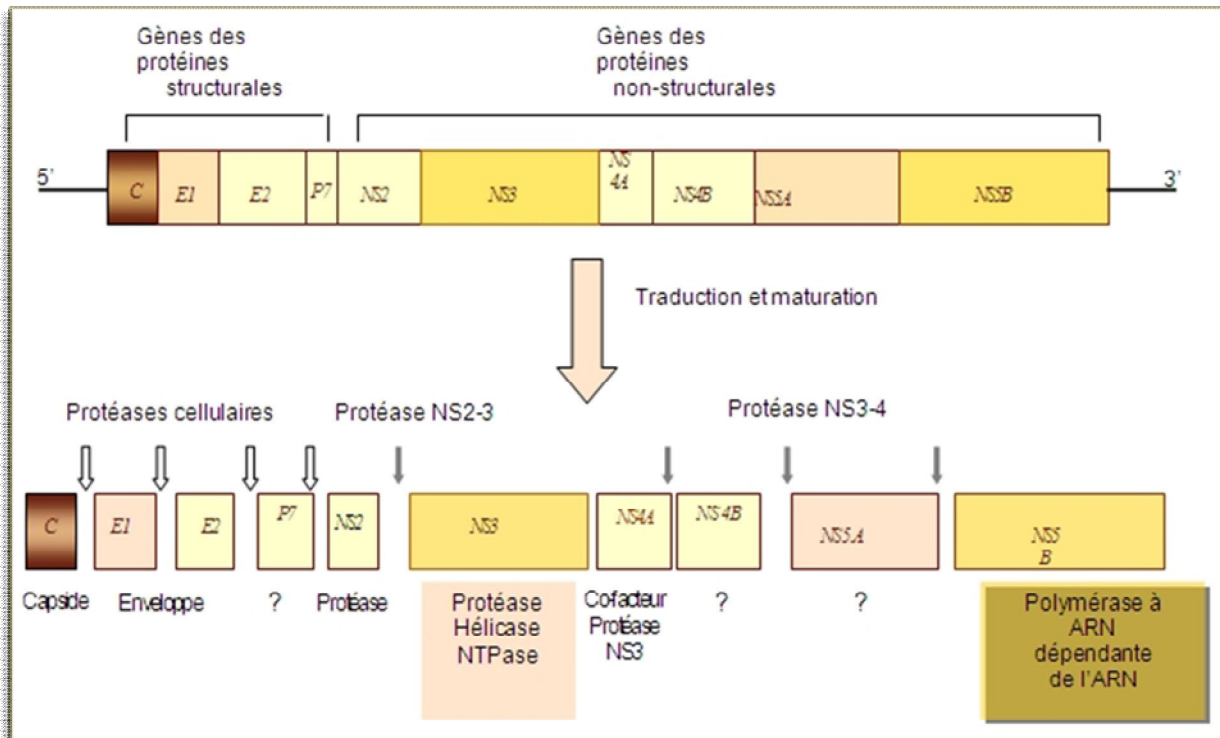


Fig 4 : Organisation génomique du VHC : Le génome viral est traduit en une seule polyprotéine qui subit un processus de maturation médié par des protéases cellulaires générant les protéines structurales (C, E1, E2 p7) et par des protéases virales générant les protéines non-structurales (NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B) [12].

Le génome code pour une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés qui sera secondairement scindée en différentes protéines de maturation virale. Parmi ces protéines, E1 et E2 qui sont présentes dans l'enveloppe virale et C dans la capsid, sont appelées protéines structurales, les autres sont nommées protéines non structurales. Chaque protéine a un rôle bien défini soit dans le cycle de réplication virale, soit dans la constitution du virus [13].

III-1-2 Cycle viral :

La production virale est autour de 7×10^{10} par jour, la demi-vie du VHC est de 0,7 jour, soit un taux de renouvellement des particules virales de 3×10^{10} par jour. Avec un taux important de mutations, ce sont autant de variants viraux qui sont produits chaque jour et qui témoignent d'une grande diversité du VHC chez chaque personne infectée [14]

Les étapes de la réplication du VHC (figure 5) constituent des cibles potentielles pour les antiviraux d'action directe (AAD) [14]:

- Entrée du virus dans la cellule hôte ;
- Libération du génome viral (ARN) ;
- Synthèse de la polyprotéine et scission en protéines structurales et non structurales ;
- Synthèse de l'ARN ;
- Assemblage ARN et protéines ;
- Libération du virus mature

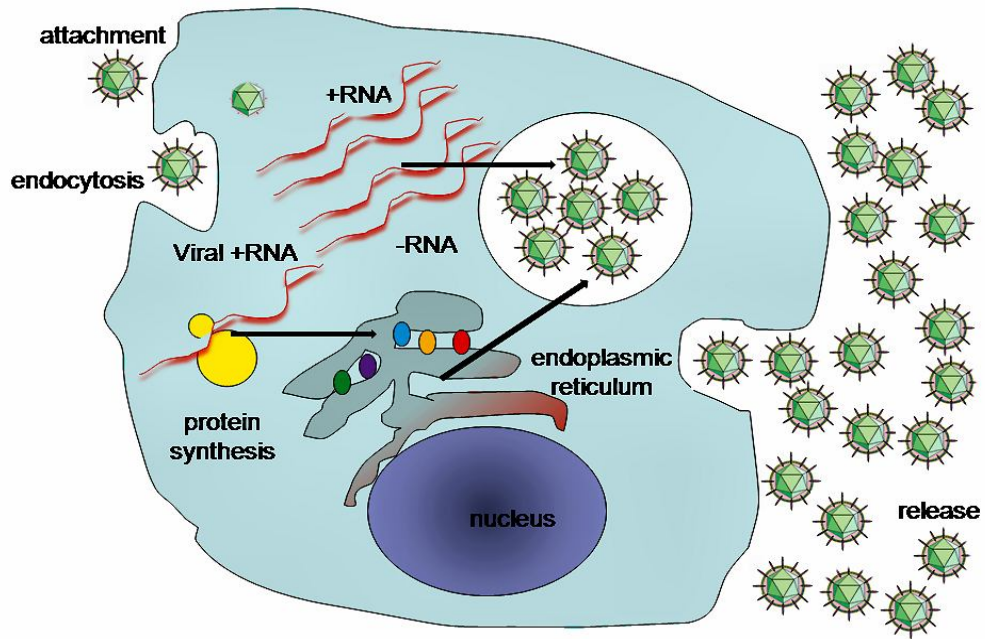


Fig 5 : Diagramme simplifié du cycle de réplication du virus de l'hépatite C [15]

III-1-3 Variabilité génétique et son implication clinique

Le VHC est caractérisé par une réplication virale rapide et une forte variabilité génétique [16].

Le niveau élevé de réplication, et l'absence de correction des erreurs de transcription aboutissent à l'émergence de nombreux variants viraux.

Ainsi, il existe 6 génotypes majeurs et une centaine de sous-types (figure 6).

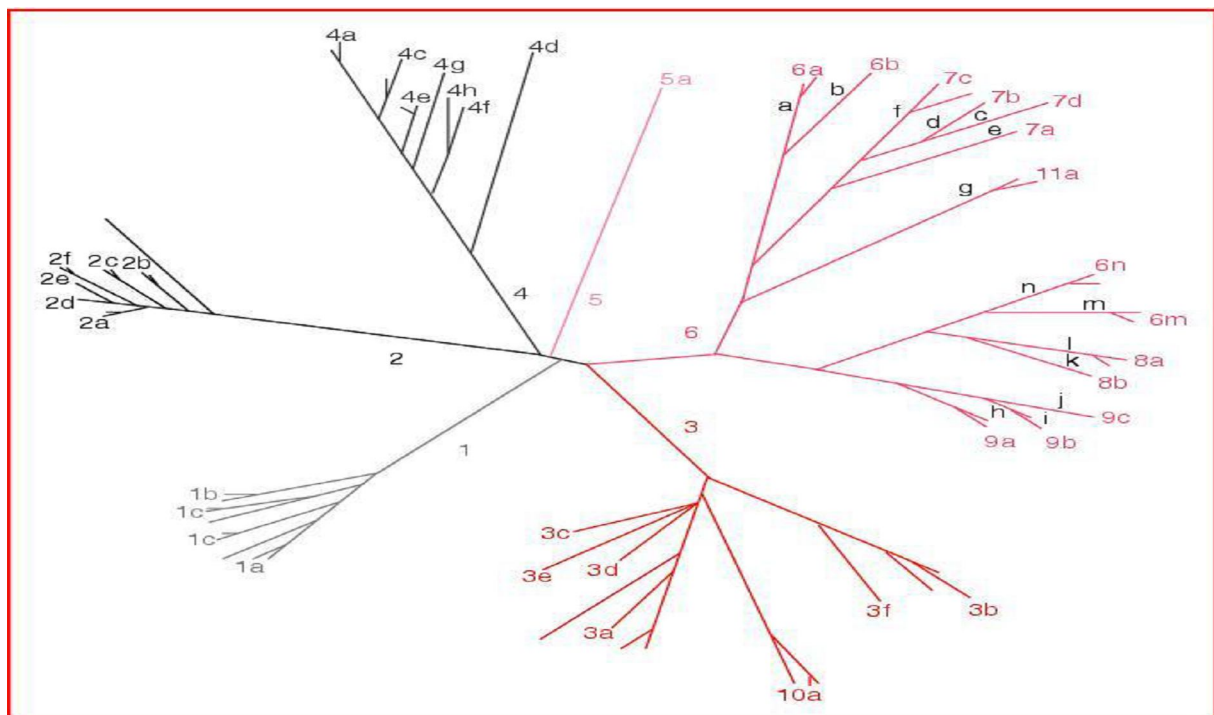


Fig 6 : Arbre phylogénique représentant les différents génotypes et sous-types du VHC (d'après Simmonds) [17].

De plus, chaque malade infecté peut héberger plusieurs clones viraux apparus au cours de la réplication virale initiale ou secondairement acquis, appelés quasiespèces.

De façon évidente, la variabilité génétique, en particulier au niveau des protéines d'enveloppe, complique singulièrement la réalisation d'un vaccin contre l'hépatite C et la prévention des réinfections au cours de la transplantation hépatique par les immunoglobulines [16]

III.2 Réservoir :

Strictement **Humain** [18] ; avec des différences entre les différents génotypes :

- 1a et 1b : chez les sujets contaminés par transfusion
- 3a : surtout chez les toxicomanes
- 2a, 4, 5 et 6 : plus rares

Egalement les **objets invasifs contaminés** par le sang (rasoirs, ciseaux), les seringues chez les usagers drogue et matériaux de préparation (cuillère, filtre) sont un réservoir du virus responsable d'une transmission indirecte

III-3 Transmission :

Le virus de l'hépatite C est transmis par le sang. Les modes de transmission les plus fréquents sont les suivants: [1]

- Consommation de drogue injectable en partageant le matériel d'injection.
- Réutilisation ou mauvaise stérilisation du matériel médical, en particulier des seringues et des aiguilles, dans certains centres de soins;
- Dans certains pays, le virus de l'hépatite C se transmet via la transfusion de sang et de produits sanguins n'ayant pas fait l'objet d'un dépistage ;
- Le virus de l'hépatite C peut aussi être transmis lors de rapports sexuels ou par une mère infectée à son nourrisson, ces modes de transmission étant toutefois moins courants.

L'hépatite C n'est pas propagée par le lait maternel, les aliments ou l'eau ou encore par un simple contact tel qu'une étreinte, un baiser ou le partage de nourriture ou d'une boisson avec une personne infectée.

Au Maroc, outre la transfusion de produits sanguins et de ses dérivés relativement maîtrisés depuis le dépistage systématique des donneurs du sang en 1994, il ne faut pas négliger les autres facteurs de risque tels que les soins dentaires chez les dentistes ne disposant pas d'autoclave ou chez les arracheurs de dents, les soins avec du matériel non jetable, la circoncision, le tatouage, le piercing et les accouchements à domicile.

III-4 Réceptivité :

III-4-1 Susceptibilité génétique :

Des facteurs génétiques liés à l'hôte infecté pourraient influencer la nature des réponses immunes et l'issue de leur interaction avec la réplication virale. Cet aspect a été peu étudié, en dehors du rôle du système HLA. Les résultats concernant l'influence des allèles de classe I et II sur la susceptibilité à l'infection sont pour l'instant contradictoires [19].

Par ailleurs, des études consacrées aux allèles de classe II ont suggéré que la guérison spontanée de l'infection était associée aux allèles DQB1 0301, DRB1 04, DQA1 03, et DRB1 1101, les trois derniers étant en fort déséquilibre de liaison avec DQB1 0301. L'allèle DQB1 0301 pourrait jouer un rôle en favorisant la clairance virale par des mécanismes inconnus [20].

Une étude récente montre le rôle du gène suppresseur de tumeur (P53) et du gène APO-1 (apoptotic antigen-1 gene) dans la susceptibilité au génotype 4a du VHC [21].

III.4.2 Infection immunisante ou non ?

Un travail publié dans la revue Hepatology a apporté des éléments plutôt rassurants en ce qui concerne la disparition totale du VHC de l'organisme après la guérison soit spontanée soit post-thérapeutique de l'hépatite virale C. Néanmoins tout sujet guéri **n'est aucunement à l'abri** d'une réinfection par une seconde souche virale [22]

III.5 FACTEURS FAVORISANTS :

Les différents facteurs favorisant l'infection par le virus de l'hépatite C ainsi que l'évolution naturelle de la maladie peuvent être soit endogènes soit exogènes : Tableau I.

Tableau I

<u>Facteurs endogènes</u>	<u>Facteurs exogènes</u>
Sexe masculin, race noire [23].	Boissons alcoolisées [23].
Age avancé au moment de l'infection [24].	Infection au virus de l'hépatite B ou au VIH [25].
Susceptibilité génétique : HLA, P53 [21].	Immunodépression liée à une autre cause [25].
	Facteurs liés au virus : charge virale et génotype [26].

III-6 Aspects épidémiologiques :

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

III-6-1 Répartition géographique :

Selon des estimations récentes, plus de 185 millions de personnes dans le monde ont été infectées par le VHC [27].

La prévalence de l'hépatite C varie considérablement à travers le monde (tableau II) [27]

La prévalence estimée de l'infection par le VHC est la plus élevée en Europe centrale, en Asie de l'Est et dans les régions d'Afrique du Nord et Moyen-Orient. Compte tenu des plus grandes populations de l'Asie, les régions d'Asie du Sud et d'Asie de l'Est ont de loin le plus grand nombre de personnes vivant avec l'infection par le VHC [27].

Tableau II : La séroprévalence globale du VHC par région [27]

Région	Prévalence	Population estimée
Asie-Pacifique	1.4%	>2.4 million
l'Asie centrale	3.8%	>2.9 million
Asie de l'Est	3.7%	>50 million
Asie du Sud	3.4%	>50 million
Asie du Sud-Est	2.0%	>11 million
Caraïbes	2.1%	>0.7 million
Europe Centrale	2.4%	>2.9 million
Europe Orientale	2.9%	>6.2 million
Europe de l'Ouest	2.4%	>10 million
Centrale Amérique latine	1.6%	>3.4 million
Sud de l'Amérique latine	1.6%	>0.9 million
Amérique Latine tropicale	1.2%	>2.3 million
Afrique du Nord / Moyen-Orient	3.6%	>15 million
Amérique Du Nord	1.3%	>4.4 million
Afrique Sub-saharienne	2.3%	>1.9 million
Afrique de l'Ouest subsaharienne	2.8%	>8.4 million

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, [1] :

- Plus de 350 000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C ;
- 3 à 4 millions de personnes sont infectées chaque année.

III-6-2 Situation au Maroc :

Au Maroc, la prévalence exacte de l'infection par le VHC n'est pas bien connue faute d'étude épidémiologiques récentes. Le dépistage systématique des anticorps anti-VHC sur tous les dons de sang est devenu obligatoire au Maroc à partir de 1995 (décret n° 2-9420 du 16 novembre 1995/santé publique).

III-6-2-1 Population générale :

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% [28].

Ce classement est basé sur les résultats d'une étude pionnière, publiée en 1996 par Benjelloun et ses collaborateurs, estimant à 1.1% la prévalence des anti-VHC chez les donneurs de sang marocains [29].

Ces mêmes auteurs ont également rapporté que dans une population générale représentée par les femmes parturientes et la population militaire, la séroprévalence du VHC était de 1% et 0.5% respectivement (Tableau III) [30].

Tableau III : Prévalence des Anticorps anti –VHC chez la population générale marocaine [30]

Groupes	Nombre	Age moyen (années)	Acps Anti-VHC +
Donneurs de sang	1000	29,8 (18-50)	1.1%
Femmes parturientes	676	28 (20-45)	1.0%
Population militaire	2007	32(18-64)	0.5%

Dans une étude plus récente [31], où la population générale est représentée par des personnes assurées par les différentes Caisses nationales d'assurance, la prévalence du VHC varie de 0.9 à 1.2%. Ce taux reste proche de celui rapporté par Benjelloun et al chez les donneurs de sang marocains et qui est de 1.1% [29].

Enfin, un travail récent a été effectué à l'Hôpital Universitaire de Rabat sur une population hospitalisée bien définie recrutée pendant une période d'étude s'étalant de 1990 à 2004. Les 12000 individus recrutés ont été répartis sur trois groupes. La séroprévalence du VHC parmi les patients hospitalisés était de 31.8%. Le taux le plus haut (43.8 %) a été détecté dans le groupe des maladies chroniques du foie, le plus bas (15.8 %) a été trouvé dans le groupe des patients

avec des symptômes autres qu'hépatiques, tandis que les patients hémodialysés avaient une prévalence intermédiaire de 38 % [32].

III-6-2-2 population à risque :

La prévalence de l'infection à VHC est très variable chez les patients **hémodialysés** d'un centre à l'autre ou d'un pays à l'autre et est beaucoup plus importante que dans la population générale.

Elle est influencée par de nombreux facteurs tels que les modalités de dialyse (hospitalière, à domicile ou péritonéale), l'ancienneté de la dialyse, la prévalence de l'infection à VHC dans l'unité d'hémodialyse (transmission inter patient). Enfin, si le patient a bénéficié de transfusions sanguines ou d'une transplantation rénale avant 1992, il est également à risque accru d'infection à VHC.

La prévalence retrouvée dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc dans l'étude de Sekkat et al [33] est dramatiquement élevée (68.3%) par rapport à celles rapportées dans les pays de l'Europe occidentale et aux États-Unis où la prévalence la plus élevée n'excède pas les 33 %.

Chez les **professionnels de santé**, la prévalence moyenne des Ac anti-VHC est similaire à celle observée au sein de la population générale représentée par les donneurs de sang. Cependant des taux d'infection de l'ordre de 3% et 4.2% ont été respectivement retrouvés dans les services hospitaliers des urgences et d'hémodialyse [30].

Chez les **hémophiles**, une prévalence de 42.4% a été retrouvée soulignant ainsi l'importance de la transmission par voie sanguine mais également nosocomiale du VHC [29].

Chez les **nouveau-nés de mères infectées**, le risque de transmission serait en rapport avec l'exposition maternelle aux facteurs de risque habituels (IST, toxicomanie par voie veineuse) [29].

Chez les patients consultant pour **IST (Infections sexuellement transmissibles)**, la prévalence du VHC était de 3%, trois fois plus que chez les donneurs de sang [idem précédente]. La prévalence des Anticorps anti-VHC chez 116 séropositifs pour le VIH était de 19.8%. Parmi 67 patients ayant contracté le VIH par voie sexuelle, 17.9% présentaient également des Ac anti-VHC. Cette prévalence élevée chez ce dernier groupe de patients renforcerait le rôle du VIH comme cofacteur dans la transmission sexuelle du VHC.

III-6-2-3 Complications en cirrhose et Carcinome hépatocellulaire :

Des études récentes visant à caractériser ces complications au Maroc montrent que le CHC au Maroc est fréquent, se développe dans la majorité des cas sur un foie de cirrhose. Celle-ci est essentiellement post-virale C (Tableau IV) [34] [35].

Tableau IV : Profil étiologique du CHC au Maroc [34] [35]

Lieu d'étude	Période	Total des cas (CHC)	Cirrhose(%)	VHC (%)	VHC-VHE (%)
CHU Rabat Médecine C [34]	Janvier 2001- Décembre 2007	270	100%	74.4%	-
CHU Rabat- Médecine B [35]	Janvier 2003- Décembre 2007	40	77.5%	40%	-

CHC : carcinome hépatocellulaire.

Une étude multicentrique récente a été conduite en Afrique du Nord (Maroc, Algérie et Tunisie) avec pour but étudier les facteurs de risque associés au CHC dans la région. Les résultats étaient proches de ceux retrouvés dans les études marocaines. Le CHC était associé au VHC dans 60% des cas avec une prédominance du génotype 1b. La cirrhose était fortement associée au VHC (90%) [36]



***IV. Histoire naturelle et
physiopathologie***



L'histoire naturelle de l'infection virale C est marquée par une atteinte hépatique principalement immunomédiée responsable d'une hépatite aiguë qui devient chronique dans plus de 90% des cas [37], celle-ci peut, dans un tiers des cas, aboutir à une fibrose extensive ou une cirrhose qui favorise la survenue du carcinome hépatocellulaire principalement du fait de mécanismes associés à l'inflammation chronique, à la régénération hépatique et rarement par hépatocarcinogénèse virale directe (Figure 7).

Parallèlement à l'hépatotropisme, il existe un lymphotropisme du VHC, expliquant la présence d'une cryoglobulinémie mixte (contingent polyclonal d'immunoglobulines G (IgG) et monoclonal IgM kappa) majoritairement de type II chez environ la moitié des patients infectés.

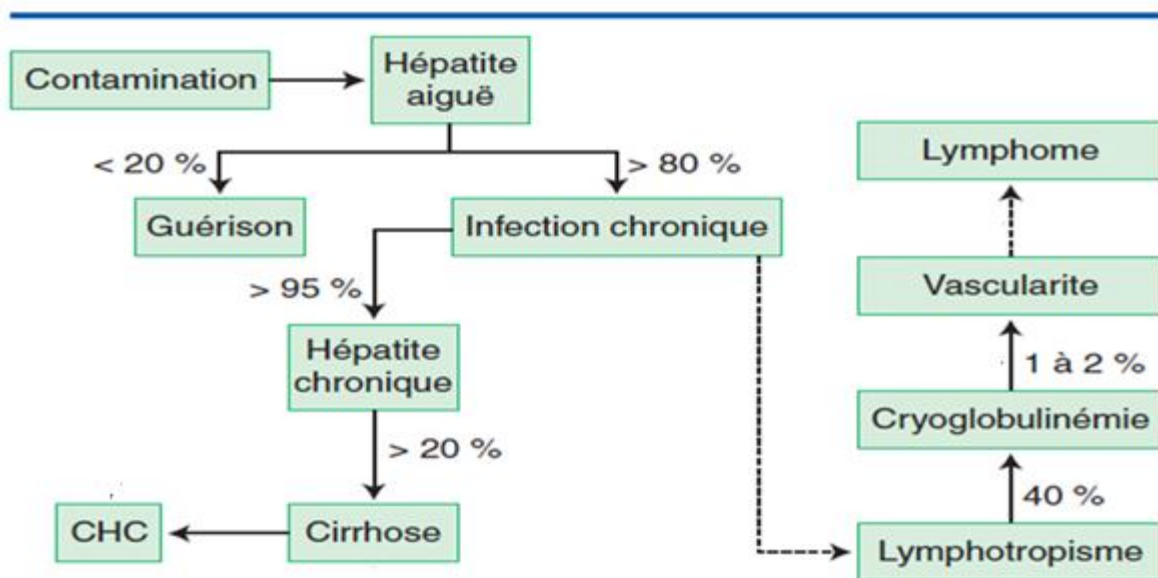


Fig 7 : Histoire naturelle de l'infection virale C .CHC : Carcinome hépatocellulaire [38]

Il existe une vascularite cryoglobulinémique symptomatique : les dépôts dans les artères de moyen calibre des complexes antigène/anticorps anti-VHC et du facteur rhumatoïde peuvent entraîner des atteintes cutanées (purpura vasculaire), rhumatologiques (polyarthrite), néphrologiques (glomérulonéphrite membranoproliférative), neurologiques (polyneuropathie périphérique).

Enfin, un surrisque de lymphome, et notamment de lymphome splénique villeux, est lié à une sélection clonale, lien de causalité d'autant plus convaincant que l'éradication de l'infection virale permet la rémission du lymphome [39]

Parallèlement à ces manifestations hépatiques et extrahépatiques qui font l'essentiel de la morbidité ou de la mortalité liées au VHC, d'autres manifestations extrahépatiques sont clairement associées à l'infection virale C: le risque de diabète, d'atteintes cardiovasculaires ou cérébrovasculaires est multiplié par 1,5 à 2,5 et un risque accru de cancers (hépatocarcinome bien sûr, mais aussi cancers extrahépatiques dont le cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans) [8].



V Diagnostic positif



V-1 CLINIQUE :

Le VHC est responsable de plusieurs formes cliniques :

V-1-1 Forme aiguë de l'hépatite virale C :

Habituellement asymptomatique, la période d'incubation (très variable entre 4 et 12 semaines) et la sévérité sont liés à l'importance de l'inoculum.

Lorsque les symptômes apparaissent, (20 à 30% des cas) ils peuvent inclure : Fièvre, asthénie, urine foncée, selles couleur d'argile, douleurs abdominales, anorexie, nausée, vomissements, arthralgies et Ictère. Ces symptômes bénins sont peu susceptibles de susciter une consultation [40].

V-1-2 Forme chronique :

La persistance de l'infection pendant une période plus de 6 mois après le début de l'infection traduit le passage à la chronicité. Ce risque de passage à la chronicité est plus élevé chez les sujets masculins, âgés ou présentant un déficit immunitaire. L'hépatite chronique C est généralement asymptomatique malgré l'activité de la maladie et la progression de la fibrose hépatique.

On peut distinguer trois formes d'hépatite chronique C : l'hépatite chronique avec transaminases normales, l'hépatite chronique minime et l'hépatite chronique modérée ou sévère.

V-1-3 Cirrhose et carcinome hépatocellulaire :

La cirrhose induite par l'hépatite chronique C peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. Les signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire apparaissent tardivement. Ainsi la cirrhose, habituellement asymptomatique, est le plus souvent découverte lors de la biopsie

hépatique. Dans d'autres cas, la cirrhose est diagnostiquée à l'occasion d'une complication (hémorragie par rupture de varices œsophagiennes, ascite, ictère, encéphalopathie hépatique).

Chez les patients ayant une cirrhose liée à une hépatite chronique C, la mortalité due à l'hypertension portale, l'insuffisance hépatocellulaire ou le carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 2 à 5 % par an [41].

Le carcinome hépatocellulaire est le cancer primitif du foie le plus fréquent. Son incidence augmente progressivement avec l'âge dans toutes les populations, pour atteindre un pic à 70 ans, avec une forte prépondérance masculine [42].

V-1-4 Manifestations extra hépatiques :

De nombreuses manifestations extra-hépatiques ont été décrites en association avec l'infection par le VHC. Certaines sont bien démontrées alors que d'autres pourraient être fortuites [43].

La maladie la plus clairement liée au VHC est la cryoglobulinémie mixte [44].

Bien qu'une cryoglobulinémie détectable soit fréquente chez les patients atteints d'hépatite chronique C (30 à 50 % des cas), celle-ci est habituellement asymptomatique. Le syndrome clinique de cryoglobulinémie avec arthralgies, syndrome de Raynaud et purpura (jambes) est rare (1 à 5 % des cas).

Par ailleurs d'autres manifestations extrahépatiques sont décrites : La glomérulonéphrite, la neuropathie périphérique, la porphyrie cutanée, la thyroïdite auto-immune, le syndrome sec, le lichen plan et le diabète type 2 [45].

Le VHC pourrait également jouer un rôle dans certains lymphomes non hodgkiniens de phénotype B le plus souvent de bas grade, fréquemment de localisation extraganglionnaire, en particulier hépato-splénique [46].

Des symptômes neuro-psychiatriques notamment une asthénie, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et dépression peuvent également être présents [47].

V-2 Paraclinique :

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.

V-2-1 Biologie :

Certains paramètres biologiques sont indispensables à la prise en charge des patients infectés par le VHC, notamment les tests virologiques, car ils permettent de poser à la fois le diagnostic et l'indication thérapeutique, ainsi que le suivi du traitement.

V-2-1-1 Diagnostic virologique :

Repose, comme celui de toute infection virale, sur 2 catégories de tests:

Les tests indirects: reposent sur la détection des anticorps dirigés spécifiquement contre le virus (= tests sérologiques)

Les tests directs : consistent en la mise en évidence des constituants de la particule virale (= tests de biologie moléculaire permettant l'étude de l'ARN VHC)

V-2-1-1-a Tests indirects :

-Test ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

La détection des anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma repose sur l'utilisation de tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) de troisième génération ayant une « fenêtre sérologique » entre la contamination et l'apparition des anticorps de 70 jours en moyenne [48]

Ces tests permettent la détection d'anticorps dirigés contre un mélange de peptides synthétiques ou de protéines recombinantes correspondant aux protéines du VHC : capside, NS3, NS4 et NS5. La spécificité et la sensibilité de ces tests sont comprises entre 97 et 100 %.

Cependant, ils peuvent être pris en défaut dans certains cas. En effet, des faux négatifs peuvent être obtenus lorsque le test est réalisé pendant la phase aiguë précédant la séroconversion ou encore chez les patients présentant une immunodépression sévère [48].

En cas de résultats positifs ou douteux, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande le contrôle de la sérologie par un nouveau test immuno-enzymatique (EIA) avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement.

Les tests de confirmation basés sur le principe de l'immunoblot ne sont plus utiles aujourd'hui car la plupart des laboratoires disposent des techniques de biologie moléculaire.

- Tests rapides d'orientation diagnostique : TROD

Les examens que nous avons vu précédemment se font classiquement sur sérum ou plasma à partir d'un prélèvement veineux, mais aujourd'hui il existe une méthode alternative au prélèvement sanguin, prometteuse pour le diagnostic de l'infection par le VHC : les TROD qui ont plusieurs avantages par rapport aux tests classiques (Tableau V).

En effet, ce sont des tests immunochromatographiques utilisant comme matrice biologique la salive, le liquide cravicaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres) ou le sang total capillaire prélevé au bout du

doigt. Ils permettent la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques sur carte ou bandelettes.

Du fait de leur facilité d'utilisation et de l'absence de besoin d'équipement spécifique, ils peuvent être utilisés directement dans les cabinets médicaux, les structures de prévention, les structures associatives ou encore les CIDAG (Centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit), permettant ainsi une biologie délocalisée auprès du patient, ou « point-of-care testing» [49].

A terme, ces test peuvent être utilisés pour dépister massivement la population dans les pays industrialisés ou encore utilisés comme alternative au diagnostic dans les pays en voie de développement ne disposant pas d'appareillages de biologie moléculaire performants.

Tableau V : Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti-VHC [50]

	Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)	Test ELISA 3ème génération
Avantages	<ul style="list-style-type: none">- Spécificité et sensibilité satisfaisantes- Facilité d'emploi- Réalisable en tout lieu, tout endroit- Stockage à température ambiante- Résultat rapide (moins de 30 minutes)	<ul style="list-style-type: none">- Grande sensibilité- Excellente spécificité- Automatisables à haut débit- Réalisables à 37 °C- Prix avantageux- Traçabilité et enregistrement informatique des résultats
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none">- Manque de traçabilité, résultats pouvant ne pas être enregistrés- Lecture subjective (dépendante de l'opérateur)- Problème d'élimination des déchets infectieux si utilisés en dehors des circuits de soins habituels- Prix élevé	<ul style="list-style-type: none">- Nécessité de chaînes de froid, d'électricité et de matériel (centrifugeuse, automate, spectrophotomètre)

V-2-1-1-b Tests directs :

-Détection et quantification de l'ARN viral :

Les techniques classiques de détection et quantification de l'ARN viral comme les méthodes d'amplification de la cible par PCR ou les méthodes d'amplification du signal par ADN branché sont actuellement remplacées par les techniques de PCR « en temps réel ».

Ces techniques sont en effet plus sensibles que celles de PCR classique avec un seuil inférieur de détection de l'ordre de 10 à 15 unités internationales (UI)/mL. De plus, elles offrent un intervalle de quantification linéaire étendu permettant de couvrir l'essentiel des charges virales observées en clinique et peuvent être entièrement automatisées réduisant ainsi considérablement le temps d'analyse.

Aujourd'hui, plusieurs trousse de PCR « en temps réel » sont commercialisées : Cobas Ampliprep-Cobas Taqman HCV (CAP-CTM, Roche Diagnostics et Abbott Real-time HCV Assay, Abbott diagnostic). Les performances de ces trousse sont satisfaisantes [51] [52].

V-2-1-1-c Interprétation des résultats :

-Hépatite aiguë C :

En cas de suspicion d'hépatite aiguë chez un malade, deux marqueurs d'infection par le VHC doivent être recherchés : les anticorps anti-VHC et l'ARN viral.

Selon la présence ou l'absence de chaque marqueur, on distingue quatre profils d'interprétation :

-Si aucun des deux marqueurs n'est présent, le diagnostic d'une hépatite aiguë est improbable.

-Si les anticorps anti-VHC sont présents et que l'ARN viral est absent, le diagnostic d'une hépatite aiguë est peu probable, mais il faudra tout de même refaire une recherche de l'ARN viral ultérieurement, car il peut être indétectable

de façon transitoire au cours de l'évolution d'une hépatite aiguë et réapparaître plus tard lorsque l'infection devient chronique

-La présence de l'ARN viral en l'absence d'anticorps anti-VHC signe le diagnostic d'une hépatite aiguë, la détection d'une séroconversion survenant quelques jours à quelques semaines plus tard confirmera le diagnostic.

-Enfin, si les deux marqueurs sont présents simultanément, cela permet d'affirmer la présence du virus, mais il sera difficile de différencier une hépatite aiguë d'une exacerbation aiguë d'une hépatite chronique (figure 8-A).

Hépatite chronique C :

Le diagnostic d'hépatite chronique C repose sur la recherche des deux mêmes marqueurs. Ce diagnostic est fait avec certitude lorsque les deux marqueurs sont présents chez un malade ayant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatopathie chronique (figure 8-B). Cependant, dans de rares cas, il est possible de ne pas détecter d'anticorps anti-VHC, cela peut s'observer notamment chez les malades présentant une immunodépression sévère ou les malades hémodialysés.

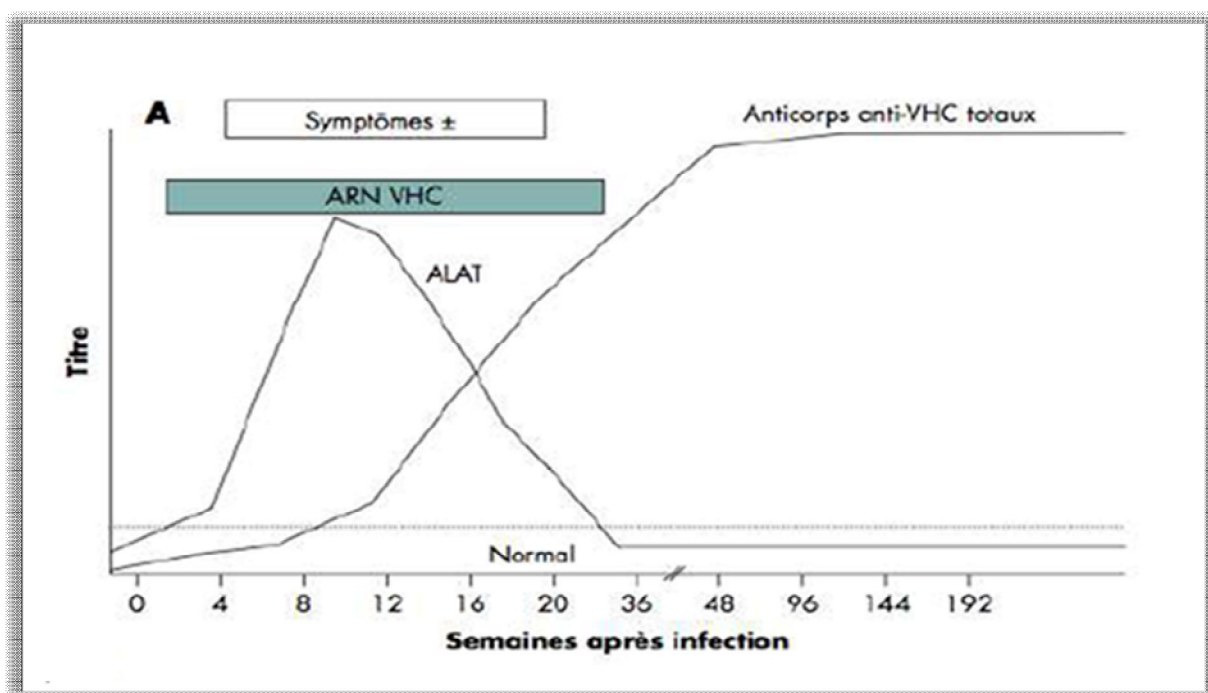


Fig 8-A : Cinétiques des marqueurs virologiques au cours d'une infection aiguë par le VHC [53]

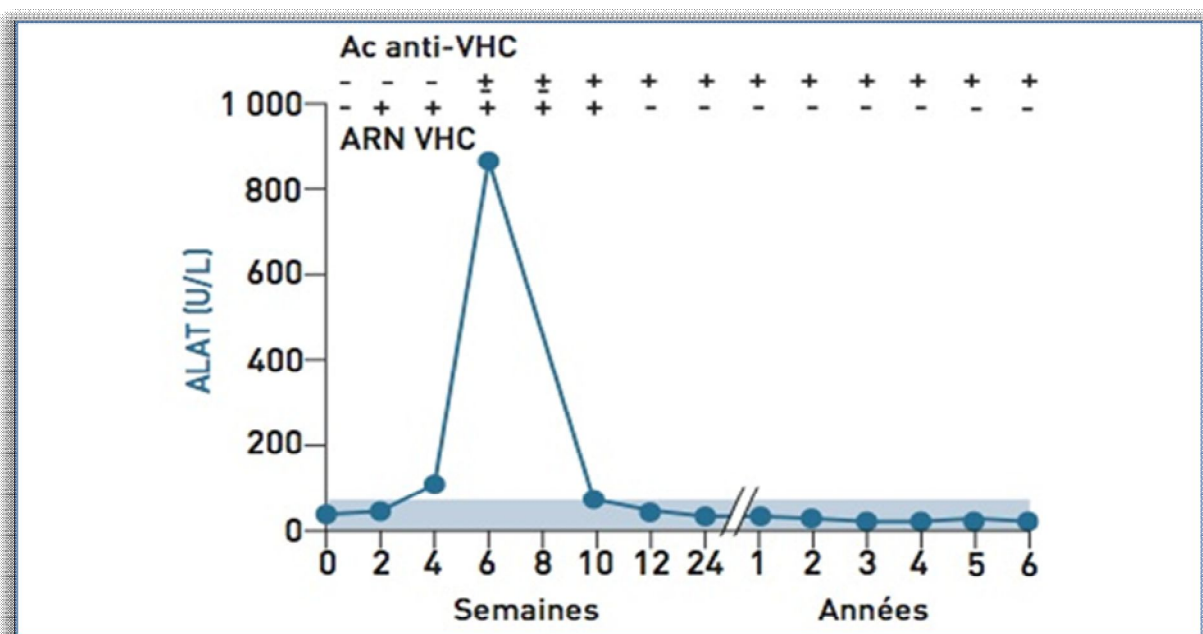


Fig 9 : Marqueurs biologiques d'une hépatite virale C aiguë qui va évoluer vers une guérison [55]

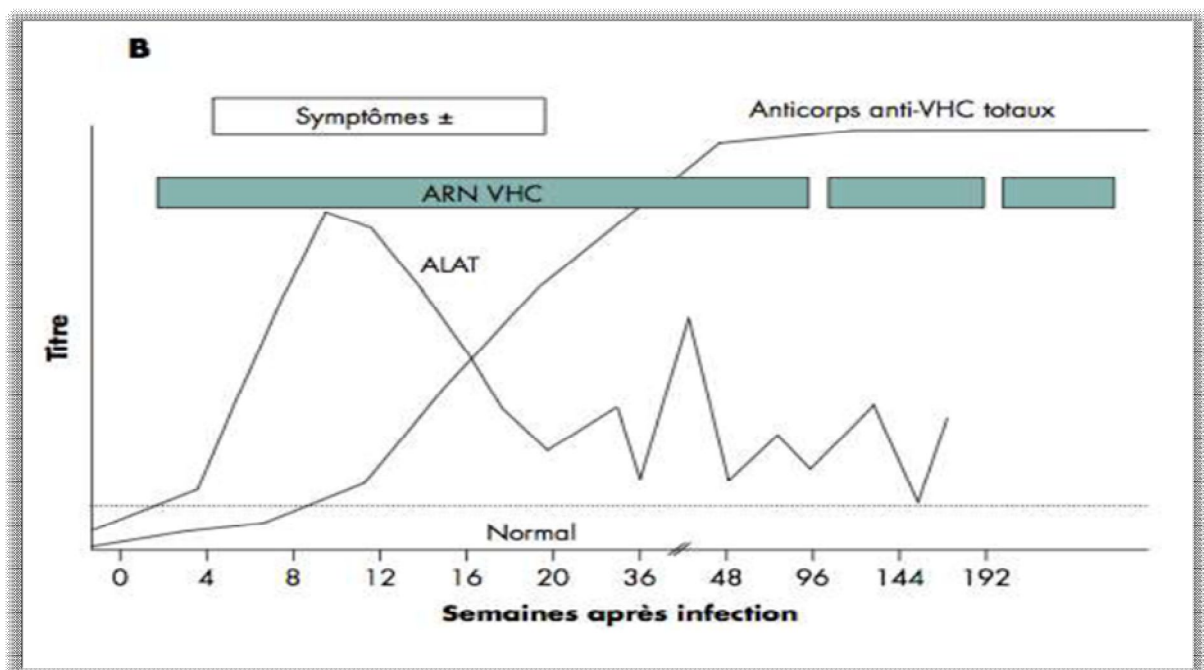


Fig 8-B : Cinétiques des marqueurs virologiques au cours d'une infection chronique par le VHC [53].

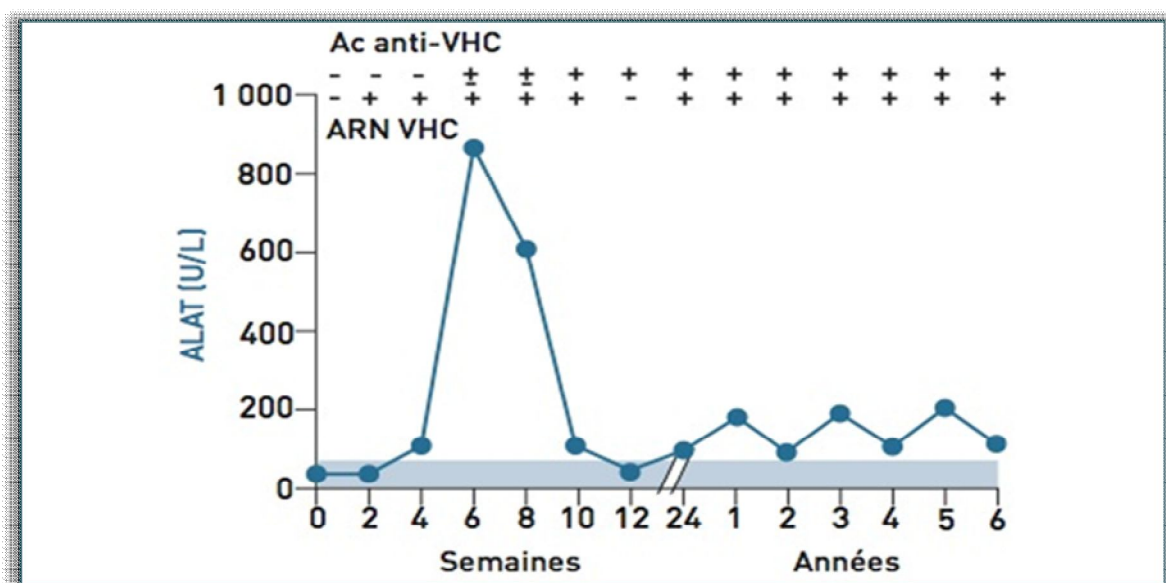


Fig 10 : Marqueurs biologiques d'une hépatite virale C aiguë qui va évoluer vers une hépatite chronique [55].

V-2-1-2 Données biochimiques :

V-2-1-2-a Au cours de l'hépatite aigüe :

Les transaminases (ALAT et ASAT) s'élèvent avant l'apparition des symptômes à partir de la 4^{ème} semaine après la contamination pour avoir un pic vers la 6^{ème} semaine. Le pic des transaminases est le plus souvent supérieur à dix fois la normale.

En cas de guérison de l'hépatite aigüe C, les transaminases se normalisent à la 10^{ème} semaine [54].

V-2-1-2-b Au cours de la phase chronique :

Il y a 3 cas de figures : [55]

L'hépatite chronique à transaminases normales : définie par la présence d'un ARN viral détectable par PCR mais des transaminases (ALAT) normales sur 3 prélèvements différents effectués durant une période de 6 mois. Cette hépatite chronique à transaminases normales existe chez 10 à 40 % des patients qui ont une infection chronique par le virus de l'hépatite C.

L'hépatite chronique minime existe chez 50 % des patients atteints d'hépatite chronique C. Ils présentent des transaminases (ALAT, ASAT) très modérément élevées, parfois fluctuantes et qui peuvent transitoirement redevenir normales. Ce type d'hépatite chronique C évolue généralement très lentement.

L'hépatite chronique modérée ou sévère apparaît chez 25 % des patients atteints d'hépatite chronique C. Les transaminases sont plus élevées que les patients atteints d'hépatite chronique minime.

V-2-1-2-c Au stade de fibrose hépatique :

-Marqueurs indirects de la fibrose :

Ces tests ne reflètent pas la fibrogenèse mais plutôt les conséquences d'une fibrose souvent significative, comme le taux de prothrombine (TP), l'albuminémie, le taux de plaquettes et les transaminases (ALAT).

Ces paramètres, anormaux à un stade avancé d'hépatopathie, sont utiles pour faire le diagnostic de fibrose extensive ou de cirrhose [56].

-Marqueurs directs de la fibrose :

Principalement représentés par l'acide hyaluronique, le propeptide N terminal du procollagène de type III (PNP III), la laminine, le collagène IV et les métalloprotéases. Ils sont directement en lien avec la synthèse ou la dégradation de la matrice extracellulaire. Les valeurs sériques de ces tests augmentent avec l'importance de la fibrose, mais certaines situations cliniques (grossesse, etc.) peuvent affecter leur taux [57] [58].

La sensibilité et la spécificité de ces marqueurs directs de fibrose restent à l'heure actuelle insuffisante pour préciser un stade de fibrose hépatique. Leur interprétation doit être prudente et prendre en compte les éventuels facteurs pouvant influencer leurs valeurs [59].

V-2-2 Histologie :

Le retentissement hépatique qu'aura occasionné le virus de l'hépatite C ne pourra être évalué qu'avec une étude du foie réalisée par une analyse du tissu hépatique par plusieurs méthodes :

- a. Méthode invasive : **Ponction Biopsie Hépatique (PBH)** :
(Figure 11)

Doit être faite en cas de suspicion d'hépatite virale chronique car elle permet de déterminer la sévérité des lésions hépatiques et de vérifier la présence ou non de pathologies associées et ainsi d'adapter au mieux le traitement.



Fig 11 : Pratique d'une Ponction biopsie hépatique (PBH) [60]

La Ponction Biopsie Hépatique (PBH) permet d'établir le bilan lésionnel par le **score METAVIR** constitué par deux paramètres : L'activité nécrotico-inflammatoire cotée de A0 à A3, et le degré de fibrose coté de F0 à F4. (Tableau VI)

Ce score permet d'évaluer la fibrose et de définir une catégorie de patients ; il sert à poser les indications thérapeutiques et à apprécier l'évolution des lésions soit en l'absence de traitement, soit sous traitement de l'hépatite C.

Tableau VI : Score de METAVIR [61]

Score de fibrose	Score d'activité
F0 : pas de fibrose	A0 : pas de signes d'activités
F1 : fibrose portale sans septa	A1 : activité minimale
F2 : quelques septa	A2 : activité modérée
F3 : nombreux septa sans cirrhose	A3 : activité sévère
F4 : cirrhose	

L'activité de la maladie est déterminée par la quantification des lésions nécrotico-inflammatoires qui peuvent toucher l'espace portal et les lobules hépatiques.

Le score de fibrose reflète l'avancement des lésions fibrosantes constituées d'amas de collagène qui modifient l'architecture hépatique (Figure 12).

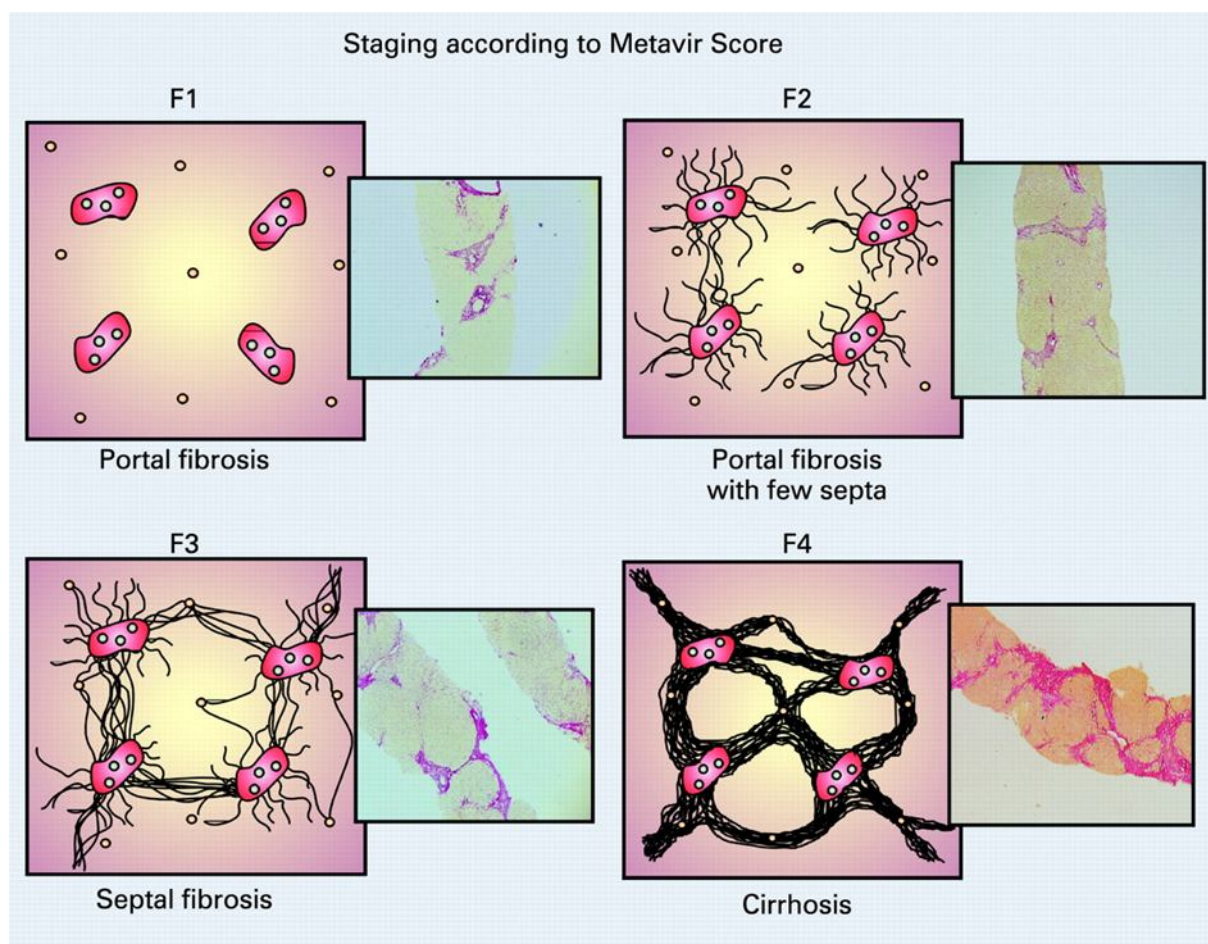


Fig 12 : anatomie des différents stades de fibrose [62]

b. Méthodes non invasives :

- Fibrotest : Depuis 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande son utilisation pour confirmer le diagnostic de cirrhose non compliquée au cours de l'hépatite chronique C non traitée chez l'adulte. Il est basé sur le dosage de 5 marqueurs sanguins : haptoglobine, bilirubine totale, gamma GT, Apolipoprotéine A1 et alpha 2 macroglobuline .

A l'aide d'une formule brevetée et reproductible, on obtient un score de fibrose qui peut être transposé en score de METAVIR (Figure 13) [63] [64]

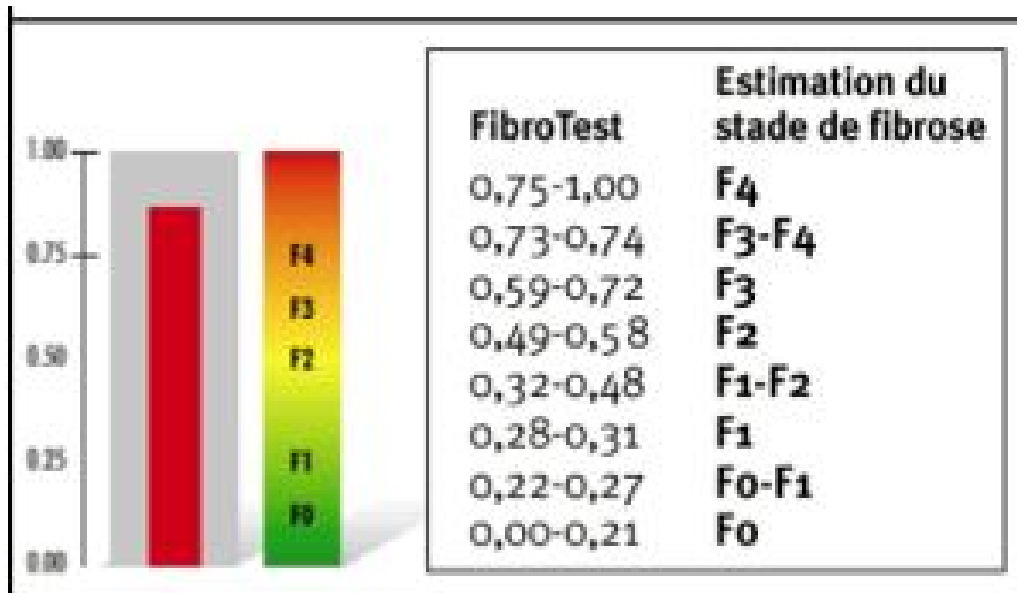


Fig 13 : rendu d'un Fibrotest avec valeur de l'index de fibrose et sa conversion en METAVIR [65]

- **Fibromètre** :

Le Fibromètre (Figure 14) a été mis au point par l'équipe du Professeur Paul Calés du CHU et de l'Université d'Angers. L'analyse est faite selon une échelle objective sur une base de données chiffrée et par des automates normalisés.

Il comporte 9 paramètres biologiques qui sont :

- Alpha-2macroglobuline
- Acide hyaluronique
- ASAT- ALAT
- Bilirubine totale
- Gamma GT
- Plaquettes
- Taux de prothrombine
- Urée

Ces paramètres sont pondérés par l'âge et le sexe du patient [66].

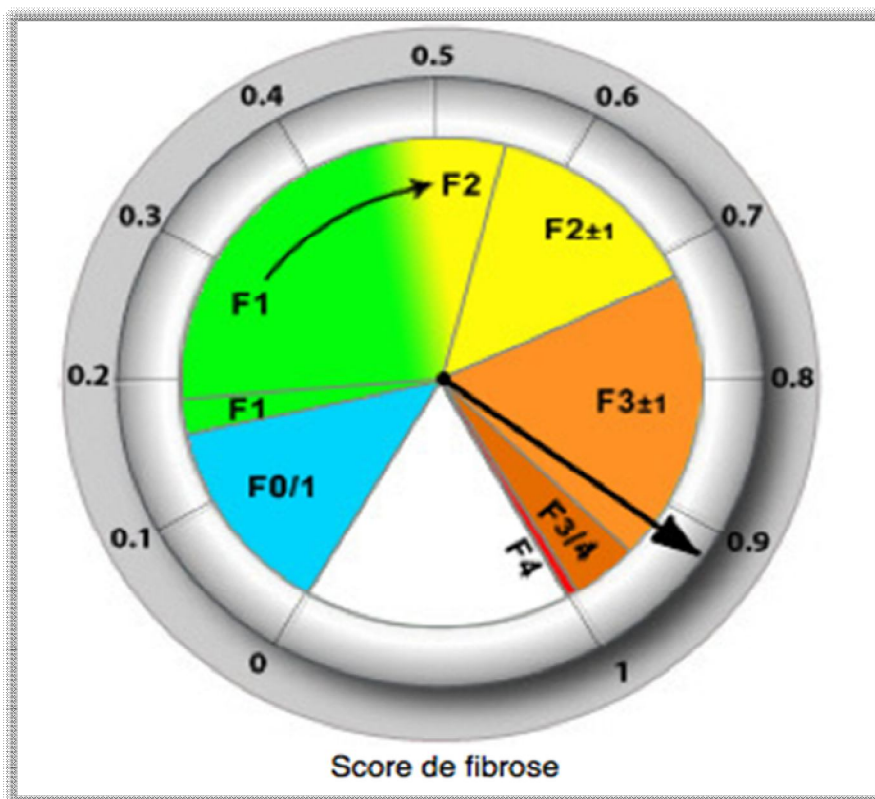


Fig 14 : Correspondance Fibromètre et Score METAVIR [67]

-Hepascore :

Réalisé à partir d'une simple prise de sang l'Hepascore comporte 4 paramètres biologiques, pondérés par l'âge et le sexe du patient :

- L'alpha-2-macroglobuline
- L'acide hyaluronique
- La bilirubine totale
- Gamma GT

Il s'agit, comme les précédents tests, d'un index estimatif de fibrose. Cet index est exprimé entre 0 et 1 proportionnel à la gravité de la fibrose avec une conversion en stade de fibrose de 0 à 4 METAVIR (De F0 à F4) [68].

- **L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan)** est une méthode permettant de quantifier de façon instantanée et non invasive le degré de fibrose du foie. Pour cela on peut engendrer une petite vibration à la surface de la peau à l'aide d'une sonde d'échographie modifiée, puis mesurer la vitesse de déplacement de cette vibration. Plus la vibration se déplace vite, plus le foie est dur et plus la fibrose est importante (Figures 15 et 16).

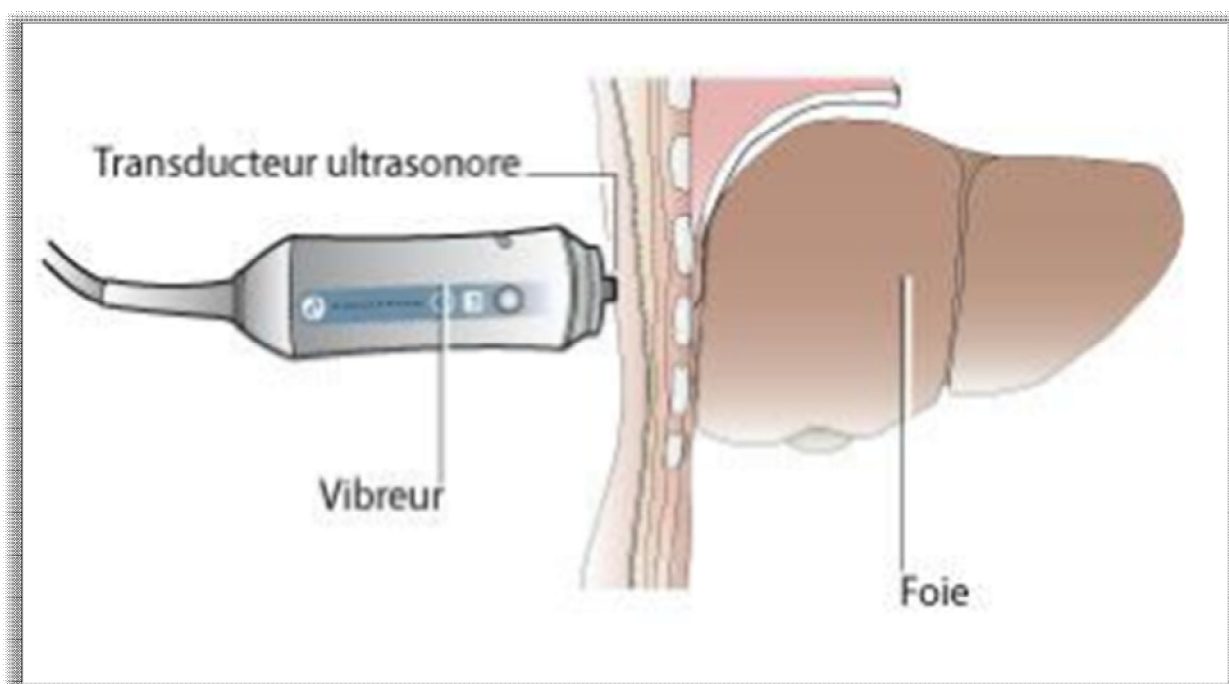


Fig 15 : Principe de la sonde du Fibroscan [69]

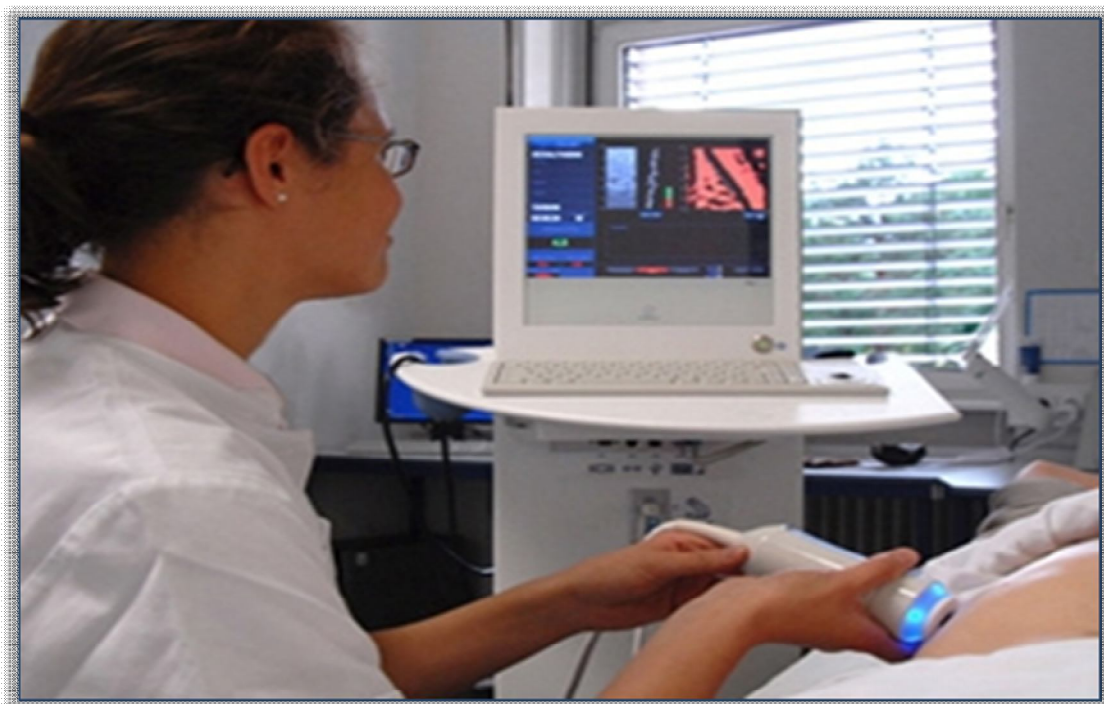


Fig 16 : Réalisation du Fibroscan [69]



VI-Approche thérapeutique

Des progrès spectaculaires ont été récemment réalisés dans le traitement de l'hépatite C. La meilleure caractérisation des protéines du VHC impliquées dans la réplication virale mais aussi la meilleure connaissance des mécanismes d'entrée et de relargage ont permis le développement d'antiviraux spécifiques du VHC [70] [71]

VI-1 Objectifs de la prise en charge :

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.

VI.2 Moyens et indications thérapeutiques :

VI.2.1 Traitement de l'hépatite virale C chronique :

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

tolérance que les thérapies existantes notamment avec la possibilité de combinaison entre les antiviraux d'action directe entre eux constituant une révolution thérapeutique dans la prise en charge de l'hépatite virale C [72]

VI.2.1.1 Interféron alpha et Ribavirine :

La bithérapie associant l'interféron (IFN) pégylé et la ribavirine était le traitement de référence depuis des années. L'interféron est une cytokine aux nombreuses propriétés antivirales, immunomodulatrices et antiprolifératives, introduite dès 1980 avec une dose de 3 à 5 injections par semaine pendant 6 mois (taux de guérison 7% pour le génotype 1). 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 [73].

Ceci se faisait au prix de nombreux effets secondaires :

- soit de l'interféron : syndrome pseudogrippal, troubles neurocognitifs, immunosensibilisation des situations préexistantes asymptomatiques (tuberculose, sarcoïdose, dysthyroïdie et diabète) et hypoplasie médullaire.
- soit de la ribavirine : éruption cutanée, anémie hémolytique [71]

VI.2.1.2 La première vague des antiprotéases : bocéprévir et télaprévir :

Ce sont 2 nouvelles molécules antivirales C mises sur le marché en 2011, efficaces contre les souches de génotype 1. Elles permettent, en association avec l'IFN pégylé et la ribavirine, de guérir 70 à 75% des patients, avec une réduction à 24 semaines de la durée de traitement pour la moitié des patients. Ceci représente un véritable tournant dans la prise en charge, en modifiant les indications, les schémas thérapeutiques, la surveillance virologique, les facteurs prédictifs de réponse au traitement et la gestion de sa tolérance [74].

La limite de ces molécules est l'apparition de nouveaux effets secondaires s'ajoutant à ceux de l'interféron et de la ribavirine notamment un rash cutané pour la télaprévir dans 5 à 10% des cas [75] et une anémie pour la bocéprévir ou la télaprévir [76]. Ainsi que leur coût élevé et le nombre de gélules par jour (6 gélules pour la télaprévir et 12 gélules pour la bocéprévir toutes les 8 heures).

VI.2.1.3 Les nouvelles molécules :

Après la 1^{ère} vague des antiprotéases NS3-4A, il y a l'avènement de la 2^{ème} vague de ces antiprotéases ainsi qu'une deuxième génération des antiviraux d'action directe : les inhibiteurs nucléo(s)idiques des polymérases, les inhibiteurs non nucléosidiques des polymérases et les antiviraux dirigés contre l'hôte (Figure 17).

VI.2.1.3.a La deuxième vague des antiprotéases :

Ces nouvelles antiprotéases ont une meilleure puissance antivirale, une activité pluri (excluant le génotype 3) ou pangénotypique, un meilleur profil de résistance, une meilleure tolérance et un mode d'administration moins

contraignant par rapport à la 1^{ère} vague des antiprotéases (bocéprevir et télaprevir) [77] [78].

Ils sont développés en association d'une part avec l'INF pégylé et la ribavirine, d'autre part, dans des combinaisons sans INF pégylé : soit avec un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B, soit avec un inhibiteur nucléot(s)idique de la polymérase NS5B, soit avec un inhibiteur du complexe NS5A avec ou sans ribavirine.

VI.2.1.3.b les inhibiteurs de la polymérase NS5B du VHC :

Représentés actuellement par 2 molécules :

- Un inhibiteur nucléotidique (le sofosburir), qui a une forte activité antivirale pangénotypique et une excellente barrière génétique de résistance [79] [80].
- Un inhibiteur nucléosidique (la méricitabine) qui a une activité intermédiaire mais pangénotypique et avec un bon profil de résistance [4].

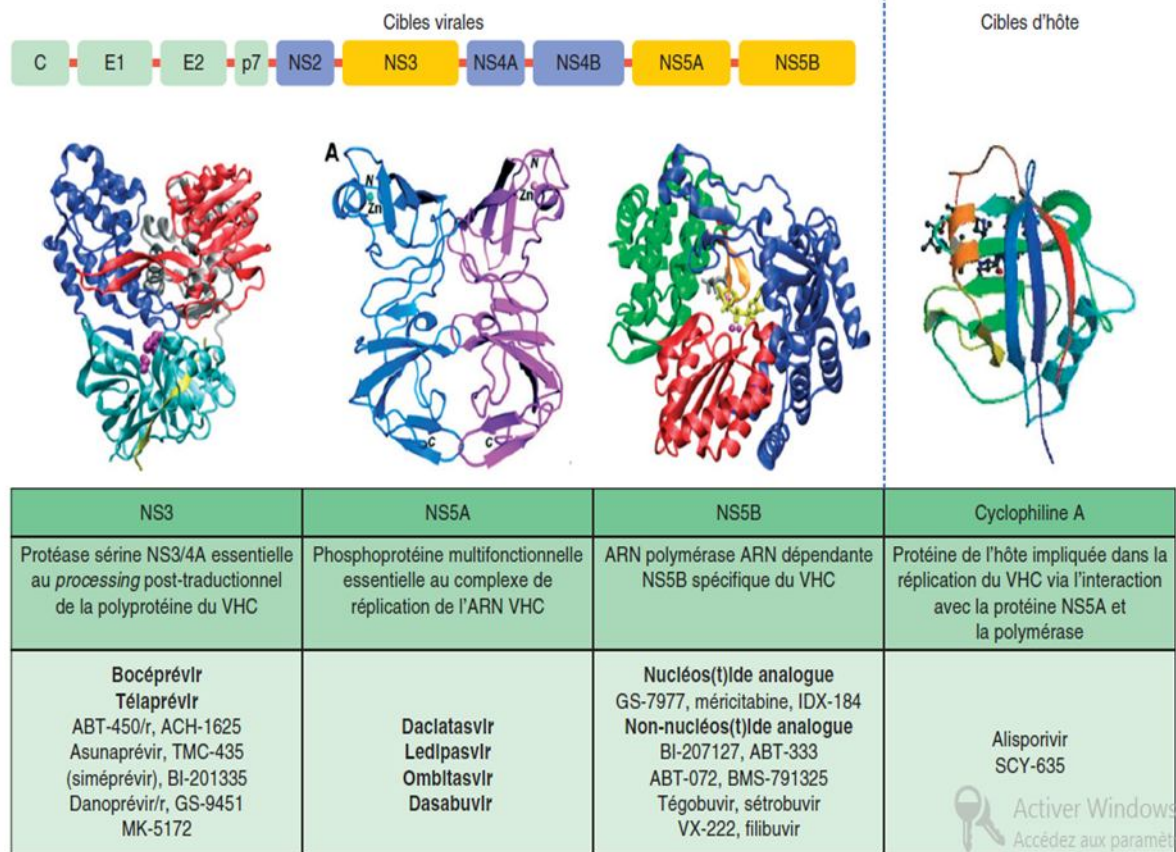


Fig 17 : Cibles virales spécifiques (protéines virales essentielles dans la réplication) des antiviraux directs en cours de développement. VHC : virus de l'hépatite C. ARN : Acide ribonucléique [8]

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

VI.2.1.3.c les inhibiteurs du complexe NS5A du VHC :

Ils ont une activité antivirale puissante soit pluri (à l'exception du génotype 3) soit pangénotypique [81] [82].

Ces molécules sont développées essentiellement dans des associations sans INF, soit avec une antiprotéase NS3-4A soit avec un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B avec ou sans ribavirine.

VI.2.1.3.d Les antiviraux dirigés contre l'hôte :

Ils agissent sur les composants cellulaires intervenant dans le cycle viral. Ils ont ainsi une activité pangénotypique et une barrière de résistance élevée.

Ils sont représentés par des inhibiteurs de la cyclophiline et un antagoniste du microARN 122 [83].

Les médicaments actuellement disponibles en France sont : [84]

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

Les détails des indications de chaque médicament sont récapitulés dans le Tableau X :

Tableau VII : Options thérapeutiques selon le génotype et la sévérité de la maladie hépatique ¹

[84]

Génotype 1	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Génotype 1a cirrhose			
Naïf	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	B
Echec PEG - ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	24	A
Génotype 1b cirrhose			
Naïf	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	B
Echec PEG - ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	A
Génotype 1a et 1b cirrhose			
Echec Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A
Echec Sofosbuvir + ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	24	C
Echec Sofosbuvir + Simeprevir	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12 ou 24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12 ou 24	C
Echec Sofosbuvir + Daclatasvir ou Ledipasvir	Avis d'expert recommandé		
Génotype 1a et 1b avec cirrhose décompensée			
Naïf & échec PEG-ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
Génotype 1a et 1b Fibrose F2F3			
Naïf & échec PEG-ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine §	12	A
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	B
Echec Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A

§ pour les patients de génotype 1b, la ribavirine n'est pas nécessaire.

Génotype 2	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Cirrhose			
Naïf & rechuteur	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Non-répondeur	Sofosbuvir + ribavirine	16	B
Echec Sofosbuvir + ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
Cirrhose décompensée			
Naïf & échec PEG-ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	C
Fibrose F2F3			
Naïf & échec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + ribavirine	12	A

Génotype 3	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Cirrhose			
Naïf	Sofosbuvir + Daclatasvir *	24	B
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
Echec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
Echec Sofosbuvir + ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
Echec Sofosbuvir + Daclatasvir ou Ledipasvir	Avis d'expert recommandé		
Cirrhose décompensée			
Naïf & échec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C
Fibrose F2F3			
Naïf & échec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + ribavirine	24	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	B
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	B

* L'adjonction de ribavirine peut être discutée au cas par cas.

Génotype 4	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Cirrhose			
Naïf	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
Echec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	C
	Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
Echec Sofosbuvir + ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
Echec Sofosbuvir + Simeprevir	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	C
Echec Sofosbuvir + Daclatasvir	Avis d'expert recommandé		
Cirrhose décompensée			
Naïf & échec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
Fibrose F2F3			
Naïf & échec PEG-Ribavirine	Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Sofosbuvir + ribavirine	24	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C

Génotype 5	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Fibrose F2F3F4			
Naïf	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	C
Echec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	C
	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	C

Génotype 6	Traitement	Durée (semaines)	
Fibrose F2F3F4			
Naïf & échec PEG-Ribavirine	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B

1 : Règles de prudence :

Les avis d'experts tiennent compte exclusivement des études cliniques (publiées sous forme d'articles ou de résumés dans des congrès avec comité de lecture). Le niveau de preuve de chaque proposition thérapeutique a été défini comme suit :

A : études de phase 3, ou études contrôlées ou études de plus de 100 patients

B : études pilotes

C : aucune donnée disponible, avis d'expert

Lorsqu'un schéma thérapeutique est indiqué avec un niveau de preuve A, aucun avis d'expert de niveau C n'a été retenu.

Le terme de cirrhose décompensée correspond aux cirrhoses Child B ou C. La classification du stade F3 étant délicate, deux catégories ont été proposées : soit F2F3, soit F4. Cependant, dans certains cas, certains malades

F3 pourront être traités selon les schémas thérapeutiques des malades F4 en fonction de critères cliniques ou paracliniques appréciés par le clinicien.

Avec toute la prudence requise, les seuils de définition de la cirrhose qui peuvent être utilisés sont : Fibrotest > 0,74, Fibromètre > 0,85, et élasticité hépatique mesurée par Fibroscan > 12,5 kPa.

VI.2.2 Traitement de cas particuliers :

VI.2.2.1 Traitement de l'hépatite virale C aiguë :

Ce traitement a pour objectif de réduire le risque de passage à la chronicité. Le moment optimal pour débiter le traitement reste débattu. Certains proposent de le commencer dès le début de l'infection avec ou sans manifestations cliniques alors que d'autres suggèrent de le différer de quelques semaines pour laisser au patient une chance de guérison spontanée. Lorsque cette seconde option est retenue, un dosage de l'ARN viral est proposé toutes les 4 semaines et le traitement sera initié si l'ARN viral persiste à la 12^{ème} semaine [85]

Le traitement repose sur l'administration d'interféron pégylé pendant 24 semaines avec des taux de réponse supérieurs à 90%. En cas d'échec un nouveau traitement incluant la ribavirine peut être proposé. L'efficacité et la tolérance des nouveaux agents anti-VHC doivent être testées dans l'hépatite aiguë C.

VI.2.2.2 Traitement de l'hépatite virale C chronique chez l'enfant :

L'hépatite virale C chronique est rare chez l'enfant [86], la transmission verticale survient dans 3 à 5% des cas. Elle semble favorisée par la charge virale élevée et le caractère hémorragique de l'accouchement.

Chez les enfants contaminés, la guérison spontanée semble fréquente .Il est conseillé de se limiter à une surveillance clinique et biochimique tous les 6 ou 12 mois.

Des rares cas de maladie hépatique sévère ont été décrits chez les enfants ayant une immunodépression ou sous traitement immunosuppresseur. Ainsi, il y a rarement une urgence thérapeutique et un simple suivi, en rassurant la famille et l'entourage, est recommandé [86].

VI.3 Modalités de surveillance pendant le traitement :

VI.3.1 Surveillance clinique :

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

VI.3.2 Surveillance biologique :

Un traitement par l'INF pégylé ou la ribavirine peut retentir sur les paramètres biologiques d'où l'intérêt d'une surveillance attentive :

- Un Hémogramme doit être fait 1 fois / semaine pendant les 4 premières semaines du traitement puis 1fois /mois pour détecter une anémie [87]. Une thrombopénie et une neutropénie peuvent apparaître sous INF dont les posologies doivent être réduites si la neutropénie est inférieure à 750 microl.

Un dosage trimestriel de la TSH est conseillé jusqu'à 1an après l'arrêt du traitement pour détecter une dysthyroïdie qui peut être tardive [88].

VI.3.3 Surveillance virologique :

L'étude de la cinétique de la charge virale est essentielle pour suivre le traitement dont l'objectif principal est l'éradication du VHC. Elle s'effectue par la quantification de l'ARN viral dans sang par les dernières versions de la PCR en temps réel.

Une indétectabilité au cours du traitement ne permet pas de conclure à une éradication virale jusqu'à 12 voire 24 semaines après l'arrêt du traitement [89]

VI.4 Mesures d'accompagnement :

Il s'agit de limiter les facteurs aggravants de la fibrose :

- Sevrage complet d'alcool ;
- Perte de poids en cas d'obésité ;
- Equilibre du diabète ;
- Réduction voire arrêt du tabac, bien qu'il n'ait pas encore été prouvé que le tabagisme est un facteur aggravant ;
- Vaccination contre l'hépatite B.



VII. Prévention



Bien entendu, l'idéal pour prévenir au maximum la transmission du virus serait l'existence d'un vaccin. Une utopie jusque-là du fait de la grande variabilité du virus empêchant sa production en laboratoire.

VII.1 Prévention primaire :

Un nouveau candidat vaccin contre l'hépatite C se montre prometteur : [90]

Le premier vaccin contre l'hépatite C mis au point par le laboratoire britannique GlaxoSmithKline présente des résultats prometteurs, selon les premiers résultats de l'étude clinique de phase 1.



Un essai de phase 2 en cours :

« Le vaccin a été très bien toléré », indiquent les chercheurs britanniques et italiens dans leur publication. C'est donc un premier succès, même si les participants à l'étude ont ressenti certains effets secondaires tels que des maux de tête ou de la fatigue. Un autre essai de phase 2 est mené actuellement aux Etats-Unis pour évaluer l'efficacité du vaccin parmi une population de personnes droguées, les résultats seront connus en 2016. C'est la première fois qu'un vaccin contre l'hépatite C atteint ce stade.

Principe : lors de l'infection initiale, une personne sur quatre est naturellement capable d'éliminer le virus, qui peut rester dans l'organisme de nombreuses années. Cela suggère que le corps peut de lui-même développer une réponse immunitaire contre cette infection.

Ce vaccin est donc conçu pour provoquer une forte réaction des lymphocytes T contre le virus de l'hépatite C alors que ces cellules du système immunitaire jouent un rôle clé chez les personnes capables de détruire spontanément cet agent viral.

Un vaccin coûteux :

Basé sur la même technologie développée par le laboratoire GlaxoSmithKline pour un vaccin Ebola, ce vaccin s'annonce donc révolutionnaire et prometteur. Seul problème : son coût s'élève à 95 000 dollars (76 000 euros environ) pour douze semaines. Une somme exorbitante pour les pays en développement, où vivent la majorité des personnes atteintes de l'hépatite C.

En attente des résultats définitifs du vaccin, la prévention de l'infection par le VHC passe par la réduction du risque d'exposition au virus dans les établissements de soins, les populations à haut risque.

La liste qui suit est un exemple non exhaustif des interventions de prévention primaire recommandées par l'OMS: [1]

- hygiène des mains: y compris le lavage des mains avant une intervention chirurgicale, le lavage des mains et l'utilisation de gants;

- manipulation et élimination sans risque des objets tranchants ou piquants et des déchets;
- nettoyage sans risque du matériel;
- dépistage des dons de sang;
- amélioration de l'accès à des produits sanguins sûrs;
- formation du personnel de santé.

VII.2 Prévention secondaire et tertiaire

Si des personnes sont infectées par le virus de l'hépatite C, l'OMS recommande de: [1]

- les informer des possibilités de soins et de traitement et de les conseiller;
- les vacciner contre les hépatites A et B pour éviter une coïnfection par ces autres virus hépatiques et protéger leur foie;
- leur assurer une prise en charge médicale rapide et adaptée, comprenant un traitement antiviral si nécessaire; et
- les surveiller régulièrement pour diagnostiquer rapidement une maladie chronique du foie.



VIII. Conclusion



L'hépatite virale C (HVC) est une maladie dont la découverte scientifique est récente, elle peut évoluer pendant 20 à 30 ans de façon silencieuse à l'origine de retard diagnostique et de prise en charge.

Du fait de sa prévalence, de l'évolution grave et retardée de l'atteinte hépatique, de la persistance de la transmission, de la disponibilité de tests de dépistage performants et de traitements efficaces, l'hépatite virale C reste un sujet de santé publique de premier ordre.

Au cours de ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de l'histoire naturelle du virus de l'hépatite C. Ceci a rendu possible le développement de nouvelles approches thérapeutiques spécifiques du virus de l'hépatite C et de mieux préciser la place des différents marqueurs virologiques, sérologiques et histologiques dans le diagnostic et le suivi du traitement, permettant d'optimiser ce dernier.

Aujourd'hui, avec un traitement bien conduit, il est possible d'obtenir une éradication virale dans environ 80 % des cas limitant l'évolution de l'infection vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

De plus, le nombre important de combinaison d'antiviraux directs spécifiques du virus de l'hépatite C en cours d'étude, laisse espérer dans un avenir proche l'utilisation de multithérapies orales permettant de s'affranchir de l'interféron et de ses effets indésirables.

Des stratégies de vaccination préventive sont également en cours d'étude, constituant une vraie lueur d'espoir pour éradiquer l'hépatite virale C d'ici 10 à 20 ans.



IX. Résumé



RESUME

Titre : Hépatite C actualités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques au Maroc et dans le monde.

Auteur : ABAINOU LAHOUSSEINE.

Mots clés : hépatite C, le virus, tests virologiques, antiviraux, vaccin.

Découvert en 1989, le virus de l'hépatite C (VHC) touche plus de 185 millions de personnes dans le monde. Virus à Transmission parentérale, il provoque une infection parfois aiguë mais souvent chronique (durant plus de 6 mois).

Au Maroc, faute d'études épidémiologiques récentes, des estimations de l'OMS le classe dans une zone de prévalence moyenne (1 à 2.49%).

Rarement symptomatique, la maladie évolue au bout de 10 à 20 ans vers une cirrhose voire un cancer du foie, d'où l'intérêt, d'une part, d'un dépistage systématique, chez les personnes à risque et, d'autre part, de l'évaluation du degré de fibrose hépatique, en cas d'hépatite chronique, notamment avec l'avènement de nouveaux moyens non invasifs.

Le traitement a connu une révolution dernièrement, le traitement classique fait appel à l'interféron et à la ribavirine, cependant, en raison de leurs effets indésirables, et de leurs modes d'administration contraignants, des nouveaux antiviraux ont été récemment mis sur le marché, permettant de guérir l'hépatite C dans plus de 90 % des cas, avec des traitements plus courts et beaucoup moins d'effets indésirables mais à des prix coûteux.

Malgré les efforts consentis, il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin contre l'hépatite C. La mise au point est difficile en raison de facteurs viraux (variabilité antigénique) mais le laboratoire britannique GlaxoSmithKline a présenté un vaccin dont les premiers résultats d'essais de phase 1 se sont révélés prometteurs.

SUMMARY:

Title: Hepatitis C: epidemiology, diagnostical and therapeutical actuality in Morrocco and over the world.

Author: ABAINOU Lahoussaine.

Keywords: hepatitis C virus, virological tests, antiviral, vaccine.

Discovered in 1989, the hepatitis C virus (HCV) affects over 185 million people worldwide. Virus with parenteral transmission, it sometimes causes acute infection but often chronic infection (lasting more than 6 months).

In Morocco, for lack of recent epidemiological studies, WHO estimates the class in an average prevalence area (1 to 2.49%).

Rarely symptomatic, the disease progression after 10 to 20 years is to cirrhosis or liver cancer, hence the interest on the one hand, a routine screening for those at risk, and on the other hand, the evaluation of the degree of liver fibrosis in chronic hepatitis, especially with the advent of new non-invasive means.

Treatment was revolutionized recently, the classic treatment involves interferon and ribavirin, however, because of their side effects, and their modes of administration, new antivirals were recently put on the market , to cure the hepatitis C in 90% of cases with shorter treatment and much fewer side effects but with expensive price.

Despite efforts, there is not currently vaccine against hepatitis C. The development is difficult due to viral factors (antigenic variability) but the British company GlaxoSmithKline has submitted a vaccine whose first Phase 1 trial results have been promising.

ملخص

العنوان: التهاب الكبد الفيروسي س، المستجدات الوبائية، التشخيصية والعلاجية في المغرب و العالم.

من طرف: ايينو الحسين.

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد س، الفيروس، الاختبارات الفيروسية، مضادات الفيروس، لقاح.

اكتشف فيروس التهاب الكبد س في عام 1989، ويصيب ما يزيد عن 185 مليون شخص في جميع أنحاء العالم. انتقال هذا الفيروس يتم عن طريق الدم، يتسبب في بعض الأحيان في العدوى الحادة ولكن غالبا في العدوى المزمنة (ستمر أكثر من 6 أشهر).

نظرا لعدم وجود دراسات وبائية حديثة في المغرب منظمة الصحة العالمية تصنفه في منطقة ذات انتشار متوسط للفيروس (من 1 إلى 2.49٪).

نادرا ما تظهر أعراض المرض الذي يتطور لمدة 10 إلى 20 عاما إلى تليف الكبد أو سرطان الكبد ومنه نستنتج أهمية الفحص الروتيني للأشخاص المعرضين للخطر وكذلك تقييم درجة التليف في الكبد لدى المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد المزمن، وخاصة مع توافر وسائل جديدة غير اجتياحية.

شهد علاج المرض ثورة في الآونة الأخيرة، نظرا لان العلاج التقليدي الذي يعتمد على الاتريفرون والريبافيرين آثار جانبية وطرق استهلاك صعبة تم إدخال أدوية جديدة مضادة للفيروسات في السوق والتي تسمح بعلاج التهاب الكبد الوبائي س في أكثر من 90٪ من الحالات وذلك في وقت أقصر مع آثار جانبية أقل بكثير ولكن باثمنة باهظة.

الجهود المبذولة ليس هناك حاليا لقاح ضد التهاب الكبد. نظرا للصعوبات التي تفرضها العوامل بالرغم من الفيروسية (تقلب الأنجين) ولكن الشركة البريطانية جلاكسو سميث كلاين قدمت وللأول مرة لقاح تبينت نتائج الأولى واعدة



X. Références



- [1] Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite C. Aide-mémoire N 164. OMS : Avril 2014.
- [2] Choo KL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244: 359-362.
- [3] Organisation mondiale de la Santé. Hépatite C : prévalence mondiale. *Epidémiol Hebd*. 1999 ; 74 : 421-28.
- [4] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterol*. 2014 May; 146(5): 1176-92.
- [5] Janot C, Botte C. Epidémiologie et prévention de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Progrès en hépato-gastro-entérologie, hépatites virales*. 1994 ; 63 : 75.
- [6] Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989; 244: 362-4.
- [7] GORDIEN E. Virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire. *Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier Masson SAS)- Hépatol*. 2003 ; 13 : 26.
- [8] S. Pol. Traitement de l'hépatite C. *EMC - Hépatologie* 2014;9(3):1-8 [Article 7-015-B-51].

- [9] Un plan pour soigner une forme unique de l'hépatite C à l'Î.-P.-É.
Disponible sur <http://ici.radio-canada.ca/regions/atlantique/2015/02/12/013-hepatite-c-ipe-nouveau-traitement-genotype1.shtml>. Février 2015
- [10] Payan C. Du virus à l'histoire naturelle de l'hépatite C. *Hépatogastro.* 2012 ; 19(8):641-648
- [11] Delepouille AS. Hépatite C. SOS Pharma.2001 (mise à jour le 5/2/2015) disponible sur : <http://pharmaciedelepouille.com/blog/hepatite-c>.
- [12] Charifa A. Etude de l'interaction entre la ribonucléase Dicer et les protéines non structurales du virus de l'hépatite C. *Microbiologie-Immunologie* : Québec ; 2005.81p
- [13] Cahour A. A new challenge for the HCV research. *Virology*. 2006; 10: 159-165.
- [14] Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007; 5: 453-463.
- [15] Hépatite C. Wikipédia. 5 mars 2015. Disponible sur : http://fr.wikipedia.org/wiki/Hépatite_c.
- [16] Asselah T, Martinot M, Boyer N, Marcellin P. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C : implications cliniques. *Mise au point. Gastroenterol Clin Biol*. 2000; 24: 175-184.

- [17] Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *Hepatology*. 1999; 31(1): 54-60.
- [18] Jon C. L'hépatite c : infection silencieuse et bombe à retardement. *L'actual des sci.* 1999 ; n°325 : 68
- [19] Chen DF, Endres W, Kliem V, Tillmann HL, Brunkhorst R, Koch KM, et al. No significant influence of HLA determinants on susceptibility to hepatitis C virus infection in Caucasian patients with end-stage renal disease. *Liver*. 1996;16:384-9
- [20] Cramp ME, Carucci P, Underhill J, Naoumov NV, Williams R, Donaldson PT. Association between HLA class II genotype and spontaneous clearance of hepatitis C viraemia. *J Hepatol*. 1998;29:207-13.
- [21] Emad F. Eskander, Ahmed A. Abd-Rabou, Mervat S. Mohamed, Shaymaa M.M. Yahya, Ashraf El Sherbini, Olfat G. The potential impact of P53 and APO-1 genetic polymorphisms on hepatitis C genotype 4a susceptibility. *Gene* 2014 ; 39875 : 6.
- [22] Fujiwara K1, Allison RD, Wang RY, Bare P, Matsuura K, Schechterly C, Murthy K, Marincola FM, Alter HJ. Absence de réservoir du VHC après guérison. *Hepatology* 2013; 57(2):483-91.
- [23] LÉDINGHEN V. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Gastroentérol clinique et biologique*. 2002 ; Vol. 29, p. 9-22.

- [24] Anthony G, Freeman, Dore, Gregory j, Law MG, Matthew G, Thorpe M et al. Estimating Progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2001, Vol. 34, p. 809-816.
- [25] Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 1997 Aug; 26(2): 485-90.
- [26] Serfaty L, Chazouillères O, Poujol-Robert A, Morand-Joubert L, Dubois C, Chrétien Y, Poupon RE, Petit JC, Poupon R. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3):776-9.
- [27] Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013 Apr; 57(4): 1333-42
- [28] Desenclos JC. L'infection par le virus de l'hépatite C dans le monde : importance en santé publique, modes de transmission et perspectives. *Virologie*. Juillet 2003 ; 7 : 3.
- [29] Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Hda N, Benslimane A. Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups. *Res Virol* 1996; 147: 247-255.

- [30] Benjelloun S, Bennani A, Sekkat S, Benslimane A. Les hépatites virales au Maroc : aspects épidémiologique et moléculaire. *Médecine et Armées* 2003 ; 31 :352-356.
- [31] Benouda A, Boujdia Z, Ahid S, Abouqal R, Adnaoui M. Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie. *Pathologie Biologie* 2009 ; 57 : 368-372.
- [32] Rouibaa F, Acharki M, Amrani L, Serraj I, Bennani M, Kanouni N et al. Prevalence of Hepatitis B and C Markers in High Risk Hospitalized Patients in Morocco. *Arab J Gastroenterol* 2008; 9 (3): 70-74.
- [33] Sekkat S, Kamal N, Benali B, Fellah H, Amazian K, Bourquia A et al. Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc. *Néphrologie & Thérapeutique* 2008; 4: 105-110.
- [34] Timraz A, Haidouri O, Ajana FZ, Bebelbarhdadi I, Essamri W, Afifi R et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma with cirrhosis in Morocco. *Arab J Gastroenterol* 2009; 10: AB53.
- [35] El Mernissi H, Benzoubeir N, Errabih I, Krami H, Ouazzani L, Ouazzani H. Epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma: A Moroccan hospital unit experience. *Arab J Gastroenterol* 2009; 10: AB53-54.

- [36] Bahri O, Ezzikouri S, Alaya-Bouafif NB, Iguer F, El Feydi AE, Mestiri H et al. First multicenter study for risk factors for hepatocellular carcinoma development in North Africa. *World J Hepatol* 2011; 3(1): 24-30.
- [37] European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis c virus infection. *J Hepatol* 2011 55:245-64.
- [38] S Pol. Traitement de l'hépatite C. Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier Masson SAS)-Hépatol. 2014 ; 9(3) : 1-8. [Article : 7-015-B-51]
- [39] Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, et al. Regression of splenic lymphoma with lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *Engl J Med*. 2002 Jul 11;347(2):89-94
- [40] Centers for Diseases Control and Prevention. Hepatitis C Information for Health Professionals. Atlanta : CDC ; January 28, 2015.
- [41] Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterol*. 1997 Feb; 112(2): 463-72.

- [42] Josep M. Llovet, Fuster J and Bruix J. The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant.* 2004 February ; Vol 10 : pages S115–S120.
- [43] Marcellin P, Benhamou JP. Autoimmune disorders associated with hepatitis C. In: Boyer JL, Ockner RK, Ed. *Progress in Liver Diseases (Volume XIII)*. WB Saunders Company. 1995 ; 247-67.
- [44] Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Duvoux C, Zafrani ES, Duval J, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology.* 1994 Apr;19(4):841-8.
- [45] Gianfranco L, Sabino R, Vincenza C, and L Sansonno. Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia. *J of Immunol Resear.* 2012 June. Vol 2012 (2012), Article ID 502156, 11 pages.
- [46] Caroline Besson, Gilles Pialoux, Xavier Mariette, François Lefrère, Christian Brechot, Olivier Hermine. Virus de l'hépatite C et lymphome non hodgkinien. *Hématol ;* 2000 ; 6(2) : 156-63.
- [47] Fletcher NF, Mc Keating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat.*2012; 19(5): 301–6.
- [48] Humar A, Morris M, Blumberg E, Freeman R, Preiksaitis J, Kiberd B, et al. Nucleic acid testing (NAT) of organ donors : is the 'best' test the right test? A consensus conference report. *American Journal of Transplantation.*2010 ; 10(4) : 889–899.

- [49] Haute Autorité de Santé. Place des TROD : tests rapides d'orientation diagnostique dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Recommandations en santé publique. Paris : HAS ; 2014.
- [50] CHEVALIEZ S. Nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques. Encycl Med Chir (Elsevier Masson SAS). Revue Francophone des Laboratoires. Supplément n° 429. 2011. 41p
- [51] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Performance of the abbot real tim PCR assay using m2000sp and m2000rt for hepatitis C virus RNA quantification. J Clin Microbiol. 2009 Jun;47(6):1726-32.
- [52] Chevaliez S1, Bouvier-Alias M, Rodriguez C, Soulier A, Poveda JD, Pawlotsky JM. The Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV test, version 2.0, real-time PCR assay accurately quantifies hepatitis C virus genotype 4 RNA. J Clin Microbiol. 2013 Apr; 51(4): 1078-82.
- [53] Chevaliez S. Tests virologiques dans les hépatites B et C. Hépatogastro & Oncol Digest. 2008 ; 15(5) : 345-53.
- [54] Santantonio T1, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. J Hepatol. 2008 Oct; 49(4): 625-33.
- [55] Menecier D, Gros plans sur l'hépatite virale C, 9/6/2010 (mise à jour 17/05/2014). Disponible sur : <http://hepatoweb.com/hepatite-C-infection.php>
- [56] Spahr L, Morard I, Restellini A, Handengue A. La fibrose hépatique : tests non invasifs. Med Hyg 2003;61:261-5.

- [57] Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterol* 1997; 113: 1609-16.
- [58] Tran A, Hastier P, Barjoan EM, Demuth N, Pradier C, Saint-Paul MC, et al. Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 626-30
- [59] Jean-Pierre Z. Gastroentérologie Clinique et Biologique. *Encycl Med Chir* (Elsevier Masson, Paris) Les stéato-hépatites non alcooliques, 2000, 3p.
- [60] Mennequier D. Ponction Biopsie Hépatique (PBH) : Information du patient expliquant une biopsie du foie. 2011 (mise à jour 24/03/2013). Disponible sur : <http://hepatoweb.com/informationbiopsiedufoie/>
- [61] Bedossa P, Poynard T. An Algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24(2): 289-93.
- [62] Asselah T, Bièche I, Sabbagh A, Bedossa P, Moreau R, Valla D et al. Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut* 2009 ; 58(6) : 846-858.
- [63] Haute Autorité de Santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. Recommandations Professionnelles. Saint-Denis : Décembre HAS ; 2008.

- [64] Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32: 477-481.
- [65] Menecier D, Informations Médicales sur le FIBROTEST® et le FIBROMAX®, 2011 (mise à jour 24/03/2013). Disponible sur <http://hepatoweb.com/fibrotest>
- [66] L.A. Adams, Max Bulsara, Enrico R, Speers D, Jacob G, Kench J et al. Hepascore: An Accurate Validated Predictor of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Infection. *Clinical Chemistry*. October 2005 ; 51(10) : 1867-1873
- [67] Menecier D, Fibromètre, 2011 (mise à jour 23/03/2013). Disponible sur <http://hepatoweb.com/fibrometres.php>
- [68] Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009; 49: 1821-7.
- [69] Menecier D, Fibroscan, 2011 (mise à jour 23/03/2013). Disponible sur <http://hepatoweb.com/fibroscan.php>
- [70] Bühler S, Bartenschlager R. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Liver International*. 2012 Feb; 32 Suppl 1:9-16
- [71] Yang PL, Gao M, Lin K, Liu Q, Villareal VA. Anti-HCV drugs in the pipeline. *Curr Opin Viral*. 2011 ; 1 : 607-16.

- [72] Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments antiviraux à action directe (AAD). Saint-Denis : HAS : 2014.
- [73] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone et al. Peginterferon alfa-2a or alfa 2b with ribavirin for treatment of hepatitis C infection N Engl J Med. 2009 Aug 6;361(6):580-93.
- [74] Fontaine H, Sogni P, Pol S. Nouveaux traitements de l'hépatite C chronique. Presse Med 2012 ; 41(2) : 138-145.
- [75] Cacoub P, Bourliere M, Lubbe J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis c and its treatment. J Hepatol .2012; 56(2): 455–63
- [76] Leroy V, Srafiy L, Bourlière M. Protease inhibitor based triple therapy in chronic hepatitis c. Liver Int 2012 ; 32 : 1477-92.
- [77] Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment- experienced patients with HCV genotype-1 infection : a phase IIb trial. Gastroenterol. 2014 Feb; 146(2): 430-41.
- [78] Asselah T, Marcellin P. Second wave INF-based therapy for HCV genotype 1 infection : Simeprevir, faldaprevir and sofosbuvir. Liver Int. 2014 Feb;34 Suppl 1:60-8

- [79] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Maribel RT, Hassanein T, Stuart C. Gordon et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368:1878-188.
- [80] Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*.2014 ; 383 : 515-23.
- [81] Everson GT, Sims KD, Maribel RT, Hézode C, Lawitz E, Bourlière M et al. Efficacy of an Interferon- and Ribavirin-Free Regimen of Daclatasvir, Asunaprevir, and BMS-791325 in Treatment-Naïve Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology* .February 2014 ; 146(2) : 420–429.
- [82] Pawlotsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *J of Hepatol*. August 2013 ; 59(2) : 375–82.
- [83] European Association for the Study of the Liver. Online recommendations on treatment of hepatitis C .London : 49th meeting of EASL. London : EASL ; April 2014.
- [84] Association Française pour l'Etude du Foie. Avis d'experts AFEF : sur le Traitement des hépatites C. Paris : AFEF ; Janvier 2015

- [85] Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, Gangl A, Ferenci P. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*. 2003 Jan; 37(1): 60-4.
- [86] Sokal E. L'hépatite chez l'enfant. In : Pawlotsky JM, Dhumeaux D, eds. *Hépatite C*. Paris : EDK, 2004 : 411-8.
- [87] Sulkowski MS¹, Shiffman ML, Afdhal NH, Reddy KR, McCone J, Lee WM et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology*. 2010 Nov; 139(5):1602-11.
- [88] Marcellin P, Pouleau M, Benhamou JP. Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol*. 1995 Mar;22(3):364-9.
- [89] Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. April 2010 ; 51(4) : 1122–1126.
- [90] Victor M. Hépatite C : un vaccin bientôt disponible ? *Europe 1*. 2014 Novembre. Disponible sur : <http://www.europe1.fr/sante/hepatite-c-un-vaccin-bientot-disponible-2281839>.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم 110

سنة : 2015

إلتهاب الكبد الفيروسي س
المستجدات الوبائية التشخيصية والعلاجية
في المغرب والعالم
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: الحسين ابينو

المزداد في: 01 دجنبر 1988 بأكادير

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : التهاب الكبد س – الفيروس – الاختبارات الفيروسية – مضادات الفيروس – لقاح .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عبد القادر لعثيريس

أستاذ في الصيدلة الغالينية