

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

ANNEE: 2010

THESE N°: 246

PERTURBATIONS DU METABOLISME LIPIDIQUE
AU COURS DE L'HEPATITE C CHRONIQUE :
ETUDE CAS - TEMOINS A PROPOS DE 30 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme Sanaa BENBRIA

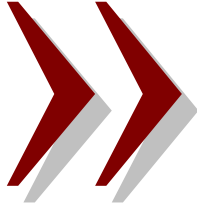
Née le 15 Mars 1985 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Hépatite C - Métabolisme lipidique - Statines.

JURY

Mr. D. GHAFIR Professeur de Médecine Interne	PRESIDENT
Mr. A. ABOUZAHIR Professeur de Médecine Interne	RAPPORTEUR
Mr. A. BENKIRANE Professeur de Gastro-entérologie	} JUGES
Mr. Kh. ENNIBI Professeur de Médecine Interne	
Mme. S. BOUHSAIN Professeur de Biochimie	



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا و شفاء

من كل داء و سقم





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

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- | | | |
|-----|--------------------------|-----------------------------|
| 5. | Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid | Cardiologie |
| 6. | Pr. EL MANOUAR Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 7. | Pr. HAMANI Ahmed* | Cardiologie |
| 8. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 9. | Pr. SBIHI Ahmed | Anesthésie –Réanimation |
| 10. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | | |
| 12. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 13. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 14. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 15. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 16. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 17. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 18. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 19. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 20. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 21. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 22. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 23. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 24. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 25. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 26. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 27. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 28. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 29. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 30. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 31. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 32. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 33. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------|------------|
| 34. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
|-----|---------------|------------|

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 35. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 36. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 37. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 38. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 39. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 40. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 41. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 42. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 43. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 44. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 45. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 46. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 47. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 48. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 49. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|------------------------------------|--------------------------|
| 50. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 52. | Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 53. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 54. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 55. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 56. | Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 57. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 58. | Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 59. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 60. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 61. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 62. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 63. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | | |
|-----|------------------------------|------------------------|
| 64. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 65. | Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 66. | Pr. AZZOUI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 67. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 68. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |

69.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
70.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
71.	Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
72.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
73.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
75.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
76.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
77.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
78.	Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
79.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
80.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
81.	Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
82.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
83.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
84.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

85.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
86.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
87.	Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
88.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
89.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
90.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
91.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
92.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
93.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
94.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
95.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
96.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
97.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
98.	Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
99.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
100.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

101.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
102.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
103.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
104.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie

105. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
106. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
107. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
108. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
109. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
110. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
111. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
112. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
113. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
114. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
115. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
116. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
117. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
118. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
119. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
120. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
121. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
122. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
123. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
124. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
125. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
126. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
127. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

128. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
129. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
130. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
131. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
132. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
133. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
134. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
135. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
136. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
137. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
138. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
139. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
140. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
141. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

142.	Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
143.	Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
144.	Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
145.	Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
146.	Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
147.	Pr. BENAZZOZ Mustapha	Gastro-Entérologie
148.	Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
149.	Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
150.	Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
151.	Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
152.	Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
153.	Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
154.	Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
155.	Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
156.	Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
157.	Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
158.	Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
159.	Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
160.	Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
161.	Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
162.	Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

163.	Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
164.	Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
165.	Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
166.	Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
167.	Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
168.	Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
169.	Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
170.	Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
171.	Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
172.	Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
173.	Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
174.	Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
175.	Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
176.	Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

177.	Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
178.	Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale

179. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
180. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
181. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
182. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
183. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
184. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
185. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
186. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
187. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
188. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
189. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
190. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
191. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
192. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
193. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
194. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
195. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
196. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique
<u>Novembre 1998</u>	
197. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
198. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
199. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
200. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
201. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
202. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
203. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
204. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
205. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie
<u>Novembre 1998</u>	
206. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
207. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
208. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique
<u>Janvier 2000</u>	
209. Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
210. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
211. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
212. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
213. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie

214. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
215. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
216. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
217. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
218. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
219. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
220. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
221. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
222. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
224. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
225. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
227. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

228. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
229. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
230. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
231. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
232. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
233. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
234. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
235. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
236. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
237. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
238. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
239. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
240. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
241. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
242. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
243. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
244. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
245. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
246. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
247. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

248. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
249. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie

250.	Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
251.	Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
252.	Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
253.	Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
254.	Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
255.	Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
256.	Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
257.	Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
258.	Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
259.	Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
260.	Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
261.	Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
262.	Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
263.	Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
264.	Pr. CHAT Latifa	Radiologie
265.	Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
266.	Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
267.	Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
268.	Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
269.	Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
270.	Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
271.	Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
272.	Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
273.	Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
274.	Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
275.	Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
276.	Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
277.	Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
278.	Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
279.	Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
280.	Pr. KABIRI El Hassane*	Chirurgie Thoracique
281.	Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
282.	Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
283.	Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
284.	Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
285.	Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
286.	Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
287.	Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
288.	Pr. NOUINI Yassine	Urologie
289.	Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 290. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 291. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 292. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |
| 293. Pr. TAZI MOUKHA Karim | Urologie |

Décembre 2002

- | | |
|---|---|
| 294. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 295. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 296. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 297. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 298. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 299. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 300. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 301. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 302. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 303. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 304. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 305. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 306. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 307. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 308. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 309. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 310. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 311. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 312. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 313. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 314. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 315. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 316. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 317. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 318. Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 319. Pr. KRIOULE Yamina | Pédiatrie |
| 320. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 321. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 322. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 323. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 324. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 325. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 326. Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 327. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |

328. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
329. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
330. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
331. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
332. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
333. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
334. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

335. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
336. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
337. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
338. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
339. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
340. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
341. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
342. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
343. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
344. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
345. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
346. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
347. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
348. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
349. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
350. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
351. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
352. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
353. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
354. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
355. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
356. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
357. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
358. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
359. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
360. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
361. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

362. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
---------------------------	------------------------------------

363. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
364. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
365. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
366. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
367. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
368. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
369. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
370. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
371. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
372. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
374. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
375. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
376. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
377. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
378. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
379. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
380. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
381. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
382. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
383. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
384. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
385. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
386. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
387. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
388. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
389. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
390. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire

433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saïda*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale

470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation

Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAÏN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAÏR Saïd*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Saïd *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
-----------------------	------------------

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

Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | | |
|-----|---------------------------------|--|
| 1. | Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. | Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. | Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. | Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. | Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. | Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. | Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. | Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. | Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. | Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |

13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

***Enseignants Militaires**



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 ...

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général des forces armées royales.

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
ALI ABROUQ :*

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

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
MOHAMED HACHIM :*

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

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

A Monsieur le Médecin Colonel Major

KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED EL JANATI :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMED ATMANI :

Professeur de réanimation-anesthésie.

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

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Lt Colonel
AZIZ EL MAHDAOUI :

Chef de groupement formation et instruction à l'ERSSM.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A la mémoire de mon très cher père

*Rien ne saurait exprimer la peine que m'inflige ton absence en ce jour,
mais dieu en a voulu ainsi.*

Tu as toujours été la source de ma force et de ma persévérance.

Merci pour l'amour inconditionné que tu m'as toujours apporté.

Je t'aime énormément mon très chère papa.

Que Dieu ait ton âme en sa sainte miséricorde.

A ma merveilleuse mère

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.

A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien, ton amour, n'aurait pu voir le jour.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.

Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie.

A mon frère et mes sœurs Rédouane, Sihame et Sara.

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A mon très cher mari, mon compagnon de vie

Mohammed Adil el Azreq.

*Ta présence dans ma vie a donné sens à mon existence et m'a apporté
la joie et la paix.*

*Aucune dédicace, aucun mot, aucune expression aussi élaborée soit-
elle, ne pourrait traduire au juste la valeur, le respect, la reconnaissance et
l'Amour que je te porte.*

*Puisse Dieu nous accorder santé et volonté pour faire de nous un
couple uni et heureux à jamais.*

Milles merci.

A mes oncles : Moustapha, Hassan et tonton Lahcen

En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservé.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux,

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

A mes tantes : Nezha, Fouzia et Najat

Que ce travail soit le témoignage de mon affection et mon attachement.

Puisse Dieu vous procurer santé et bonheur.

A mes cousins et cousines

Que dieu vous garde et que la vie puisse vous apporter la joie et la prospérité.

A tous les membres de ma belle famille

Mes beaux parents, Ismail, Youssef et Houssine

Je vous ai toujours considéré ma famille.

Vous m'avez donné de l'amitié et de l'amour en leur sens le plus fidèle.

Que Dieu vous accorde joie et santé.

A mes amis (es) et camarades de promotion

*Zhor Zeghari, Nezha Ouazzani Taibi , Ghita Halimi, Faiza Allou,
Fatima Ezzahra Benaich , Fatima Ezzahra Arroub, Loubna
Benazza, Fatima Ezzahra Benbouchta.*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que j'ai pour
vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de
réussite.*

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

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the page.

Remerciements

*A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur D. GHAFIR
Professeur de Médecine Interne.*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et
notre profond respect.*

*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur A. ABOUZAHIR
Professeur de Médecine Interne.*

Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve. Nous souhaitons être digne de cet honneur.

Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils.

Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur K, ENNIBI
Professeur de Médecine Interne.*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je
porte à votre personne.*

Veillez croire à nos sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur A. BENKIRANE
Professeur de Gastro-entérologie.

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur S. BOUHSAIN
Professeur de Biochimie.

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres
de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos
qualités d'enseignant et votre compétence.*

A Monsieur le Docteur J. FATIHI .

C'est avec beaucoup de gentillesse et de simplicité que vous avez accepté de m'aider à réaliser ce travail.

Vos compétences et la sympathie avec laquelle vous m'avez toujours accueillis sont pour moi autant de qualité à admirer.

Que ce modeste travail puisse être le messager de ma sincère reconnaissance.

Abréviations :

A.D.N.c	: Acide Désoxyribonucléique Complémentaire.
A.R.N.	: Acide Ribonucléique.
B.T.P.	: Tract-Binding Protein.
C.L.D.N.1	: Claudin-1.
C.T.	: Cholesterol Total.
E.L.I.S.A.	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.
G.A.G.	: Glycosaminoglycanes.
H.D.L-C	: High Density Lipoprotein Cholesterol.
H.M.G. C.o.A.	: 3-Hydroxy-3-Méthylglutaryl Coenzyme A.
H.V.R.	: HyperVariable Region
I.D.L.	: Intermediary Density Lipoprotein.
I.R.E.S.	: Internal Ribosome Entry Site.
L.C.A.T.	: Lecithin Cholesterol Acyl Transférase.
L.D.	: Lipid Droplets.
L.D.L-C.	: Low Density Lipoprotein Cholesterol.
L.D.L-R.	: Low Density Lipoprotein Reseptor.
L.V.P.S.	: Lipoviral Particuls.
M.T.P.	: Microsomal Transfert Protein.
O.M.S.	: Organisation Mondiale de la Santé.

- O.R.F.** : Open Reading Frame.
- S.R.B.1** : Scavenger Receptor class B member 1.
- T.G.** : Triglyceride.
- V.H.A.** : Virus de l'Hépatite A.
- V.H.B.** : Virus de l'Hépatite B.
- V.H.C.** : Virus de l'Hépatite C.
- V.I.H.** : Virus de l'Immunodéficience Humaine.
- V.L.D.L.** : Very Low Density Lipoprotein.



Sommaire



I) INTRODUCTION.....	1
II) MATERIEL ET METHODES	4
II-1) Population d'étude	5
II-2) Recrutement des cas	5
II-3) Recrutement des témoins	6
II-4) Données biologiques.....	6
II-5) Données histopathologiques	7
II-6) Analyse statistique	7
III) RESULTATS	8
III-1) Etude des paramètres lipidiques	9
III-2) Corrélation dans le groupe VHC + entre les paramètres lipidiques et les stades de fibrose hépatique	11
III-3) Corrélation dans le groupe VHC + entre les paramètres lipidiques et la charge virale.....	11
IV) DISCUSSION	15
IV-1 L'hépatite virale C : Rappel	16
IV-1-1 Découverte du virus	16
IV-1-2 Epidémiologie	17
IV-1-3 Mode de transmission et facteurs de risque	20
IV-1-4 Virologie de l'hépatite C	20
IV-1-4-1 : Histoire naturelle de l'infection virale	20

IV-1-4-2 : Structure du virus	23
IV-1-4-3 La variabilité génétique	27
IV-1-4-4 Cycle de réplication.....	28
IV-1-4-4-1 : Fixation et entrée dans la cellule	30
IV-1-4-4-2 : Traduction et apprêtement de la polyprotéine.....	30
IV-1-4-4-3 : Réplication de l'ARN génomique	32
IV-1-4-4-4 : Assemblage et sécrétion des virions.....	33
IV-2 Physiologie du métabolisme lipidique	34
IV-2-1 Structure des lipoprotéines	34
IV-2-2 Métabolisme des lipoprotéines.....	37
IV-2-2-1. Métabolisme des chylomicrons	37
IV-2-2-2. Métabolisme des VLDL	38
IV-2-2-3. Métabolisme des LDL	38
IV-2-2-4. Métabolisme des HDL.....	41
IV-2-3 Les gouttelettes lipidiques.....	14
IV-3 Analyse des résultats	45
IV-3-1 Entrée cellulaire du VHC	48
IV-3-1-1 Les glycosaminoglycanes	49
IV-3-1-2 Le récepteur des LDL	49
IV-3-1-3 Le récepteur scavenger SR-BI.....	52
IV-3-1-4 La protéine CD81	54

IV-3-1-5 Les protéines claudines.....	54
IV-3-1-6 Modèle de l'entrée du VHC dans les cellules cibles	55
IV-3-2 Assemblage des VLDL et gouttelettes lipidiques	57
IV-3-3 L'interaction avec La réplication du VHC.....	65
IV-3-4 Les futures orientations thérapeutiques.....	68
CONCLUSION.....	70
RESUMES.....	72
BIBLIOGRAPHIE	76



I-Introduction



L'infection par le virus de l'Hépatite C (VHC) constitue une préoccupation majeure de santé publique à l'échelle mondiale. Selon l'OMS, plus de 200 millions de personnes sont porteurs chroniques du VHC. Lesquelles sont exposées au risque de survenue de complications telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Plus de 22 ans après la découverte du VHC, d'impressionnants progrès ont été réalisés à la fois dans la compréhension des aspects physiopathologiques, des outils diagnostiques et thérapeutiques. En effet, de nombreux travaux sont en phase de modifier notre approche de l'Hépatite C la faisant passer d'une maladie virale purement hépatique à une maladie métabolique complexe ayant des conséquences extrahépatiques.

Ainsi, la physiopathologie des lésions hépatiques observées au cours de l'Hépatite C chronique s'est avérée plus complexe et multifactorielle. En plus des lésions inflammatoires induites par la réponse immunitaire de l'hôte, certains aspects anatomo-pathologiques, comme la stéatose hépatique, semblent liés à un effet direct du virus. Plusieurs études ont ensuite suggéré l'existence d'une interaction directe entre le VHC et le métabolisme lipidique suscitant un intérêt croissant pour les liens pouvant exister entre certaines protéines virales du VHC et les différentes voies du métabolisme des lipides dans l'organisme.

Une meilleure connaissance des mécanismes de la modulation du métabolisme lipidique par le VHC, pourrait alors avoir d'intéressantes retombées thérapeutiques. Aussi pourra-t-on utiliser le métabolisme lipidique hépatique comme cible thérapeutique potentielle, en plus de l'utilisation classique des antiviraux anti-VHC.

Notre travail avait deux objectifs principaux :

- 1- Comparer le profil lipidique d'un groupe de porteurs chroniques du VHC à celui d'un groupe de témoins sains.
- 2- Corréler, dans le groupe infecté, les perturbations lipidiques observées aux différents paramètres virologiques et histologiques (Charge virale VHC, degré de fibrose hépatique).



*II-Matériel et
méthodes*



Il s'agit d'une étude transversale monocentrique menée au sein du Service de Médecine Interne B de l'Hôpital Militaire Mohamed V Rabat. Un schéma d'étude cas-témoins reposant sur l'analyse des dossiers médicaux a été adopté.

II-1 Population d'étude

Cette étude a été menée au sein de deux groupes de patients d'âge et de sexe comparables.

Groupe 1 : Groupe de cas ayant inclus 30 patients porteurs chroniques du VHC naïfs à toute thérapie antivirale C.

Groupe 2 : Groupe contrôle ayant inclus 30 témoins sains.

II-2 Recrutement des cas

Les cas ont été colligés sur étude des dossiers des patients porteurs chroniques de VHC. Ils ont été définis par une sérologie virale C et un ARN viral C positif depuis plus de 6 mois. Sur tous les dossiers recensés, ceux ayant été retenus devaient contenir les informations suivantes :

- a- L'âge, le sexe, l'histoire médicale et l'examen clinique initial des patients.
- b- Le profil lipidique complet initial : Cholestérol total (CT), Triglycérides (TG), LDL-Cholestérol (LDL-C) et HDL-Cholestérol (HDL-C).
- c- Un bilan thyroïdien initial normal.
- d- Les données virologiques initiales : Charge virale et génotype viral C.
- e- Le stade de fibrose hépatique avant tout traitement.

Nous avons exclu tous les patients cirrhotiques ou porteurs de toutes autres causes d'hépatopathie chronique (tel que les éthyliques chroniques, les prises médicamenteuses hépatotoxiques).

30 patients consécutifs (16 hommes et 14 femmes) répondant aux critères susmentionnés ont ainsi été retenus.

II-3 Recrutement des témoins

Dans le groupe témoin, ont été inclus 30 volontaires sains, (14 hommes et 16 femmes) appariés par âge et par sexe. Ces sujets étaient des patients et des fonctionnaires paramédicaux de notre hôpital dont l'examen clinique et le bilan hépatique étaient normaux et dont la sérologie VHC était négative.

Nous avons exclu les sujets (cas et témoins) ayant une pathologie concomitante pouvant influencer leurs paramètres lipidiques (diabète, dysthyroïdie) ou prenant des traitements pouvant modifier le métabolisme lipidique principalement les statines.

II-4 Données biologiques

Tous les échantillons sanguins étaient prélevés à jeun. Le CT, le LDL-C, le HDL-C et TG ont été mesurés par une méthode enzymatique dans un autoanalyseur.

Les Anticorps anti-VHC ont été recherchés dans les deux groupes par la technique ELISA 3^{ème} génération. Dans le groupe des cas, la détection et la quantification de l'ARN viral C a été faite par PCR. La charge virale a été quantifiée en UI/L.

II-5 Données histopathologiques

Le stade de fibrose hépatique a été évalué par le score METAVIR sur les données du Fibrotest Actitest ou, à défaut, par la ponction biopsie hépatique, les patients F4 n'ont pas été retenus.

II-6 Analyse statistique

L'analyse des différentes données recueillies a été faite par le logiciel Epi-Info.

Les variables continues ont été exprimées en moyenne +/- écart type. Les valeurs moyennes du CT, LDL-C, HDL-C et TG ont été comparées à l'aide du test Student pour séries appariées.

La corrélation entre les différents paramètres lipidiques et le stade de fibrose hépatique a été étudiée par analyse de variance (ANOVA).

La corrélation entre les différents paramètres lipidiques et la charge virale VHC a été étudiée par régression linéaire simple.

Une probabilité $<0,05$ a été considérée comme significative.



III-Résultats



Notre étude a été menée chez 30 porteurs chroniques du VHC appariés à 30 témoins sains. Le tableau 1 résume les caractéristiques démographiques des patients.

Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge (respectivement 54 +/- 10,31 ans et 52,13 +/- 16,42 ans) et de sexe (16 hommes/ 14 femmes et 14 hommes / 16 femmes).

III-1 Etude des paramètres lipidiques

La comparaison des moyennes des concentrations des paramètres lipidiques entre les sujets atteints de VHC et les témoins a montré une différence significative pour les taux de cholestérol total (CT) et du LDL- cholestérol (LDL-C).

Les résultats rapportés dans le tableau 1 objectivaient une baisse significative du taux du CT chez les sujets atteints de VHC (Moyenne= 154 mg/dl) par comparaison au groupe témoin (Moyenne = 174,7) ($P < 0,05$).

Tableau I : Données démographiques et profils lipidiques des cas et des témoins.

	Sujets VHC + (n=30)	Témoins (n=30)	<i>P</i>
Age moyen	54 ± 10,31 ans	52,13 ± 16,42 ans	<i>NS</i>
Sexe (homme/femme)	16/14	14/16	<i>NS</i>
CT mg/dl	154 ± 34,37	174,7 ± 31,95	<i>P<0,05</i>
HDL-C mg/dl	48 ± 12,82	55,20 ± 11,85	<i>NS</i>
LDL-C mg/dl	84 ± 36,44	103,20 ± 28,13	<i>P<0,05</i>
TG mg/dl	102,1 ± 30,87	100,6 ± 27,87	<i>NS</i>

Les taux de LDL-C étaient significativement plus bas dans le groupe atteint de VHC (Moyenne =84 mg/dl) en comparaison avec le groupe témoin (Moyenne=103,2 mg/dl).

Cependant, on n'a pas observé de différences statistiquement significatives entre les taux du HDL-C et des TG dans les 2 groupes.

III-2 Corrélation dans le groupe VHC + entre les paramètres lipidiques et les stades de fibrose hépatique.

Les taux de CT, LDL-C, HDL-C et TG ont été respectivement corrélés aux différents stades de fibrose hépatique. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été notée avec le CT, HDL-C ou les TG.

Le LDL-C a par contre été significativement corrélé au stade de fibrose hépatique. Ainsi donc, c'est pour les stades de fibrose les plus avancés que sont notés les taux les plus faibles de LDL-C ($p < 0,05$).

III-3 Corrélation dans le groupe VHC + entre les paramètres lipidiques et la charge virale

Les taux de CT, LDL-C, HDL-C et TG ont été respectivement corrélés à la charge virale. A la différence du CT, HDL-C et TG, le taux de LDL-C a été significativement corrélé à la charge virale. Le taux de LDL-C était ainsi d'autant plus bas que la charge virale était élevée ($p < 0,05$).

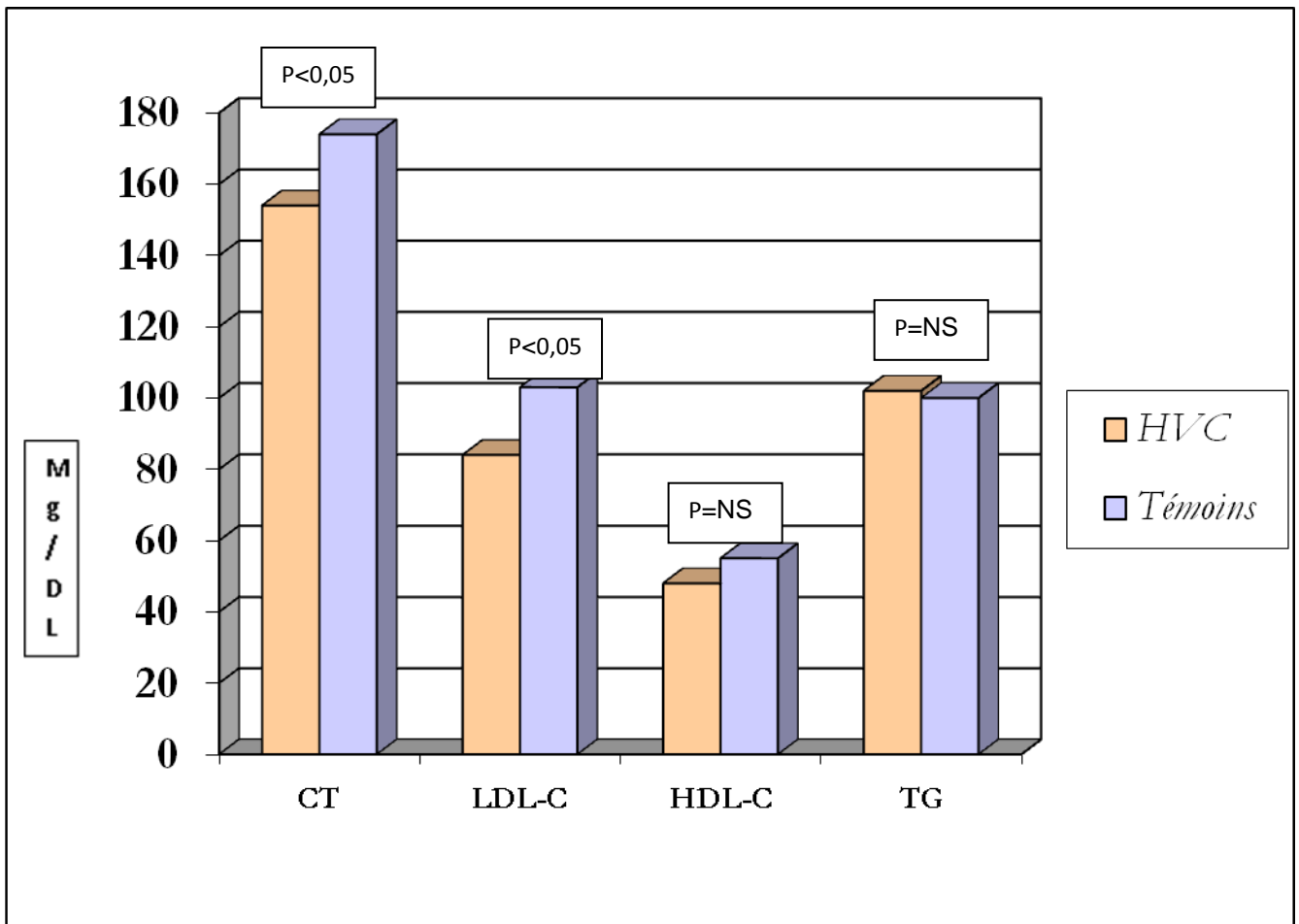


Figure 1 : Profil lipidique des sujets VHC + versus groupe contrôle

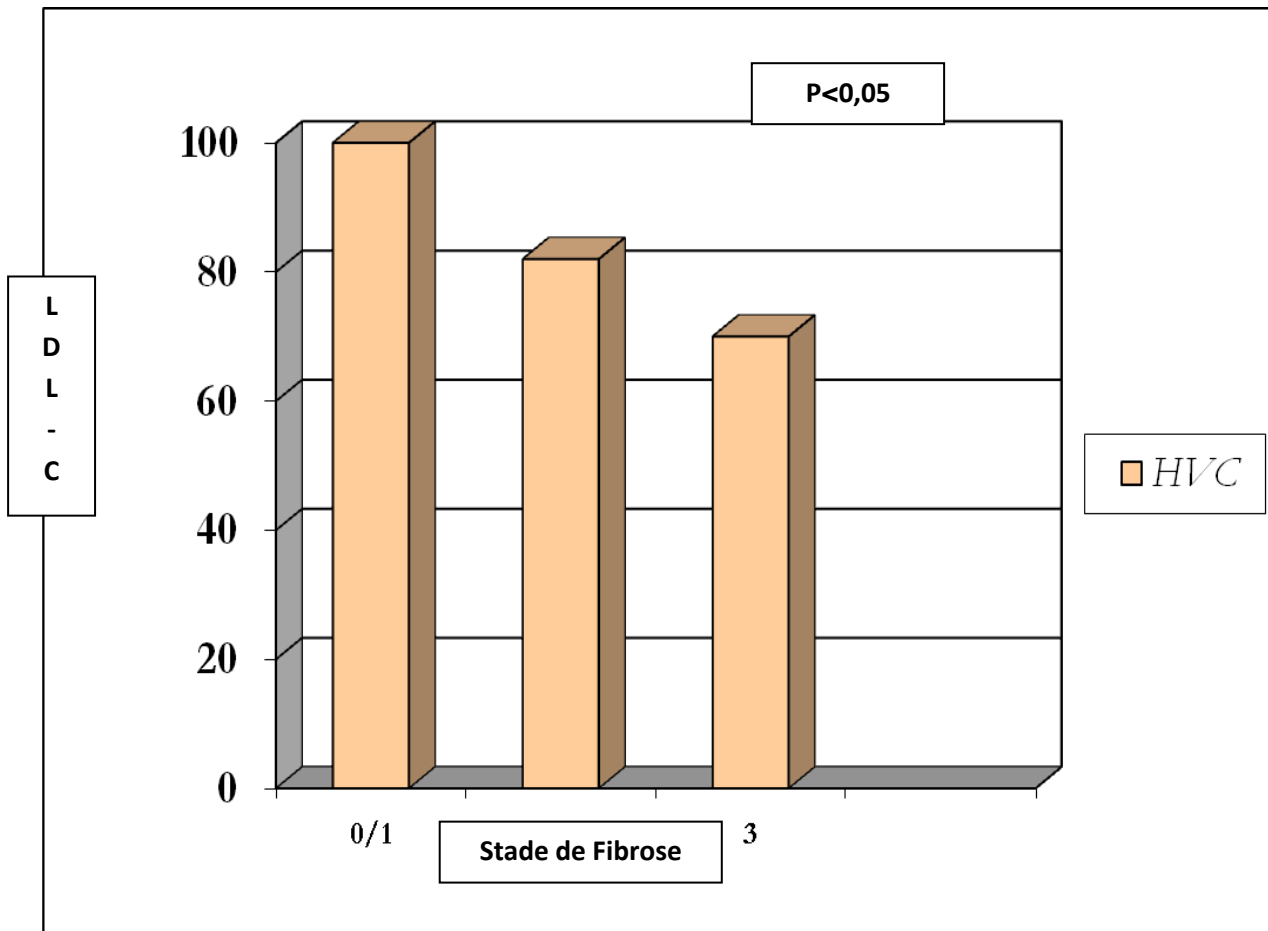


Figure 2 : *Corrélation entre les taux de LDL-C et les stades de fibrose hépatique dans le groupe VHC+.*

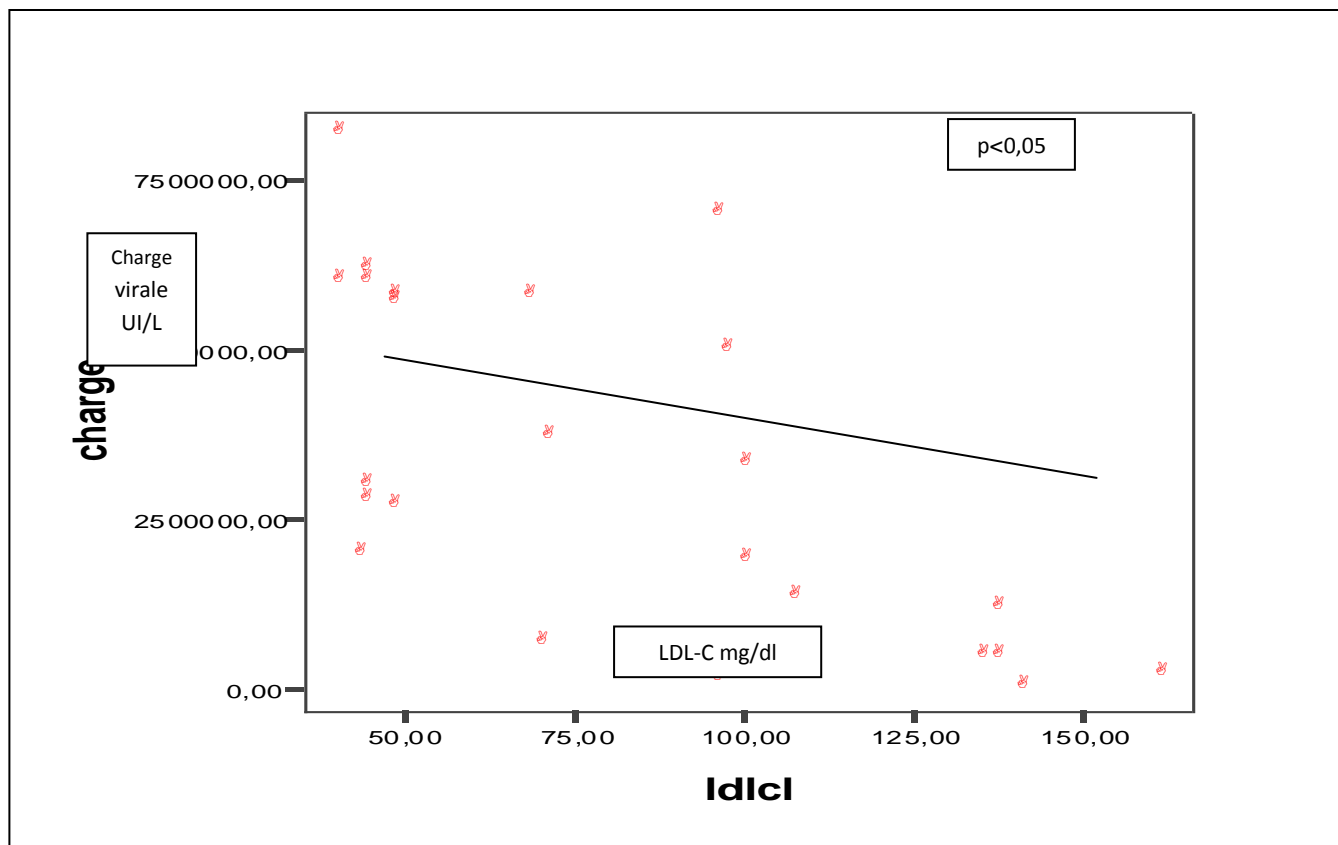


Figure 3 : *Corrélation entre les taux de LDL-C et la charge virale C.*



IV-Discussion



L'infection par le virus de l'hépatite C représente une des infections virales les plus fréquentes et un problème majeur de santé publique mondiale. Le VHC est une cause importante d'hépatite chronique, de cirrhose du foie et de carcinome hépatocellulaire, dans le monde entier. Bien que le VHC ait été identifié depuis près de 23 ans et que son génome et ses protéines soient désormais bien connus, le cycle infectieux de ce virus reste encore énigmatique par bien des aspects.

IV-1 L'hépatite virale C : Rappel

IV-1-1 Découverte du virus

Les termes hépatite A et hépatite B ont été introduits en 1947 pour distinguer les hépatites infectieuses (épidémiques) des hépatites sériques (jaunisses) (MacCallum 1947). Cette classification a été adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour remplacer les multiples descriptions appliquées jusqu'alors à ces maladies. Le virus de l'hépatite B (VHB) a été le premier virus responsable d'une hépatite à être découvert. L'antigène de surface du VHB, HBsAg, a été identifié en 1965 mais ce n'est qu'en 1970 que des particules virales ont été observées. Le VHB est transmis par voie parentérale et sexuelle, et conduit dans certains cas à l'installation d'une infection chronique. En 1973, un deuxième virus de l'hépatite, le virus de l'hépatite A (VHA), a été visualisé par microscopie électronique. Le VHA se transmet par voie oro-fécale, mais peut aussi se propager par inoculation de sang infecté et il est responsable de l'apparition d'une maladie très infectieuse après une période d'incubation courte (4 semaines) [1].

A partir des années 1970, des mesures de prévention comme le diagnostic prétransfusionnel ont été prises pour prévenir la propagation de ces virus. Cependant, ces mesures n'ont pas conduit à une éradication des hépatites virales post-transfusionnelles. Ces cas ont alors été attribués à un nouveau type d'hépatite appelé non-A, non-B. En 1989, une banque d'ADN complémentaire (ADNc) a été construite à partir du plasma d'un chimpanzé ayant développé une hépatite chronique, après infection par le sérum d'un patient infecté par une hépatite non-A, non-B. Le criblage de cette banque d'ADNc et des expériences complémentaires ont ensuite permis d'identifier le virus de l'hépatite C (VHC) comme un ARN de polarité positive. Le VHC est le premier virus entièrement isolé par des méthodes de biologie moléculaire, sans que les particules virales ne soient isolées et que le virus ne puisse être cultivé [2].

IV-1-2 Epidémiologie :

L'infection par le VHC n'épargne aucune région du monde (Figure 4). Les dernières données de l'OMS font état d'une prévalence moyenne de 3%. Cette prévalence atteint parfois plus de 10% comme en Bolivie, en Mongolie et dans certains pays d'Afrique. Au niveau mondial, ces 3% correspondent à plus de 170 millions de porteurs chroniques du VHC, dont 4 millions aux Etats Unis et 5 millions en Europe de l'Ouest. En Europe, la proportion des sujets atteints varie de 0,5% à 2% en fonction des pays, avec un gradient croissant Nord-Sud. En Europe de l'Est certains pays sont particulièrement touchés avec jusqu'à 4% de prévalence [3].

Au Maroc, faute d'études épidémiologiques, on ne dispose que de certaines statistiques qui varient selon les groupes ; 3 % chez les donneurs de sang et chez les consultants pour des maladies sexuellement transmissibles, 35 % chez les hémodialysés 42 % chez les hémophiles et 7,7 % selon une étude prospective réalisée en 1995 à l'Hôpital militaire Mohammed V [3].

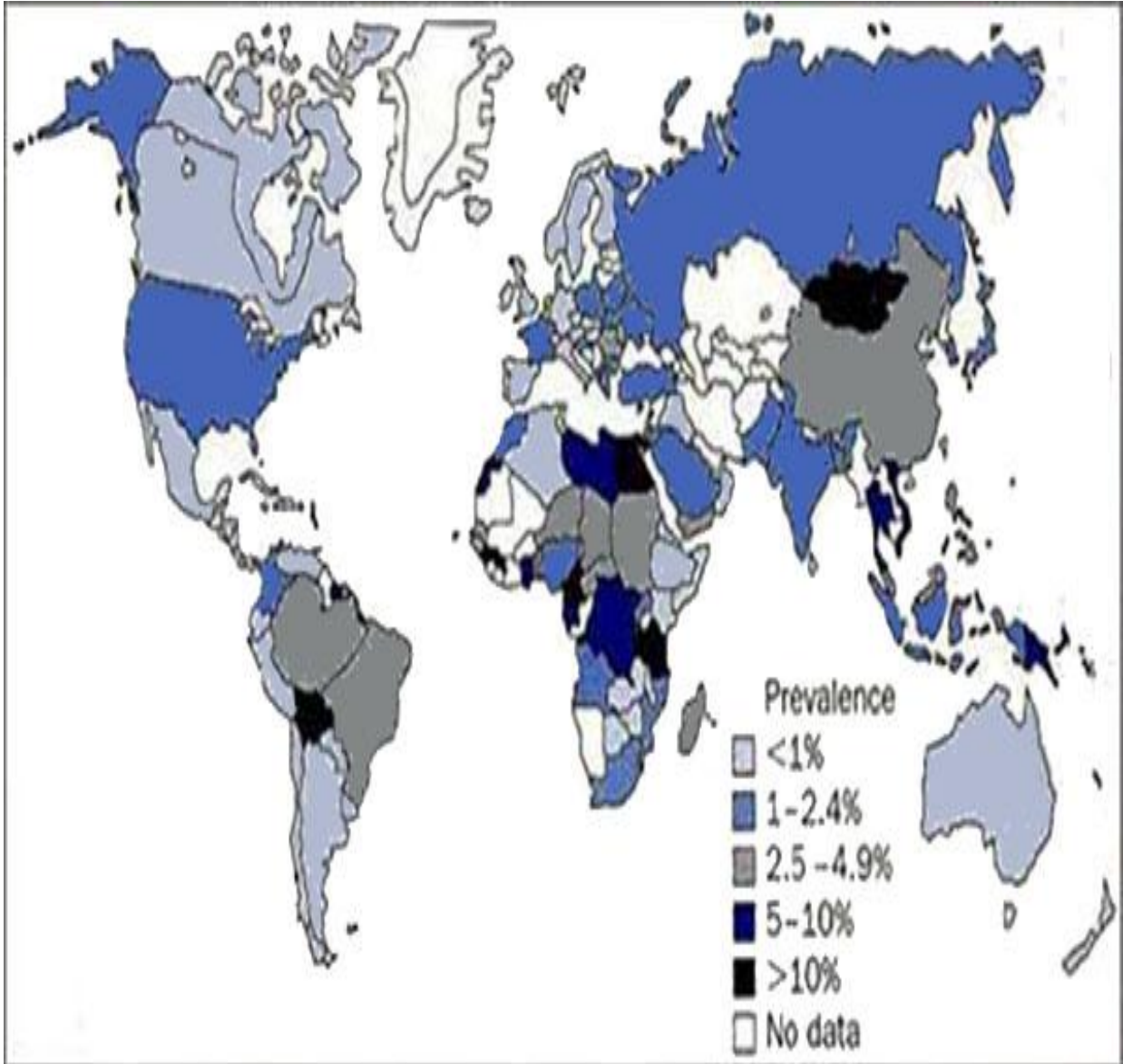


Figure 4 : Prévalence estimée de l'infection par le VHC dans le monde [5]

IV-1-3 Mode de transmission et facteurs de risque

Le virus de l'hépatite C est strictement humain. Il se transmet par le sang (la contamination se fait lors d'un contact direct avec du sang infecté ou ses dérivés). Le mode de transmission n'est connu que dans 2/3 des cas.

Les principaux facteurs de contamination par le VHC sont :

- Les pratiques de toxicomanie intraveineuse, par le partage du matériel d'injection (seringue) ou de préparation des injections (15 à 20 % des cas).
- La transmission nosocomiale qui est toujours associée au non-respect des précautions d'hygiène (centres d'hémodialyse, gestes invasifs, endoscopie...).
- Il existe d'autres facteurs de transmission plus rares : la transmission verticale de mère à enfant (moins de 3 % et favorisée lors d'une co-infection par le VIH), l'accident d'exposition au sang chez les professionnels de santé, la transmission par voie sexuelle [4].

IV-1-4 Virologie de l'hépatite C

IV-1-4-1 Histoire naturelle de l'infection virale C

L'infection par le VHC se traduit par une hépatite aiguë C, 5 à 10 semaines après la contamination, généralement asymptomatique. Dans 50 à 85% des cas, le virus n'est pas éliminé et les patients développent une infection chronique.

L'atteinte hépatique liée au VHC est de sévérité variable selon la progression de la fibrose et peut, à terme être responsable d'une cirrhose suivie d'un hépatocarcinome. On estime qu'après 20 ans d'évolution, environ 20% des

patients évoluent vers une cirrhose. La cirrhose peut rester silencieuse pendant de nombreuses années (cirrhose compensée). Elle est généralement diagnostiquée à l'occasion d'une aggravation avec l'apparition de complications médicales (cirrhose décompensée).

La cirrhose du foie est le risque majeur du développement d'un hépatocarcinome puisque 70 à 90% des cancers du foie se développent dans un foie cirrhotique. On observe par ailleurs, chez 40 à 86% des patients souffrant d'une hépatite C chronique, l'existence d'une stéatose hépatique. Les étapes de l'histoire naturelle de l'hépatite C sont résumées dans la figure 5. La mortalité liée aux complications hépatiques de l'hépatite chronique C est de l'ordre de 2 à 5% par an [5,6].

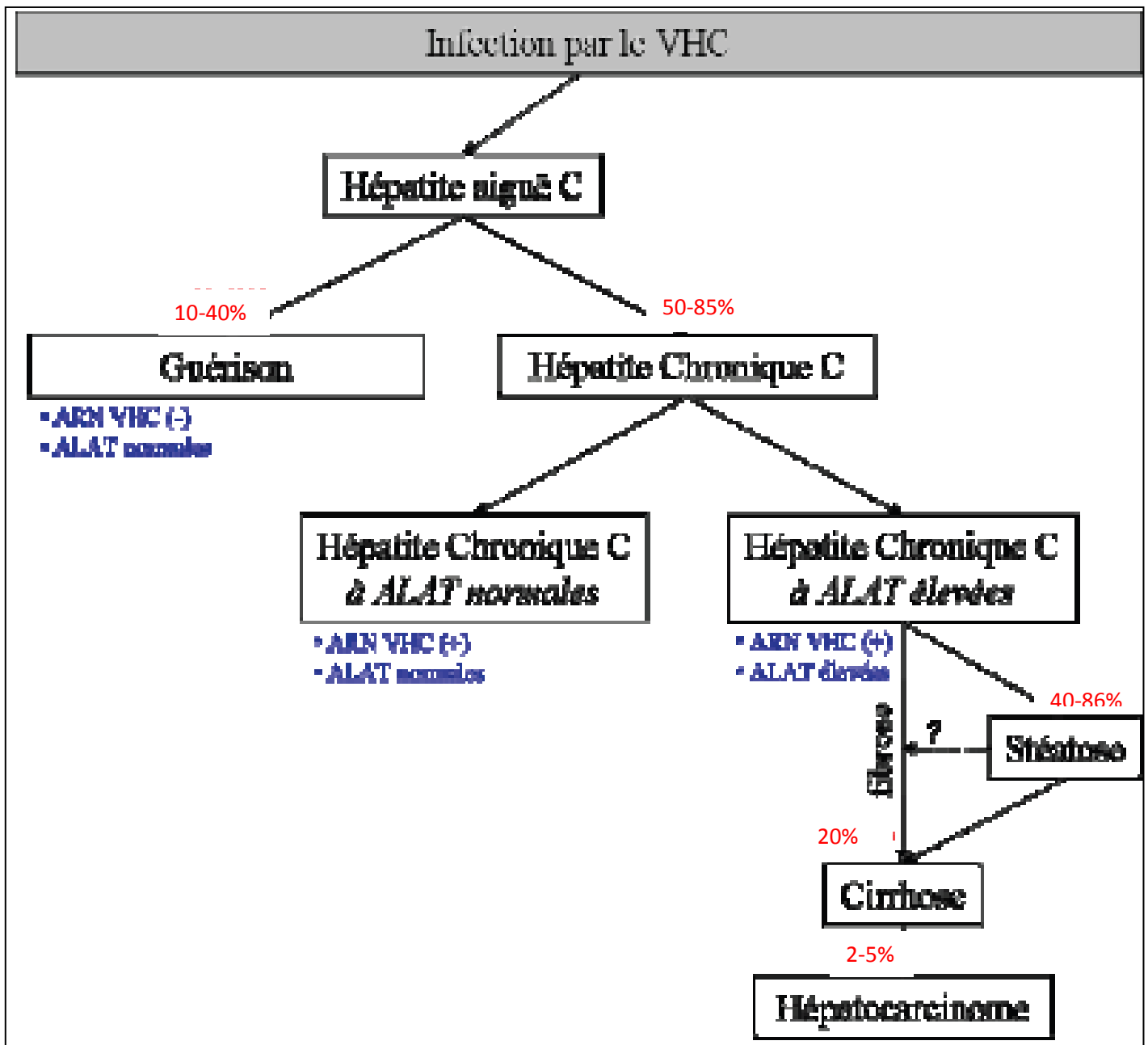


Figure 5 : Histoire naturelle de l'hépatite C. Les pourcentages indiquent les prévalences observées dans la population [5].

IV-1-4-2 : Structure du virus

Le virus de l'hépatite C est un hepacivirus qui, avec les pestivirus et les flavivirus, constitue la famille des Flaviviridae. Il s'agit d'un petit virus à ARN, enveloppé, de 55 à 65 nm de diamètre, son ARN est monocaténaire linéaire de polarité positive d'environ 9,6 Kb. Il est entouré d'une capsidie protéique icosaédrique comportant 32 capsomères comme le virus Polio. Cette capsidie est entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire sur laquelle sont insérées deux protéines distinctes d'information virale, E1 et E2 organisées en complexes dimériques [7,8,9] (figure 6).

Le génome viral est un ARN simple brin long de 9600 nucléotides comportant un cadre de lecture ouvert (ORF : Open Reading Frame) flanqué par 2 régions non codantes 5'NC et 3'NC qui jouent un rôle essentiel dans la réplication. L'ORF code pour une poly-protéine de 3010 acides aminés qui est secondairement scindée en au moins 10 protéines tardives de maturation virale. Parmi ces protéines E1 et E2 qui sont fichées dans l'enveloppe virale et C (Capsidie) sont appelées structurales, les autres sont nommées non-structurales et il est classique de les appeler NS2, NS3, NS4 et NS5.

Chaque protéine a un rôle bien défini soit dans le cycle de réplication virale, soit dans la constitution du virus [10] (figure 7).

➤ Les régions non codantes : 5'NC comprend environ 335 nucléotides contenant un site d'entrée du ribosome (IRES). Ce sont les nucléotides les plus conservés du génome et donc les plus indiqués pour la détection virale par séquençage. 3'NC par contre est de longueur variable et n'a pas encore livré tous ses secrets à part un fragment conservé de 98 nucléotides (« 3X tail »).

➤ Les régions codantes :

- Les protéines structurales :

La protéine du Core (C ou p21) est une protéine basique scindée par les protéases cellulaires, il semble que l'assemblage des protéines de la capsid se fasse dans le noyau.

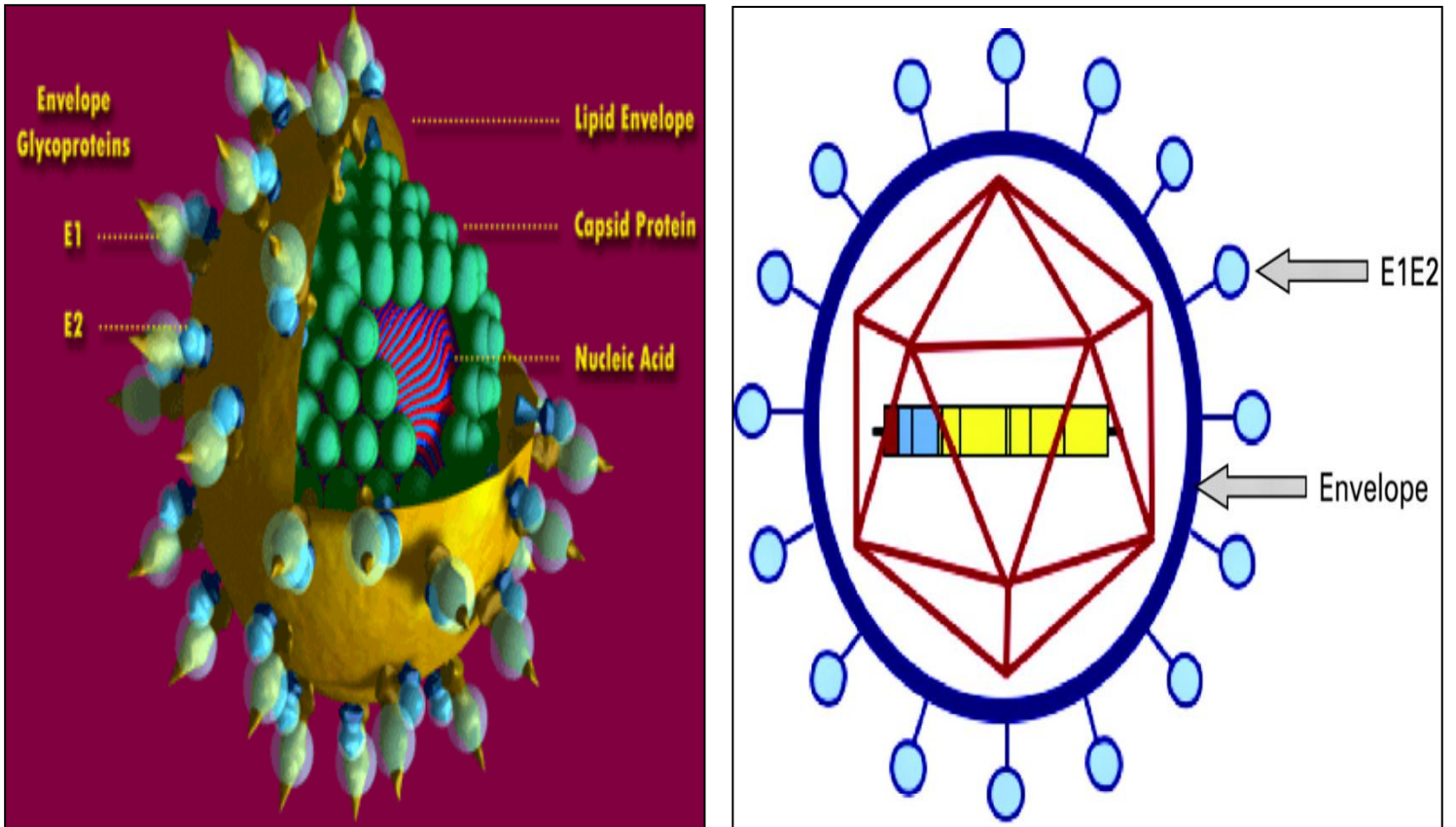


Figure 6 : structure du VHC [8]

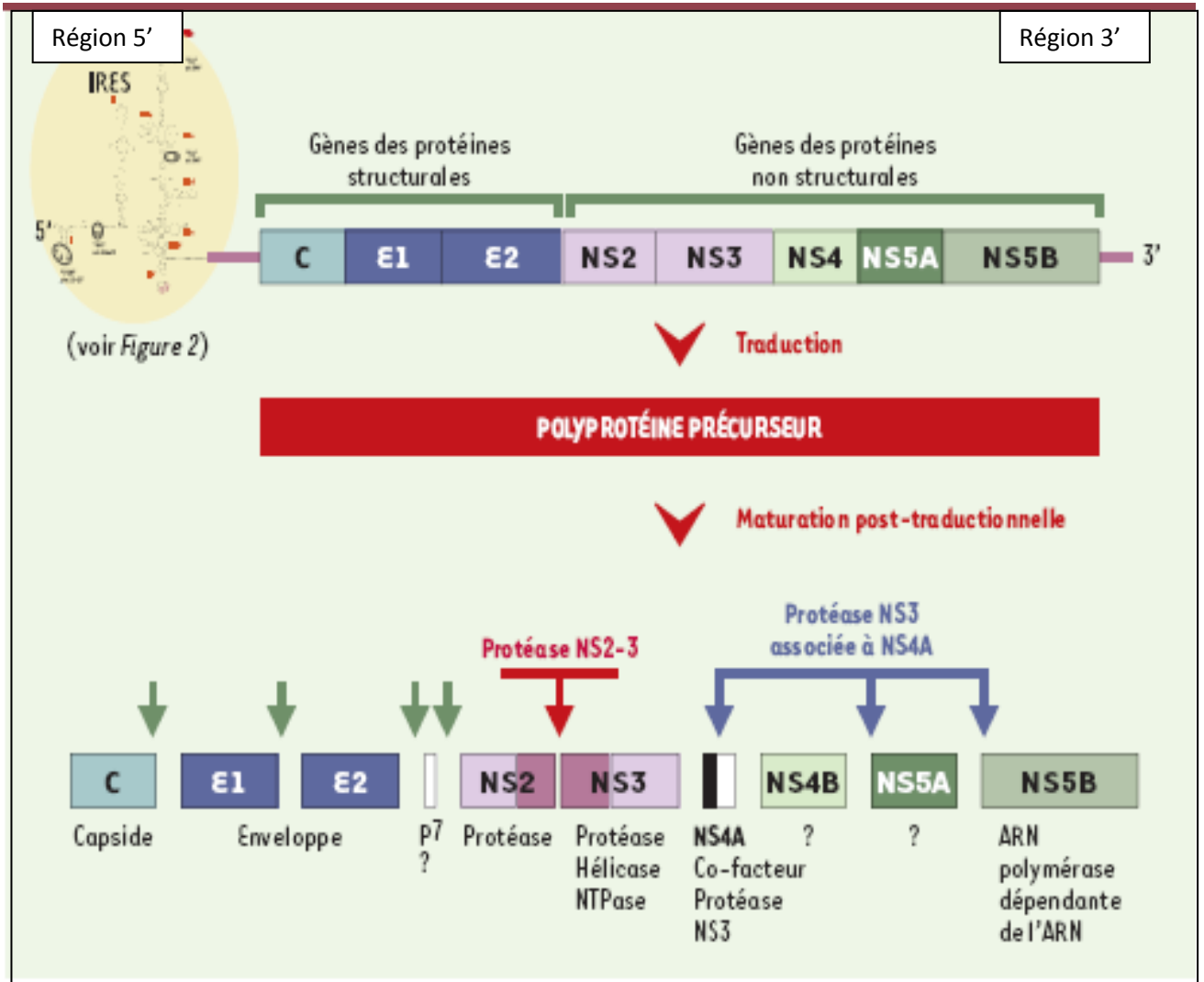


Figure 7 : Organisation structurale du génome du VHC [10].

Les protéines d'enveloppe E1 et E2 sont utilisées actuellement comme prototypes de vaccins. Le problème est représenté par E2 qui comporte deux régions hypervariables (HVR1 et HVR2), ce qui ralentit justement la mise au point du vaccin. En effet, les anticorps anti HVR1 sont les plus neutralisants expérimentalement. De plus, l'activité de la protéine E2 jouerait un rôle pour certaines souches très activatrices de cette protéine de résistance à l'interféron. La protéine E1 semble impliquée dans les processus de fusion membranaire cellulaire et donc dans la pénétration du virus dans la cellule hépatique.

• Les protéines non structurales :

- NS2 : Aurait une fonction métabolique de clivage entre NS2 et NS3
- NS3 : De poids moléculaire de 70 daltons, c'est la protéine majeure de réplication du virus avec une activité protéolytique intense, ce qui en fait un candidat de choix à un traitement spécifique antiviral.
- NS4 : scindée en 2 sous-unités NS4a et b, cette région joue un rôle d'activation de la réplication en s'associant à l'activité de la région NS3
- NS5 : Elle aussi est scindée en NS5a et b. La sous-région a serait impliquée aussi dans la résistance à l'interféron, la sous-région b est très conservée et serait en fait la polymérase du virus.

IV-1-4-3 La variabilité génétique :

La variabilité génétique (figure 8) du virus de l'hépatite C est importante. Au moins 6 types et 72 sous-types ont été identifiés à ce jour. Certains génotypes sont largement répandus à travers tous les continents (1a, 1b, 2a/2c, 3a), alors que d'autres, comme les génotypes 4, 5 ou 6, ne sont retrouvés que

dans des régions très spécifiques. Au Maroc, le génotype 1b est prédominant (47%) [11, 12, 13, 14, 15].

IV-1-4-4 Cycle de réplication :

Les mécanismes de réplication du VHC sont encore imparfaitement connus du fait de l'absence d'un système de culture virale hautement efficace ou d'un bon modèle animal. Le cycle de la réplication du VHC peut être décrit en plusieurs phases [10] (figure 9):

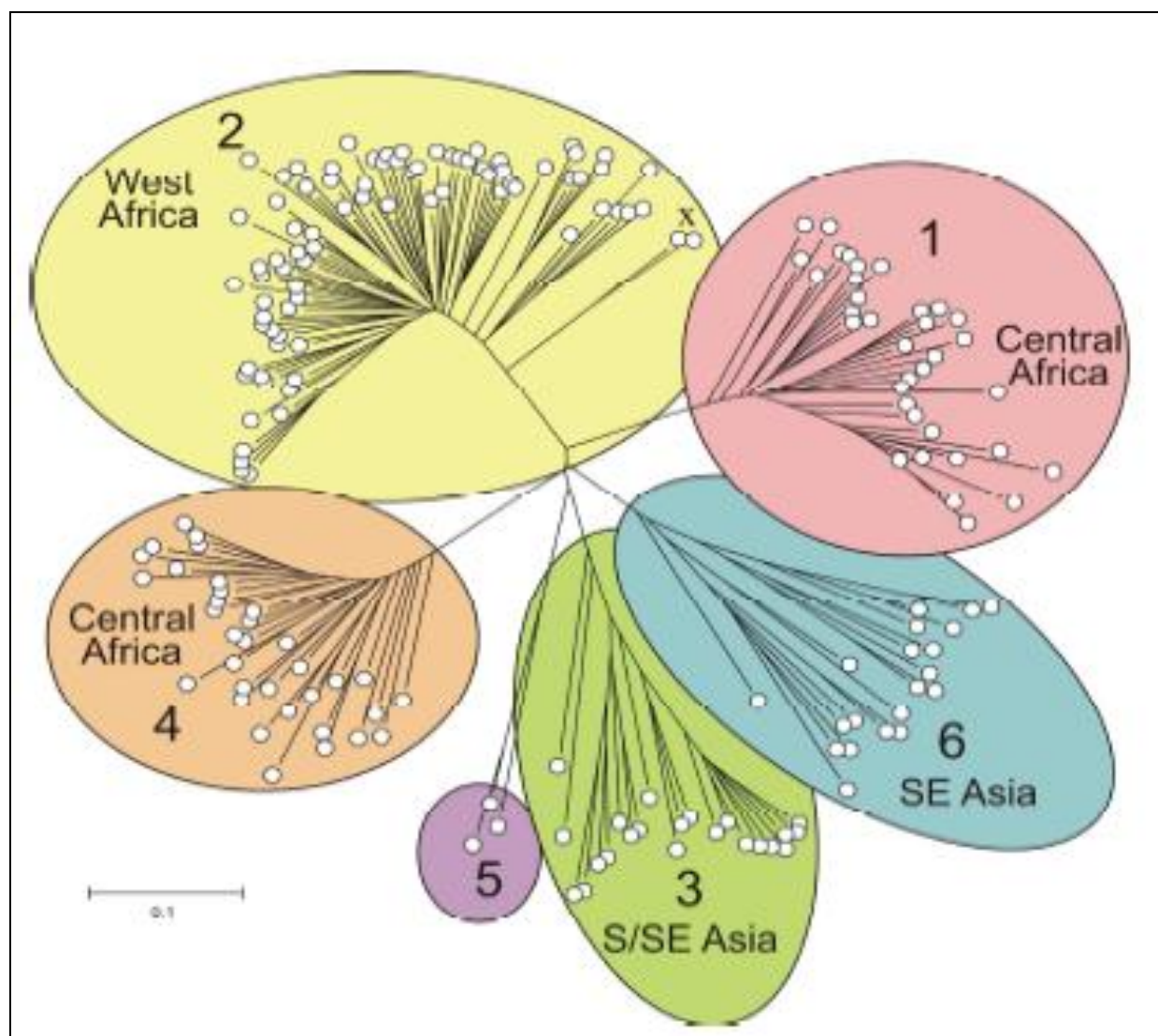


Figure 8 : *Arbre phylogénique des génotypes du VHC* [11].

IV-1-4-4-1 : Fixation et entrée dans la cellule

L'étape initiale du cycle de l'infection virale est la fixation du virus à la cellule cible, nécessitant une (des) protéine(s) virale(s) et un (des) récepteur(s) spécifique(s).

Le ou les récepteurs du VHC n'ont pas été identifiés de façon formelle à ce jour, même si plusieurs candidats ont pu être décrits dans différents modèles expérimentaux :

- La molécule CD81 [17, 18, 19].
- Le récepteur « scavenger » de classe B type I (SR-BI) [20].
- Le récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDLR) [21, 22,23].
- Les glycosaminoglycanes [24,25].
- La protéine claudin-1 (CLDN1) [26].

IV-1-4-4-2 : Traduction et apprêtement de la polyprotéine :

Une fois dans le cytoplasme, après décapsidation, l'ARN génomique de polarité positive est directement traduit en une grande polyprotéine. La traduction est initiée grâce à l'IRES ; site interne d'entrée du ribosome au niveau du codon AUG en position 342, dans la région 5'NC, où se fixent les sous-unités 40 S des ribosomes [10]. Cette activité IRES est modulée par plusieurs facteurs, notamment la région 3'NC du génome viral par un mécanisme encore inconnu.

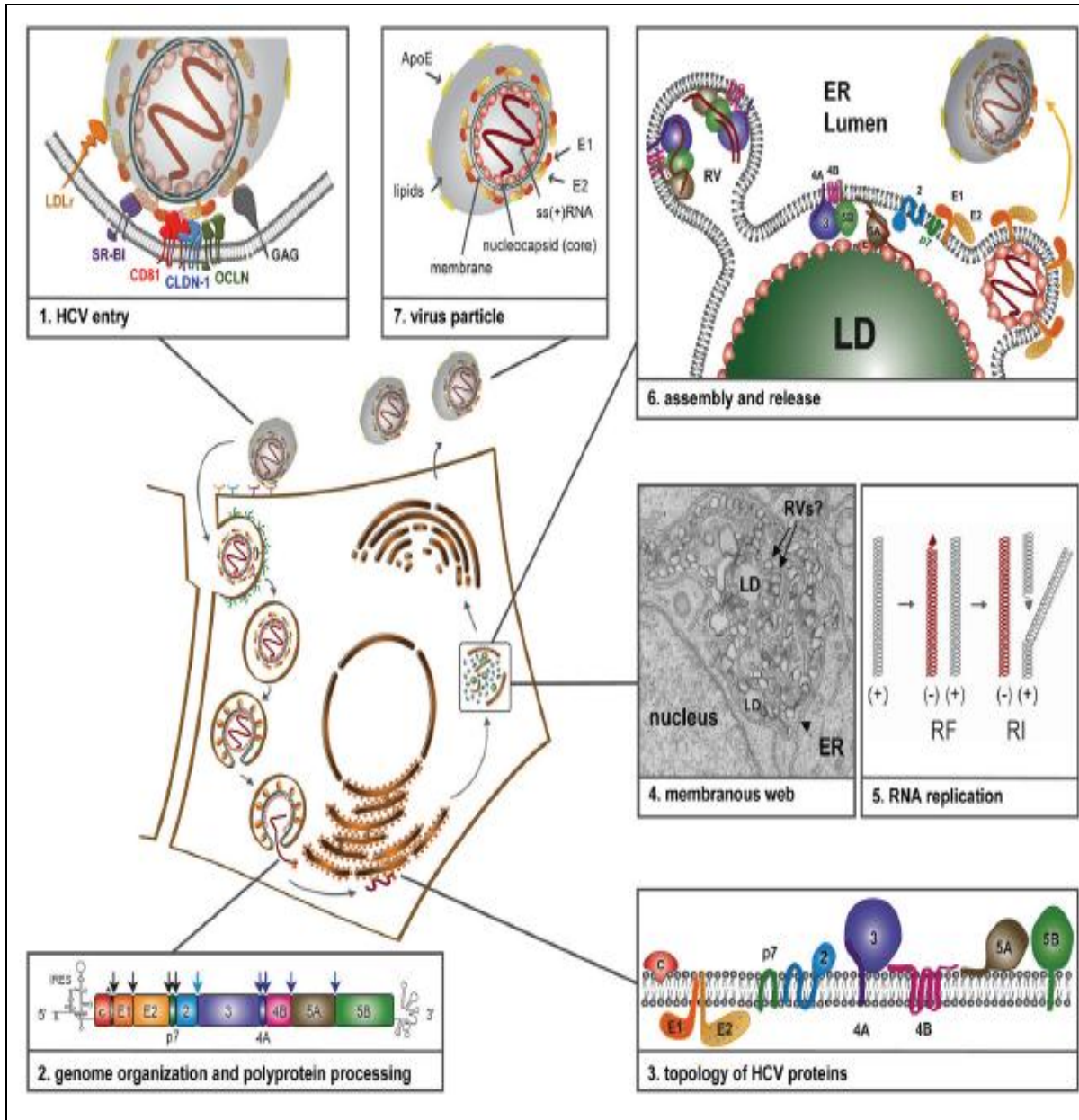


Figure 9: Cycle de réplication virale du VHC [16]

Des protéines cellulaires interviennent aussi dans la stimulation de la traduction, comme la polypyrimidine tract-binding protein BTP, mais aussi l'auto-antigène « la », qui protégerait les ARN viraux de la dégradation par les RNases cellulaires. Cette étape de traduction a lieu dans le réticulum endoplasmique rugueux [27]. La polyprotéine est ensuite apprêtée et clivée en protéines matures nécessaire à la poursuite du cycle viral [10].

IV-1-4-4-3 : Réplication de l'ARN génomique :

La réplication de l'ARN virale est sous la dépendance du complexe de réplication constitué par les protéines non structurales décrites ci-dessus, notamment de la région NS3-5B, complexe étroitement associé à des membranes intracellulaires et très probablement à des protéines intracellulaires [28]. Celle-ci a lieu dans le cytoplasme de la cellule hôte.

La plupart des étapes de la réplication sont encore peu connues. La protéine NS5B ou ARN polymérase virale ARN dépendante joue certainement un rôle clé dans ce processus. Elle permet la synthèse des brins négatifs intermédiaires de la réplication et des brins positifs néoformés [28]. La protéine NS3 permet le déroulement de structures secondaires complexes par son activité hélicase et facilite ainsi l'amorçage et l'élongation de la matrice ARN. La phosphorylation de NS5A est une fonction très conservée chez tous les flavivirus, ce qui suggère que les variations du niveau de phosphorylation doivent jouer un rôle important dans le cycle de vie de ces virus [29].

A côté de ces protéines virales d'autres protéines cellulaires sont probablement impliquées dans ce processus de réplication [10].

IV-1-4-4-4 : Assemblage et sécrétion des virions :

La connaissance des modalités de l'assemblage et de la sécrétion est encore partielle du fait des limites des modèles d'études.

La formation de la particule virale est initiée par la capsid virale contenant l'ARN génomique. Il existerait une fixation préférentielle de la nucléocapside néoformée et la moitié 5' du génome viral. Ceci permettra une encapsidation sélective du brin génomique à polarité positive, et en même temps bloquerait la traduction via l'IRES [10,30].

Ceci pourrait être un mécanisme d'arrêt de traduction, de transcription et du début de l'assemblage des virions. Puis les particules virales néoformées seront excrétées par exocytose.

Il a été calculé que la production virale ne dépassait pas en moyenne 10 à 12 particules par jour avec une demi-vie moyenne des virions de 3 à 5 heures. Si on rapporte ce nombre au degré d'infection des hépatocytes (10% environ) et au nombre d'hépatocytes du foie (2×10^{11} cellules), le chiffre serait de 50 virions par cellule et par jour [10].

IV-2 Physiologie du métabolisme lipidique

Le foie est une cible privilégié du VHC et aussi l'organe centrale de gestion du métabolisme et du transport des lipides dans l'organisme.

Les lipides constituent une famille hétérogène de molécules hydrophobes, insolubles dans les milieux biologiques aqueux. Ils sont véhiculés à travers les divers compartiments extracellulaires de l'organisme (plasma, lymphe, liquide interstitiel) au sein d'édifices macromoléculaires complexes : les lipoprotéines [31].

IV-2-1 Structure des lipoprotéines :

Les lipoprotéines consistent en une vaste famille de particules, constituées de (figure 10, tableau 2) [31,32 ,33]:

- Un noyau : renfermant les triglycérides et le cholestérol estérifié.
- Une enveloppe : constituée de :
 - Cholestérol non estérifié
 - Phospholipides
 - Apoprotéines : qui ont un double rôle structural par stabilisation des lipides, et métabolique par reconnaissance des récepteurs et activation des enzymes.

Tableau 2: Caractéristiques physiques et chimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines [31].

TYPE DE LIPOPROTÉINE	MOBILITÉ ÉLECTRO-PHORÉTIQUE	DENSITÉ (g/ml)	TAILLE (nm)	PROPORTION EC/TG	PRINCIPALES APOLIPO-PROTÉINES (APO)
Chylo-microns	Pas de migration	0,93	75-1 200	1/19	B48, E, C
VLDL	préβ	0,93-1,006	30-80	1/3,3	B100, E, C
IDL	préβ lent	1,006-1,019	27-5	1/3,5	B100, E
LDL	β	1,019-1,063	18-27	1/0,23	B100
HDL2	α	1,063-1,125	9-12	1/0,22	AI, AII, C
HDL3	α	1,125-1,210	7-9	1/0,19	AI, AII, C
préβHDL	préβ	1,210-1,250	<7 (disques)	nd	AI
Lp(a)		1,040-1,115	25		B100, (a)

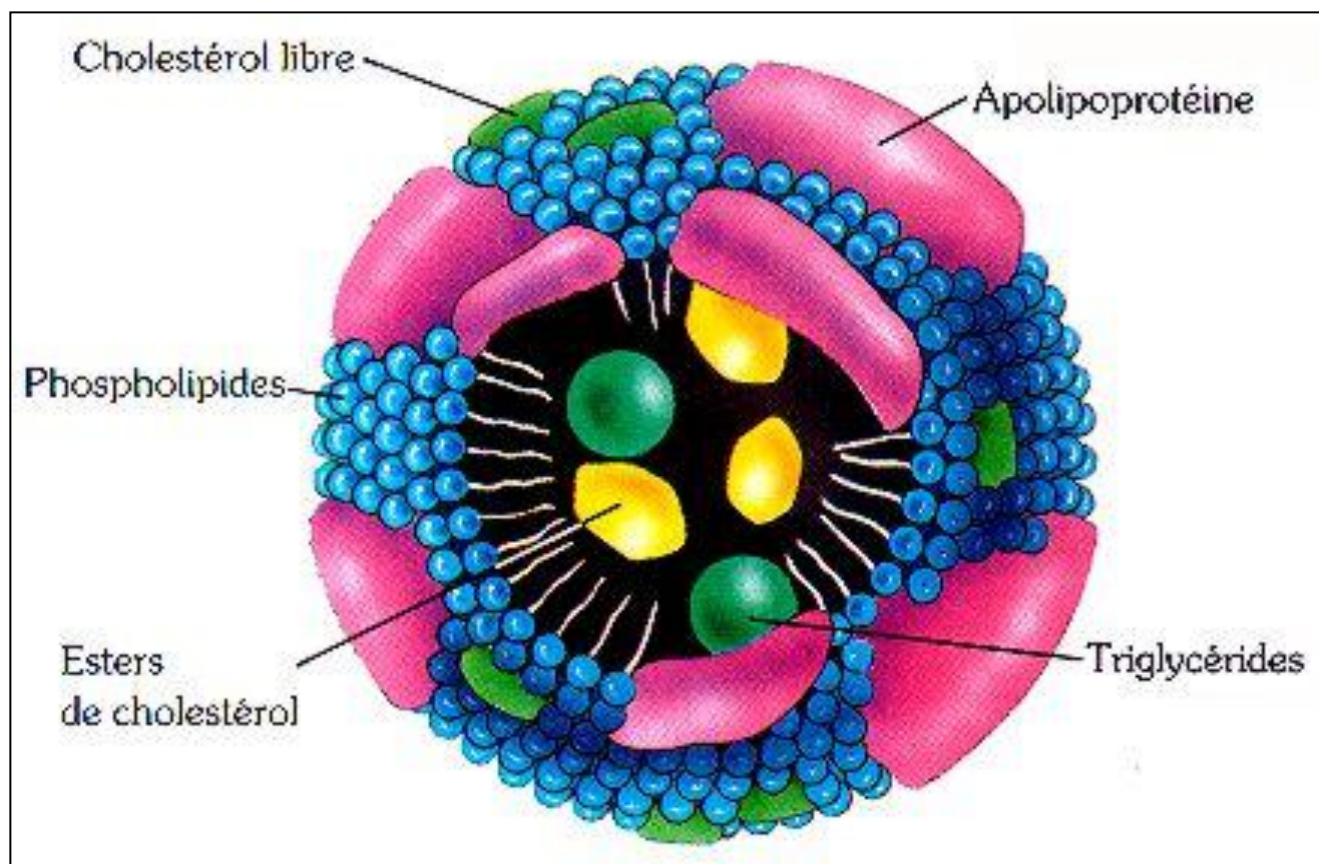


Figure 10 : Structure des lipoprotéines [33]

IV-2-2 Métabolisme des lipoprotéines

Les lipoprotéines plasmatiques sont des particules complexes constituées de lipides et d'une partie protéique spécifique appelée apolipoprotéine. Ces particules lipoprotéiques représentent un système de transport des lipides.

Elles fonctionnent de manière à maintenir les lipides solubles dans le plasma et comme un moyen de libération efficace des lipides aux tissus utilisateurs. On distingue 5 types [33]:

- les chylomicrons
- les lipoprotéines de très faible densité (VLDL : very low density lipoproteins) ;
- les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL : Intermediary density lipoproteins) ;
- Les lipoprotéines de faible densité (LDL : low density lipoproteins) ;
- les lipoprotéines de haute densité (HDL : High density lipoproteins).

IV-2-2-1. Métabolisme des chylomicrons :

Le chylomicron est synthétisé par les cellules intestinales, il représente le mode de transport des lipides d'origines alimentaires. Déversé dans la circulation lymphatique, il gagne la circulation sanguine par le canal thoracique [34]. Son rôle est de fournir les lipides alimentaires aux différents tissus de l'organisme.

Au niveau plasmatique, les chylomicrons porteurs d'apoB48 s'enrichissent d'apoC et d'apoE que leur cèdent les HDL, une fois dans les tissus périphériques, ils subissent l'action de la lipoprotéine lipase, activée par l'apoC,

qui hydrolyse les triglycérides en acides gras libres qui sont soit stockés dans les tissus, soit utilisés à des fins énergétiques ; et en glycérol qui passe dans la circulation et gagne le foie.

Les chylomicrons appauvris en TG cèdent leurs apoC aux HDL et se transforment en remnants qui gagnent le foie où ils sont catabolisés. Par l'intermédiaire des remnants, le foie reçoit le cholestérol d'origine exogène dont une partie est excrétée dans la bile et une partie intégrée dans les VLDL.

IV-2-2-2. Métabolisme des VLDL

Les VLDL sont synthétisés par le foie, et le cholestérol qu'elles contiennent provient aussi bien de l'alimentation que de la synthèse hépatique. Ils fournissent les lipides endogènes aux tissus qui en ont besoin.

Dans la circulation sanguine, elles s'enrichissent en ApoC et ApoE cédé par le HDL. Au niveau des tissus périphériques les VLDL subissent l'action de la LPL activée par l'ApoC.

Appauvris en TG, les VLDL se transforment en IDL (intermediate density lipoprotein) en perdant l'ApoC : la moitié gagne rapidement le foie où elles sont catabolisées après fixation sur les récepteurs de l'ApoE, le reste perd les ApoE et se transforme en LDL qui ne possède plus que l'ApoB100 [35].

IV-2-2-3. Métabolisme des LDL

Les LDL sont formés par le foie à partir des VLDL. Ce sont des particules très riches en cholestérol et en ApoB (figure 11). Ils transportent le cholestérol du foie vers les tissus utilisateurs.

Le LDL se fixe sur les récepteurs membranaires des cellules qui reconnaissent les ApoB100. Les complexes LDL-Rc LDL sont internalisés dans des vésicules d'endocytose tapissées par la clathrine, la vésicule perd son enveloppe de clathrine puis fusionne avec d'autres vésicules pour former des endosomes.

Les LDL se séparent de leurs récepteurs qui seront pour la plupart recyclés vers la membrane cytoplasmique, tandis que les endosomes ne contenant que les LDL fusionnent avec les lysosomes. Ils sont dégradés par les enzymes lysosomales en phospholipides par les phospholipases et en triglycérides par les lipases, et en esters de cholestérol par l'estérase.

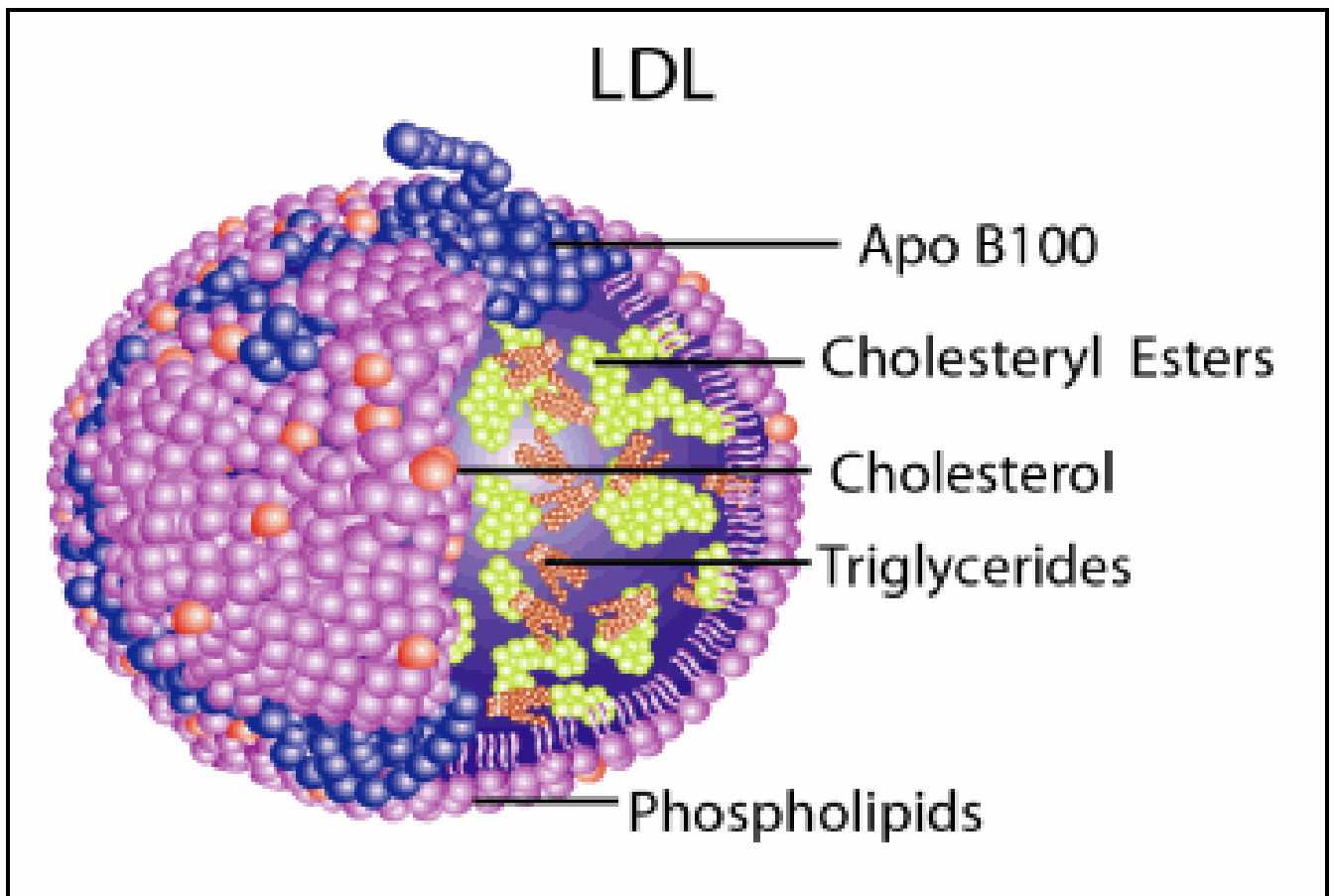


Figure 11: Structure du LDL-cholestérol [35]

IV-2-2-4. Métabolisme des HDL

Formés par le foie, les HDL naissantes ont la forme d'un disque à double feuillet riche en phospholipides et en cholestérol non estérifié. Dans la circulation elles acquièrent l'ApoA1, ApoC et ApoE. L'ApoA1 active la LCAT (lécithine cholestérol acyltransférase) enzyme qui estérifie le cholestérol. Les esters de cholestérol apolaire migrent vers le centre de l'HDL qui devient sphérique laissant à la périphérie des sites libres pour de nouvelles molécules de cholestérol.

Ainsi, le rôle des HDL est de capter le cholestérol libre excédentaire des tissus périphériques qui seront estérifié par la LCAT [36]. Les HDL captés par le foie lui cèdent leur cholestérol qui rejoint le pool hépatique.

VI-2.3. Les gouttelettes lipidiques

Les gouttelettes lipidiques ont longtemps été supposées n'être que des structures de stockage de lipides. Cependant des études récentes suggèrent qu'elles jouent également un véritable rôle dans l'homéostasie lipidique.

En effet, de nombreuses études ont révélé que les protéines structurant les gouttelettes lipidiques étaient pourvues de propriétés fonctionnelles souvent essentielles aux processus cellulaires [32, 37]. De ce fait, ces gouttelettes apparaissent aujourd'hui comme des organelles très actives.

Elles ont notamment été impliquées dans la synthèse des membranes, le métabolisme du cholestérol, le transport des lipides ou encore la régulation de la balance énergétique.

Ce sont par ailleurs des structures extrêmement mobiles et dynamiques, notamment grâce à des mouvements s'effectuant le long des microtubules du

cytosquelette. Les gouttelettes lipidiques sont des structures globulaires cytoplasmiques de taille variable selon le type cellulaire, elles prennent naissance au niveau de la membrane du RE où des sites riches en lipides neutres bourgeonneraient entre les deux feuillettes de la bicouche lipidique [38], ainsi les gouttelettes lipidiques sont constituées de 3 couches concentriques (figure 12) :

- Un cœur de lipides neutres constitué de triacylglycérols (triglycérides), de diacylglycérols et d'esters de cholestérol, dans des proportions variables selon le type cellulaire [39];
- Une monocouche externe associant des phospholipides et du cholestérol libre.
- Des protéines spécifiques associées à la monocouche phospholipidique, assurant d'une part un rôle structural dans l'architecture de la gouttelette, d'autre part un rôle fonctionnel dans différents processus liés au métabolisme lipidique.

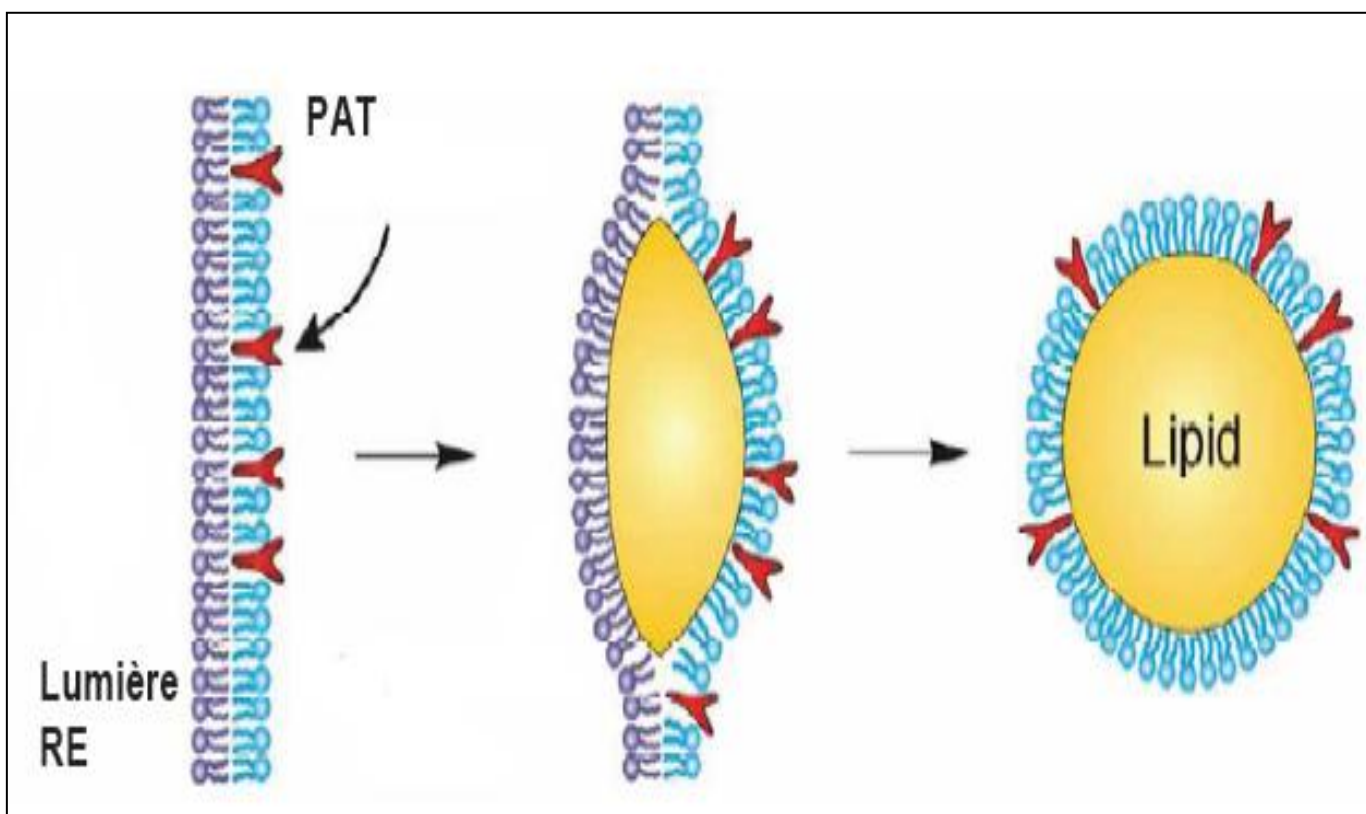


Figure 12 : Modèle de bourgeonnement des gouttelettes lipidiques [40]

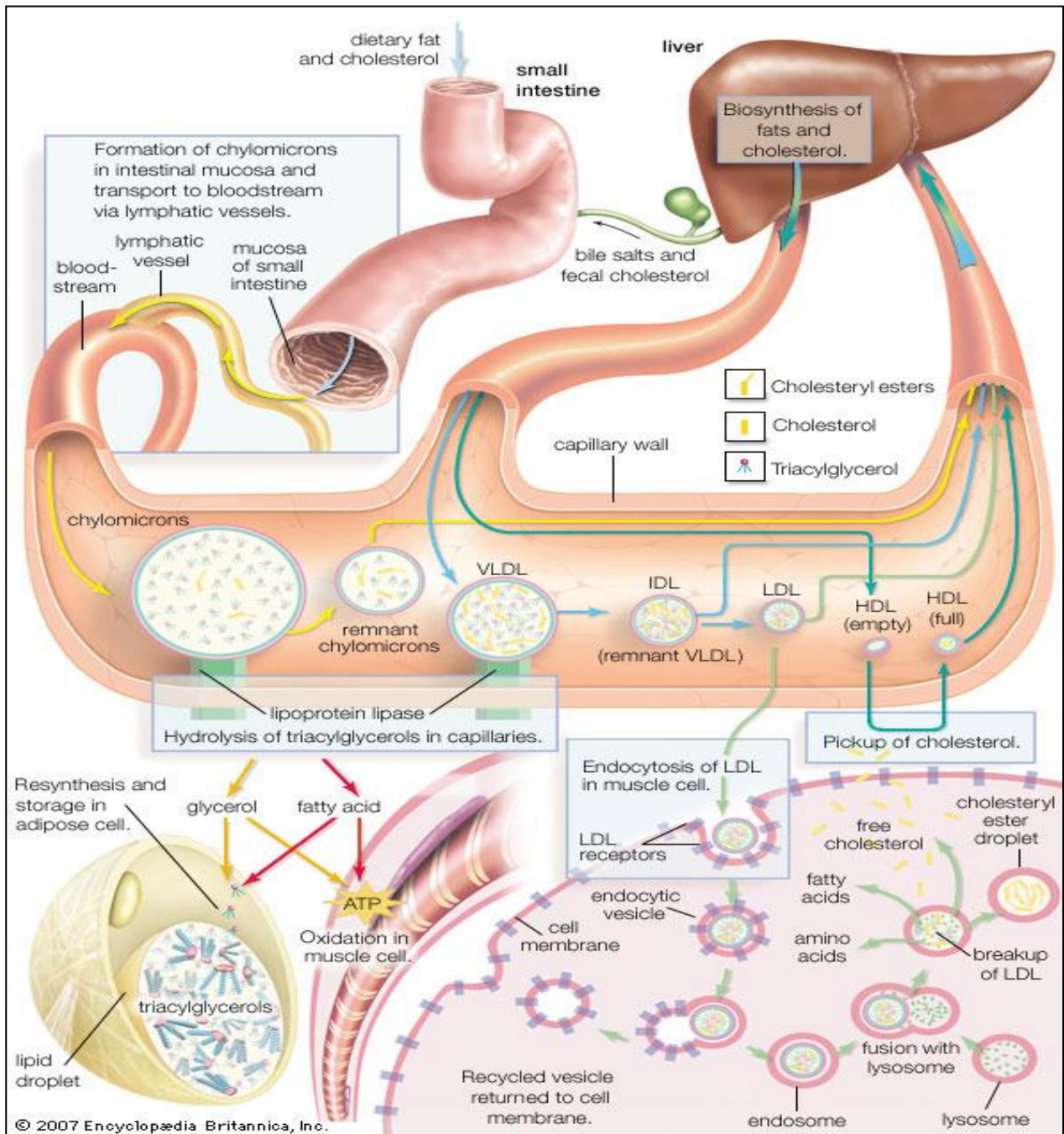


Figure 13 : Schéma récapitulatif des principales voies du métabolisme des lipoprotéines [31].

IV-3 Analyse des résultats :

L'infection par VHC entraîne un déséquilibre de l'homéostasie lipidique cruciale pour le cycle de vie du virus. L'objectif de ce travail était d'étudier ces perturbations en comparant le profil lipidique de 2 groupes l'un porteur chronique du VHC et l'autre sain, puis de corrélérer dans un second temps les différents paramètres lipidiques aux données virologiques et histologiques (Charge virale VHC, degré de fibrose hépatique).

Notre étude a mis en évidence une diminution significative des concentrations sériques du cholestérol total et du LDL-C chez les porteurs chroniques du VHC. Il n'a cependant pas été noté de différence significative des concentrations du HDL-C et des triglycérides entre notre population VHC+ et le groupe témoin.

La corrélation des paramètres lipidiques (Groupe VHC+) avec la charge virale et le degré de fibrose n'était significative que pour le LDL-C. Ainsi, c'est pour les charges virales les plus élevées et les stades avancés de fibrose hépatique que les taux de LDL-C ont été les plus bas.

Ces résultats sont en cohérence avec la plupart des données de la littérature incluant plusieurs séries de patients.

Tableau 3 : récapitulatif des principales études du profil lipidique [41]

Etudes	Génotypes	Cholestérol	Triglycéride	Apolipoprotéines
berfaty et al. (2001)	(1a, 1b, 3a)	Diminué	NS	apoB diminuée
Petit et al. (2003)	(1, 2, 3, 4, 5)	Diminué	Diminué	apoB diminuée
Zhu et al. (2009)	(U)	LDL-C Diminué	NS	apoB diminuée
Siagris et al. (2005)	(1a, 1b, 2a, 3a, 4 and U)	(HDL-C et LDL-C) Diminué	NS	-
Hofer et al. (2002)	(1, 3, 4)	Diminué	NS	-
Marzouk et al. (2007)	(4)	LDL-C Diminué	Diminué	-
Dai et al. (2008)	(1b, 2a, 2b, and U)	Diminué	Diminué	-
Price (2006)	(U)	-	-	Présence d'allèle apoE2 Présence d'allèle apoE3
Wozniak et al. (2002)	(U)	-	-	-
Mawatari et al. (2009)	1b	Elevé	TG élevé dans VLDV	-

NS : non significatif

Marzouk et al. ont évalué le profil de risque cardio-vasculaire au cours de l'hépatite chronique C chez une cohorte de 765 patients. Ces patients avaient un profil lipidique favorable avec des concentrations sériques de CT, LDL-C, TG basses et un taux d'HDL-C élevé [42].

Petit et al. ont corrélié le taux sérique de l'apoprotéine b à la charge virale, au degré de stéatose et de fibrose hépatique chez 109 patients VHC+ n'étant ni cirrhotiques ni diabétiques. Cette étude a permis de retrouver :

- 1- Une hypobetalipoprotéïnémie significative chez les sujets VHC+.
- 2- Une corrélation significative de l'hypoapoprotéïnémie b avec l'importance de la charge virale, le degré de stéatose et de fibrose hépatique.

Une valeur prédictive du taux de l'apoprotéine b sur le degré de réponse au traitement par l'interféron. Si le taux de l'apoprotéine b est trop bas, la réponse au traitement en est médiocre et vis versa [43].

Dans notre série, nous n'avons pas pu doser le taux de l'apoprotéine b, mais les résultats obtenus étaient les mêmes avec le LDL-C dont le composant protéique n'est autre que l'apoprotéine b.

Dans une étude cas témoins, Hsu et al. ont comparé le profil métabolique de 500 sujets VHC+ à celui de 536 témoins sains. Les résultats ont objectivé que l'infection par le VHC était associée à des taux bas de CT, LDL-C, TG et à un taux élevé d'HDL-C. Nos résultats sont les mêmes pour le CT et le LDL-C. Les taux de TG et de HDL-C n'étaient cependant pas significativement différents dans nos 2 groupes [44].

Ces observations soulèvent l'importance des interactions entre le VHC et les voies du métabolisme lipidique. Le sort du virus est en fait scellé à celui des lipides dans l'hépatocyte sur 3 niveaux :

- 1- L'entrée cellulaire du VHC.
- 2- L'assemblage des VLDL et gouttelettes lipidiques.
- 3- La réplication du VHC

IV-3-1 Entrée cellulaire du VHC :

L'adsorption du VHC sur les cellules cibles lui permet ensuite de pénétrer dans la cellule. Cet événement précoce initie l'infection en fixant sur ses récepteurs spécifiques le virus, ce qui aboutit au relargage de son ARN messager dans le cytoplasme. Cette étape initiale est un déterminant majeur au tropisme cellulaire et un point critique pour la pathogénèse virale.

L'étude de l'interaction initiale entre les protéines virales et les récepteurs de la cellule hôte est importante pour la mise au point de substances capables de bloquer cette interaction et de ce fait pour le développement d'une nouvelle approche thérapeutique anti-VHC.

Le développement récent de différents modèles d'étude du HCV a permis l'identification de plusieurs protéines cellulaires de surface impliquées dans l'entrée du HCV. Les données actuelles mettent en évidence que l'entrée du HCV est un processus complexe composé de plusieurs étapes séquentielles.

La contribution exacte de chaque molécule impliquée dans l'entrée du HCV reste à déterminer, mais l'état actuel des connaissances nous permet de proposer un modèle fait de plusieurs récepteurs candidats [45].

IV-3-1-1 Les glycosaminoglycanes

Les glycosaminoglycanes (GAG) présents à la surface des cellules représentent un premier site de liaison pour de nombreux virus, incluant les Flaviviridae. Il existe différents types de GAG : le chondroïtine sulfate, le dermatane sulfate, le kératane sulfate, l'héparane sulfate et l'acide hyaluronique [45]. En utilisant différents systèmes d'étude (protéine E2 soluble, VLP, HCVpp, HCVcc, virus issu de plasma), plusieurs auteurs ont montré que l'héparine, un homologue des héparanes sulfates et de l'héparinase, capable de dégrader les héparanes sulfates à la surface des cellules, inhibaient l'adsorption du HCV [45,46, 47].

Ainsi, l'interaction du VHC avec les GAG n'est pas clairement établie. La formation d'un site d'interaction avec les GAG dans la structure tridimensionnelle des particules n'est pas exclue. Par ailleurs, il est possible que les particules du HCV interagissent avec les GAG de façon indirecte, par exemple, par l'intermédiaire des lipoprotéines associées aux particules du HCV [45].

IV-3-1-2 Le récepteur des LDL

Le récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDLr) permet le transport du cholestérol contenu dans les lipoprotéines depuis le milieu extracellulaire jusque dans la cellule. Le ligand physiologique le plus important du LDLr est le LDL, dont le composant protéique primaire est l'apolipoprotéine B100. De plus, le récepteur au LDL est un site de haute affinité pour les lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine E, comme certaines formes de lipoprotéines à très faible densité (VLDL) et certaines lipoprotéines de densité intermédiaire [48].

L'implication du LDLr dans l'entrée cellulaire du VHC résulte de l'observation que l'infection par le VHC est fréquemment associée à une cryoglobulinémie de type mixte. En effet, les VLDL sont sélectivement associés au VHC dans les complexes de cryoglobuline de type II. Ces observations et la découverte que les anticorps dirigés contre les bêtalipoprotéines précipitent le VHC à partir de sérums d'individus infectés ont donc suggéré que le LDLr puisse être un récepteur pour le VHC complexé aux VLDL ou aux LDL (figure 14) [49, 50]. En effet, l'endocytose du VHC est corrélée avec l'expression et l'activité des LDLr, comme le montrent des expériences de compétition avec des anticorps anti-LDLr, anti-apolipoprotéine B et E ainsi qu'avec des VLDL et LDL purifiés [51]. Enfin, le LDLr n'est pas le récepteur exclusif d'entrée cellulaire du VHC, l'internalisation du virus serait induite par le LDLr via l'association du VHC avec les LDL et serait suivie d'une étape impliquant l'interaction entre glycoprotéines virales et leurs récepteurs, aboutissant ultimement à la fusion membranaire et la pénétration de la nucléocapside dans le cytosol [52].

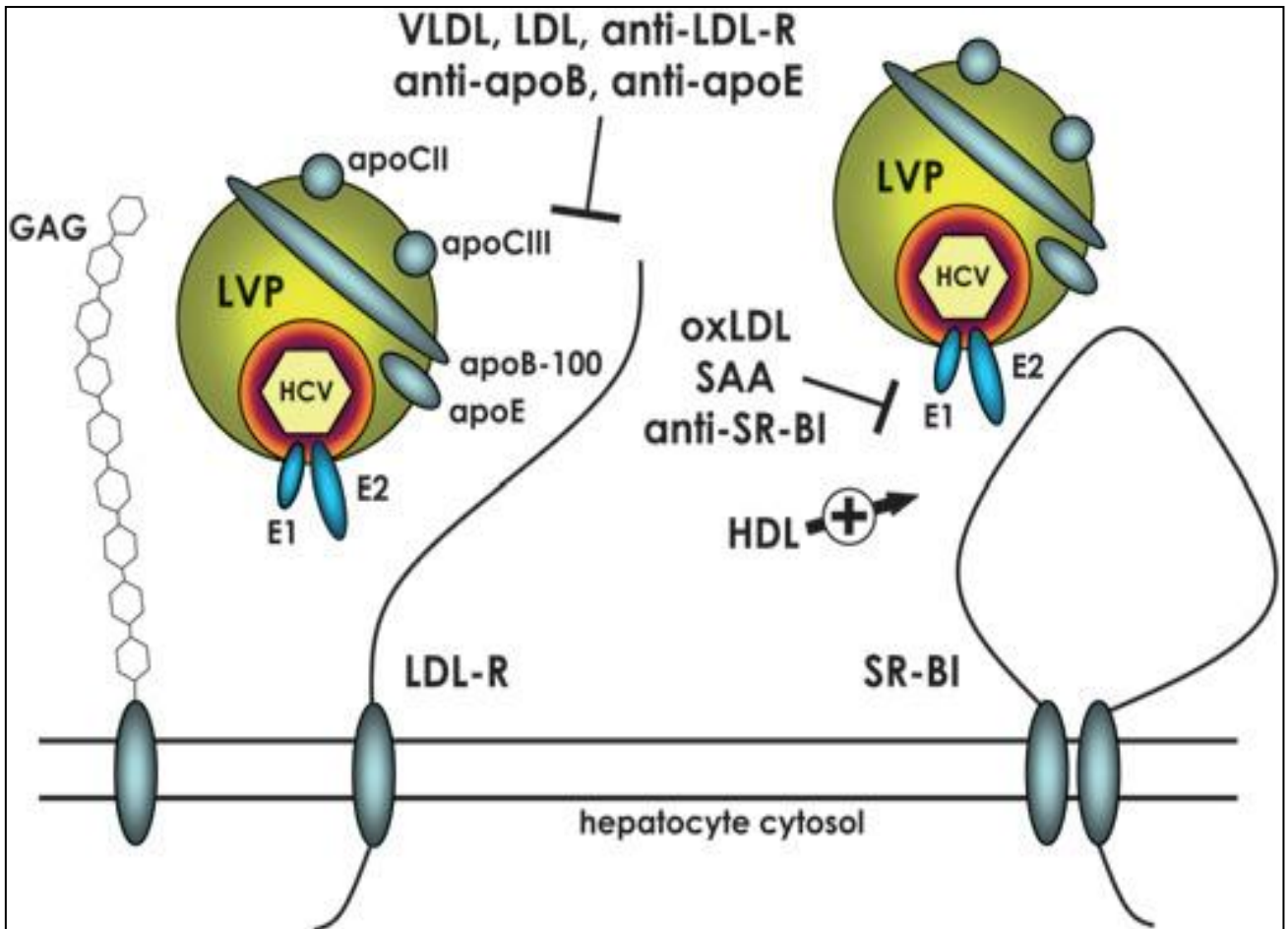


Figure 14 : Interactions entre le VHC et les récepteurs des lipoprotéines à la surface de l'hépatocyte [51].

IV-3-1-3 Le récepteur scavenger SR-BI

Le récepteur scavenger SR-BI est une glycoprotéine de 509 acides aminés dont les deux extrémités C et N-terminales sont cytoplasmiques et, conjointement aux domaines transmembranaires adjacents (Figure 15 (a)), encadrent un large domaine extracellulaire impliqué dans le métabolisme lipidique [45,48].

Parmi ses différentes propriétés, SR-BI est notamment responsable de l'assimilation sélective des esters de cholestérol à partir des lipoprotéines de forte densité (HDL) qu'il lie, via un mécanisme à deux étapes impliquant l'attachement de ces lipoprotéines à son domaine extracellulaire suivi par l'assimilation des lipides (Figure 15 (b)) [53]. SR-BI sert également de récepteur pour les lipoprotéines de faibles densités, natives ou modifiées. À ce titre, de manière similaire au LDLr, il permet d'induire la liaison et l'internalisation de particules virales de faible densité, dérivées du plasma, via leur association avec les bêtalipoprotéines [54].

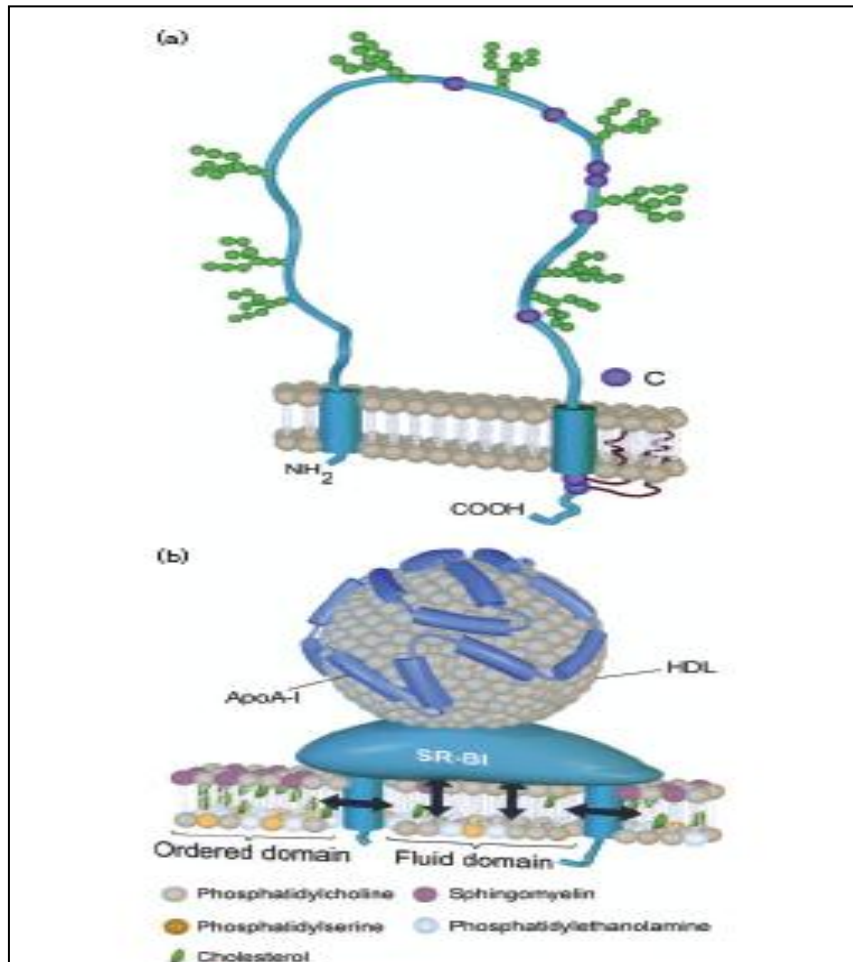


Figure 15 : (a) : Représentation schématique du SR B 1

(b) : Modèle de fixation du HDL par le SR B1 [55]

IV-3-1-4 La protéine CD81

C'est une protéine de 26 kDa appartenant à la famille des tétraspanines. Les protéines de cette famille contiennent quatre passages transmembranaires, un court domaine intracellulaire et deux boucles extracellulaires appelées « petite boucle extracellulaire » (SEL) et « grande boucle extracellulaire » (LEL) (Figure 16) [45, 56, 57].

De nombreuses études utilisant des HCVpp et des HCVcc ont confirmé l'implication de CD81 dans l'entrée du HCV. Il a récemment identifié un partenaire de CD81 capable de moduler l'entrée du HCV. Ce partenaire, appelé EWI-2wint, est exprimé dans un grand nombre de lignées cellulaires mais est absent dans les hépatocytes. L'entrée du VHC requiert ainsi la présence de CD81 mais aussi l'absence de EWI-2wint. Ces résultats permettent d'émettre l'hypothèse que l'hépatotropisme du VHC ne serait pas lié uniquement à la présence de récepteurs spécifiques mais également à l'absence d'un inhibiteur spécifique au niveau des hépatocytes [58].

IV-3-1-5 Les protéines claudines

Très récemment, Evans et al. ont identifié une nouvelle protéine impliquée dans l'entrée du VHC : claudine-1 (CLDN1) . Cette protéine appartient à la famille des claudines composée de 24 membres impliqués dans la formation des jonctions serrées. Ces protéines sont constituées de deux boucles extracellulaires, trois domaines intracellulaires et quatre passages transmembranaires (Figure 16).

Le rôle exact des CLDN n'a pas encore été élucidé mais, puisque ces protéines sont strictement localisées au niveau des jonctions serrées dans les hépatocytes polarisés, les CLDN pourraient agir après une migration latérale des complexes virus-récepteurs au niveau des jonctions serrées [59].

IV-3-1-6 Modèle de l'entrée du VHC dans les cellules cibles

Les données actuelles mettent en évidence que l'entrée du VHC est un processus complexe composé de plusieurs étapes séquentielles (Figure 17). Les GAG et le LDL-R pourraient faciliter l'attachement initial des particules virales sur les cellules, par une interaction directe avec les protéines E1E2 ou par l'intermédiaire des lipoprotéines (représentées par une sphère jaune) associées aux particules virales.

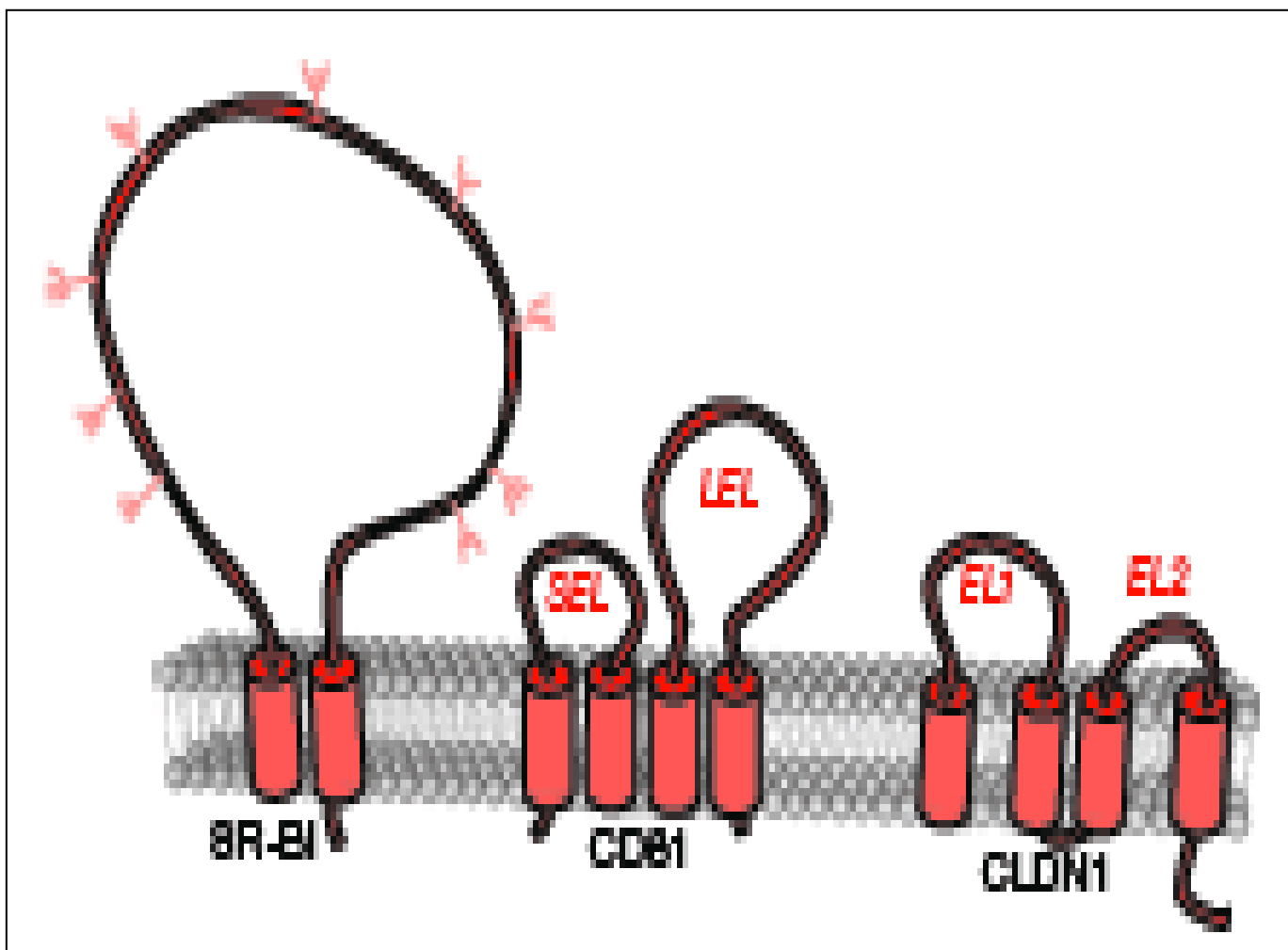


Figure 16 : Représentation schématique de SR-BI, CD81 et CLDN1 [45].

Après cette étape initiale de liaison, la particule interagit probablement avec SR-BI et CD81. CLDN1 agit à une étape tardive du processus d'entrée, après l'attachement, l'interaction avec CD81 et probablement après une migration latérale des complexes virus-récepteurs jusqu'aux jonctions serrées. Le VHC entre alors dans les cellules par endocytose dépendante de la clathrine jusqu'aux endosomes précoces où la fusion des membranes se produit.

Ainsi, le processus d'entrée du VHC est étroitement lié aux voies de captation cellulaire des lipoprotéines. Le métabolisme cellulaire des lipoprotéines va alors conditionner en grande partie le sort du virus à l'intérieur de l'hépatocyte.

IV-3-2 Assemblage des VLDL et gouttelettes lipidiques

La liaison du virus et son internalisation dans l'hépatocyte est suivie par la traduction du génome ARN du VHC. L'assemblage et la sécrétion du VHC dépend de la voie des VLDL et dès son entrée dans la cellule, le virus adopte les voies de métabolisme des VLDL et détourne le métabolisme cellulaire des lipides pour assurer un microenvironnement propice à sa réplication.

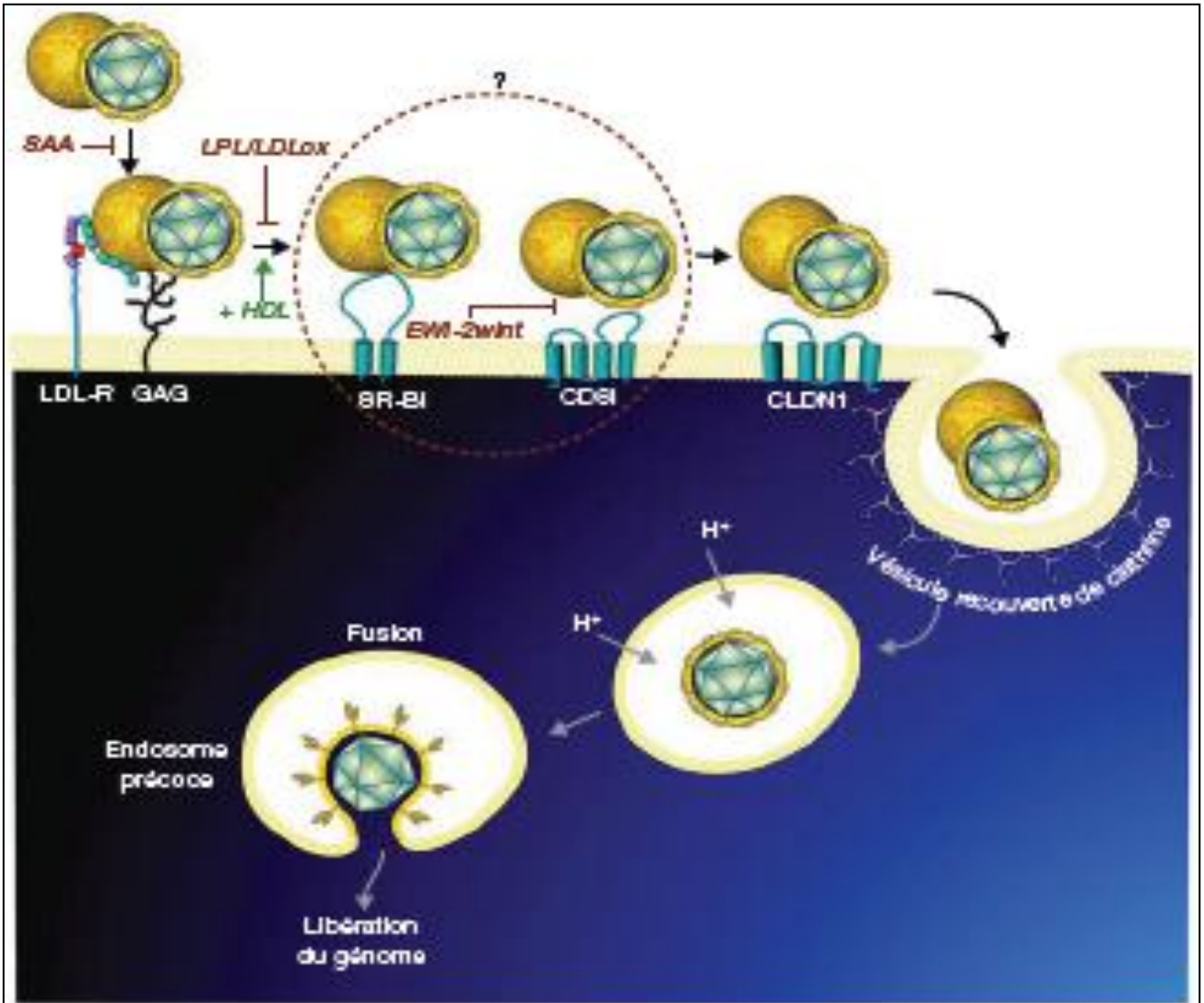


Figure 17: Modèle de l'entrée cellulaire dans la cellule cible [60].

Il semble aussi que le virion VHC et les VLDL ont un itinéraire commun de sécrétion et les réactifs qui bloquent la sécrétion des VLDL inhibent également celle du VHC.

Le VLDL est assemblé et secrété par les hépatocytes. Le VLDL contient un noyau central riche en lipides neutres, des triglycérides et de cholestérol, entouré par une monocouche de phospholipides riche en apolipoprotéines [61].

La première étape de l'assemblage des VLDL implique le transfert des lipides sur l'apolipoprotéine B (ApoB) par la protéine de transfert microsomal (MTP). La MTP est une enzyme intracellulaire qui transfère les lipides sur l'ApoB et lui permet d'acquérir une conformation appropriée et de poursuivre sa translocation dans le réticulum endoplasmique.

Au terme de cette première étape, une lipoprotéine intermédiaire est formée [62]. Cette dernière subit alors une étape de maturation qui consiste en la fusion avec une vésicule lipidique dépourvue d'ApoB et générée par la MTP elle-même (figure 18). Au final, la lipoprotéine mature qui résulte de ce processus intracellulaire est secrétée dans le milieu extracellulaire.

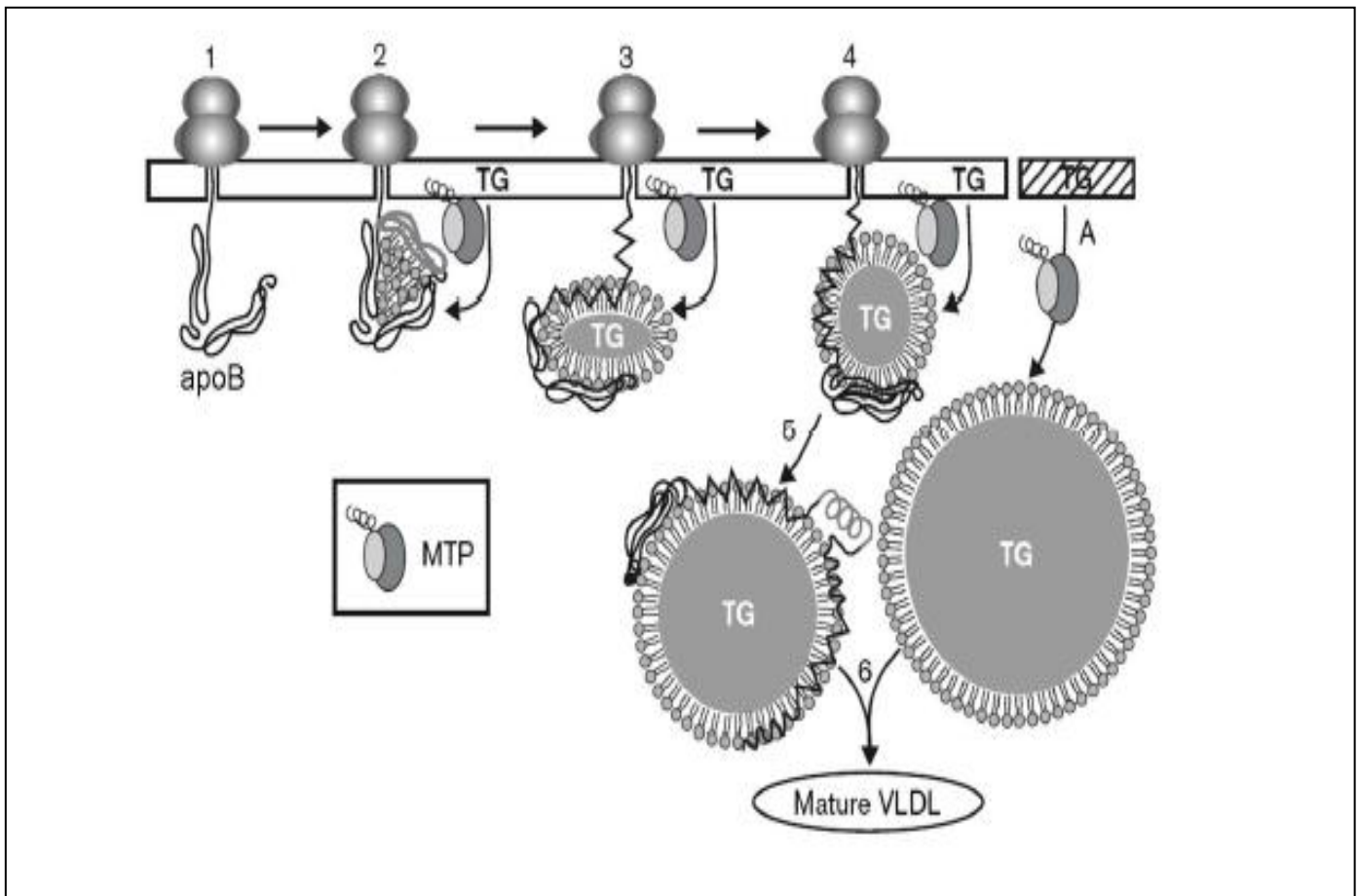


Figure 18 : *Modèle d'assemblage des VLDL* [63].

Plusieurs études ont mis en évidence un effet direct de la protéine de capsid du VHC sur la sécrétion de l'ApoB, des triglycérides et, en conséquence, des VLDL. Le mécanisme précis de cet effet serait l'induction par la protéine de capsid d'une réduction de l'activité de la MTP. Certaines données obtenues in vitro corroborent les résultats obtenus chez les souris transgéniques exprimant la capsid du VHC et il semble ainsi très plausible que la capsid du VHC pourrait jouer un rôle dans la constitution de la stéatose au cours de l'hépatite chronique C (Figure 19).

Ainsi le VHC utilise le métabolisme des VLDL à son profit, et il fusionne avec les VLDL au cours de leur maturation pour générer des particules lipovirales LVPS qui sont sécrétées dans le milieu extra-cellulaire par la voie VLDL [64].

Récemment, il a été mis en évidence des interactions entre la protéine NS5a du VHC et le métabolisme lipidique suggérant qu'elle pourrait également jouer un rôle dans la constitution de la stéatose au cours de l'hépatite chronique C.

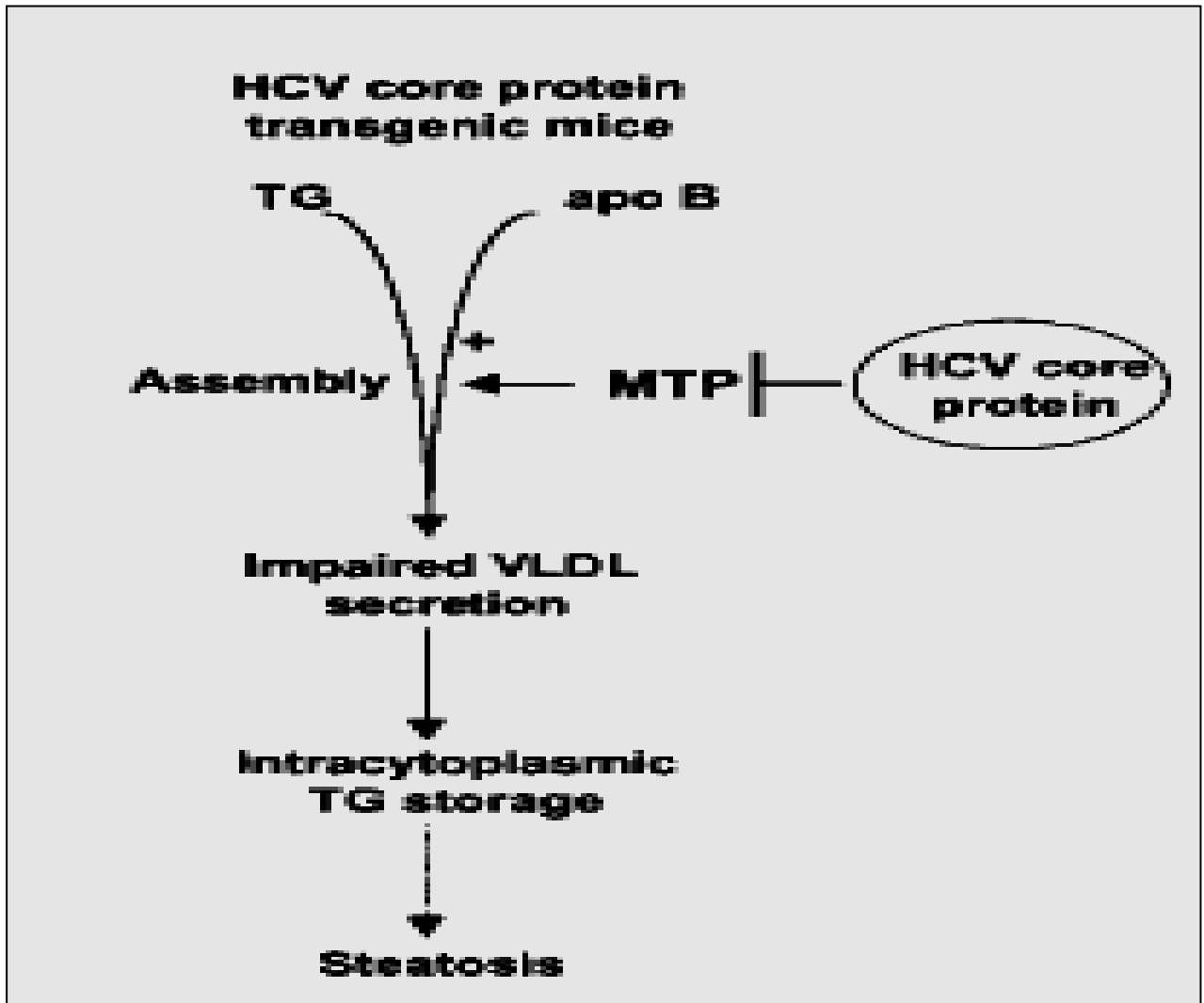


Figure 19 : Mécanisme de genèse de la stéatose par le VHC chez les souris transgéniques [65].

Il a aussi été récemment révélé que la protéine de la capsid du VHC induit une redistribution des gouttelettes lipidiques autour des microtubules organisés au centre LD dans la région périnucléaire, précédée par l'accumulation des protéines de la capsid à la surface LD [66] (figure 20). La majorité des triglycérides incorporés dans les particules VLDL proviennent des gouttelettes lipidiques, donc il est possible que cette redistribution des LD à proximité des sites de réplication du VHC améliore les chances de fusion ou d'incorporation des virions naissantes ou nucléocapsid dans les VLDL.

De plus, une telle redistribution pourrait négativement influencer l'assemblage des VLDL en perturbant la disponibilité des LD qui est la principale source de lipides nécessaires pour la synthèse des VLDL [66].

À la lumière de ces observations, on peut déduire que l'infection par le VHC influe sur la composition biochimique des lipoprotéines et finit par affecter le métabolisme des lipides [67].

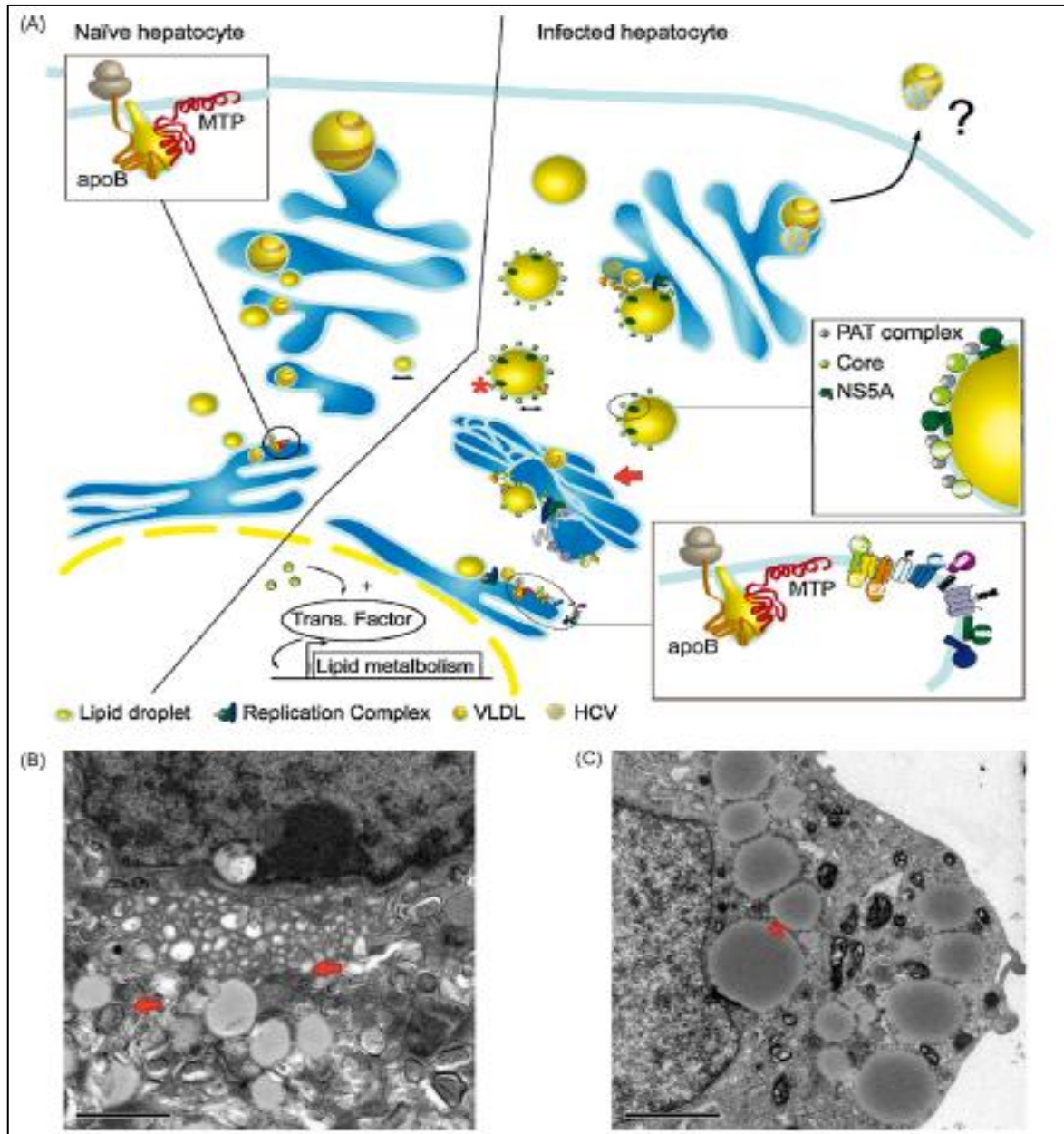


Figure 20 : Schéma récapitulatif des interactions du VHC avec le métabolisme lipidique [41] :

- (A) La voie de sécrétion du VLDL au niveau de l'hépatocyte non infectée et infectées par le VHC.
- (B) La modification du reticulum endoplasmique des cellules infectés, avec formation du réseau membranaire.
- (C) Vue en microscopie électronique d'un HuH7 cellules infectées hébergeant grosses gouttelettes de lipides.

IV-3-3 L'interaction avec la réplication du VHC :

Le virus de l'hépatite C réplique son génome au sein d'un complexe de réplication composé de l'ensemble des protéines virales non structurales, le rôle de ces différentes protéines dans la réplication n'est pas établi précisément. Néanmoins, la protéine virale NS5A est indispensable à la réplication, car, ses nombreuses interactions, aussi bien avec les protéines virales, qu'avec des protéines cellulaires, semblent lui conférer un rôle clé dans la régulation du processus.

Une interaction complexe entre la réplication de l'ARN du VHC et le métabolisme lipidique cellulaire a été démontrée. En effet, des études récentes ont montré que la voie du mévalonate est nécessaire pour la réplication du virus [68] (*Figure 21*). Le produit de cette voie est un lipide géranylgeranyle qui est essentiel dans la réplication de l'ARN du VHC, ce postulat est justifié par le fait que le traitement des cellules cultivées par de la lovastatine ; un médicament anti-cholestérol qui inhibe la coenzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl A (HMG CoA) réductase, entraîne un blocage de la voie du mévalonate [69], inhibant ainsi la réplication de l'ARN du VHC [70]. Ce blocage a été levé non pas par l'ajout du cholestérol mais par l'addition du géranylgeraniol [68,70].

Le géranylgeranyle sert de substrat lipidique pour la géranylgeranylation post-traductionnelle des protéines, qui se fixe de façon covalente à diverses protéines cellulaires afin de faciliter leur association à la membrane [71], pour former un réseau membranaire situé à la périphérie du noyau, qui a récemment été identifié comme étant le site de la réplication de l'ARN viral.

Cette notion est confirmée par le fait que la réplication du VHC pourrait être bloquée par un inhibiteur de la transférase géranylgeranyle I [70], une enzyme qui transfère les groupes géranylgeranyle aux protéines cellulaires [71].

Dans la mesure où le VHC ne possède pas une protéine virale qui contient la signature COOH-terminal, le motif CAAX (c'est-à-dire cystéine-XX-leucine ou l'isoleucine, dans laquelle X est un acide aminé aliphatique) qui caractérise la géranylgeranylation, on a supposé que la protéine de l'hôte geranylgeranylée peut être nécessaire pour la réplication de l'ARN du VHC. En effet, une protéine de l'hôte de 50 kDa geranylgeranylée a été trouvée à la co-immunoprécipitation avec la protéine NS5A viral [72], il s'agit de la protéine geranylgeranylée FBL2.

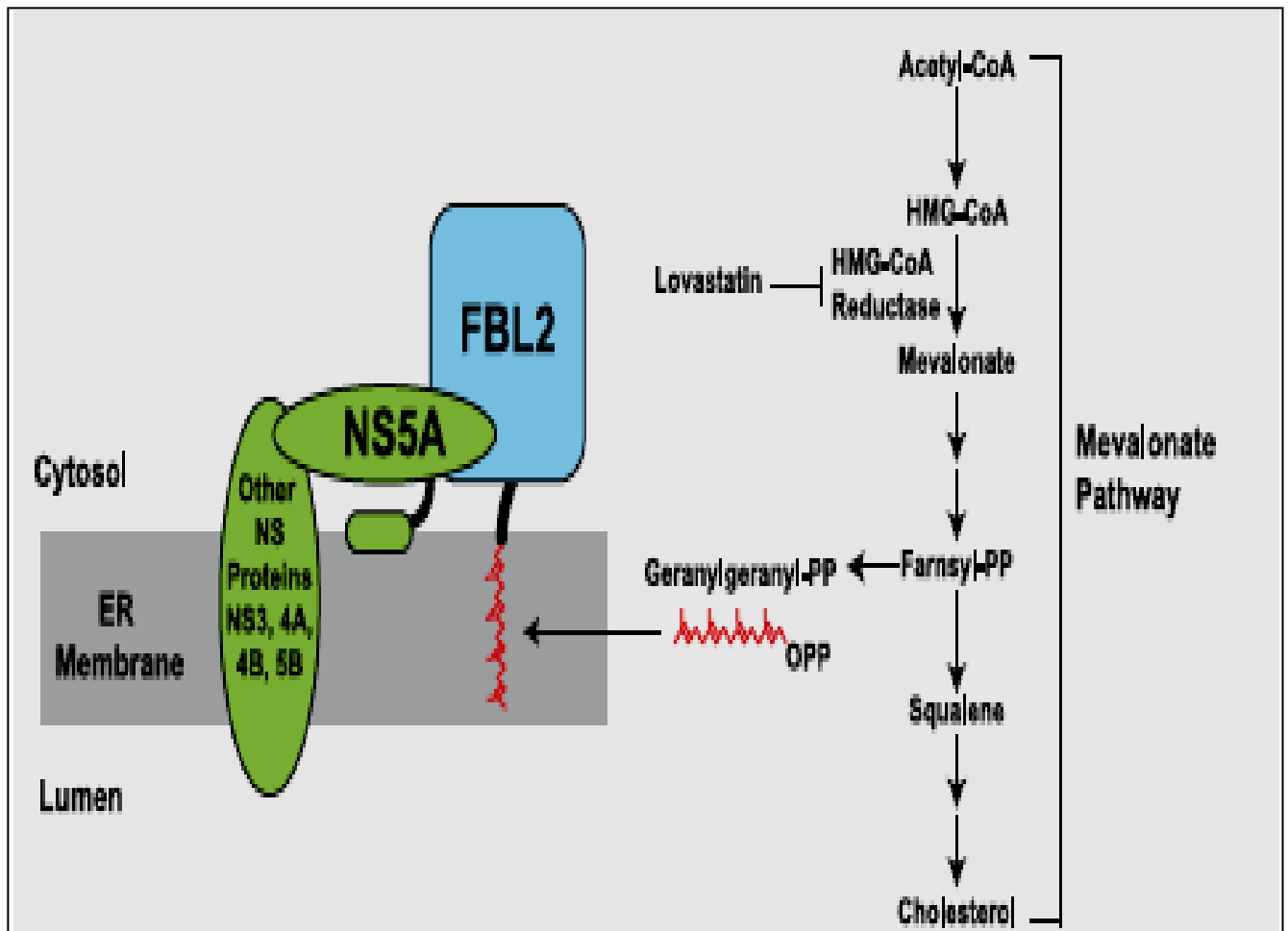


Figure 21 : Mécanismes d'interaction de la voie du mévalonate avec la réplication du VHC [72]

La géranylgeranylation de FBL2 semble être critique pour la réplication du VHC puisqu'elle est indispensable pour l'association entre FBL2 et NS5A, et cette interaction est nécessaire pour la réplication d'ARN du VHC [72] (Figure 21). Il convient de noter que toutes les études susmentionnées utilisaient des réplicons du VHC de génotype 1.

IV-3-4 Les futures orientations thérapeutiques :

Le traitement de l'hépatite C a été considérablement amélioré par l'association interféron- α /ribavirine ; il demeure cependant une préoccupation majeure puisque seulement 30 à 40 % des malades traités, en moyenne, bénéficient d'une réponse complète et prolongée [73, 74].

Le VHC a une particularité qui n'a pas été observé chez d'autres virus, c'est que son cycle viral dépend des voies du métabolisme lipidique des cellules hôtes. Ainsi, les médicaments qui ciblent le métabolisme lipidique pourraient être utiles dans le traitement de l'infection par VHC. En effet, la connaissance des sites d'interaction entre le métabolisme lipidique et le VHC, a permis l'identification des facteurs de l'hôte impliqués dans ce processus, représentant ainsi des cibles thérapeutiques potentielles ouvrant les portes aux éventuels traitements anti-VHC qui seront prometteurs.

Masanori et al. Ont développé récemment un système de réplication de la longueur du génome de l'ARN du VHC, c'est un système de dosage, qui permet la quantification rapide et précise de la réplication de l'ARN du virus.

Cette étude consiste à utiliser ce système pour évaluer l'activité anti-VHC des inhibiteurs du 3hydroxy-3-méthylglutaryl CoA (HMG CoA) réductase, appelés statines, et à connaître ces effets en combinaison avec l'interféron- α .

Ils ont calculé l'activité anti-VHC des 5 types de statines (atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine et simvastatine). La fluvastatine a présenté la plus forte activité anti-VHC. Alors que l'atorvastatine et la simvastatine ont montré un effet inhibiteur modéré. Toutefois, la lovastatine, qui a été récemment considérée comme un inhibiteur de la réplication du VHC, a été démontré qu'elle présente la plus faible activité anti-VHC. Tandis que la pravastatine n'enregistre aucune activité anti-VHC, malgré qu'elle entraîne une inhibition de HMG-CoA réductase [75].

L'activité inhibitrice des statines est levée par l'addition du mévalonate ou du géranylgéranol .

La combinaison de l'interféron- α avec les statines (sauf pour la pravastatine) induit une très forte activité anti-VHC, ce qui pourraient apporter un bénéfice considérable pour le traitement de l'hépatite virale chronique C.



Conclusion



L'hépatite virale C reste un problème de santé publique dans le monde, nécessitant beaucoup plus d'effort, notamment en matière de prévention, de dépistage et de traitement.

Depuis la découverte du VHC, de nombreuses études portant sur les détails des mécanismes de l'infection par le VHC et son interaction avec le métabolisme lipidique ont été menées, conférant une approche métabolique à l'hépatite C.

Notre étude avait pour but d'élucider la corrélation entre le VHC et le métabolisme lipidique. En effet des altérations du profil lipidique ont été observées chez les sujets atteints par rapport aux sujets témoins.

En concordance avec d'autres études sur différents géotypes, la notre a clairement démontré que le VHC est capable de moduler les voies du métabolisme des lipoprotéines et des gouttelettes lipidiques au niveau de la cellule hôte pour accomplir son cycle virale. Par conséquent, une stéatose hépatique peut se développer avec répllication virale et progression de la fibrose.

Le métabolisme lipidique de l'hôte a un rôle crucial dans l'infection par le VHC. Cette interaction permet la conception de nouveaux principes thérapeutiques, notamment l'utilisation des statines associées aux anti-viraux classiques.

Cette approche peut améliorer la prise en charge des malades, et devrait permettre de diminuer considérablement la morbidité et la mortalité liées à l'hépatite C.



Résumé



Résumé

Intitulé de la thèse : Perturbations du métabolisme lipidique au cours de l'hépatite C chronique : Etude cas-témoins à propos de 30 cas.

Auteur : Benbria Sanaa

Mots clés : Hépatite c, Métabolisme lipidique, statines.

L'hépatite chronique C représente un problème de santé publique majeur, on estime en effet à plus de 200 millions le nombre de personnes porteurs chroniques du VHC à travers le monde.

Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la connaissance des aspects physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques de l'Hépatite C, la faisant passer d'une maladie virale purement hépatique à une maladie métabolique complexe avec des conséquences extrahépatiques. Plusieurs études ont ensuite suggéré l'existence d'une interaction directe entre le VHC et le métabolisme lipidique.

Notre étude avait pour objet de comparer le profil lipidique d'un groupe de porteurs chroniques du VHC à celui d'un groupe de témoins sains et de corrélérer les perturbations lipidiques observées aux différents paramètres virologiques et histologiques.

Chez les 30 porteurs chroniques du VHC, les taux de cholestérol total et du LDL-Cholestérol étaient significativement plus bas que ceux des témoins. Dans le groupe infecté, nous avons noté une corrélation significative entre les taux de LDL-cholestérol et la charge virale ainsi que le stade de fibrose hépatique.

En concordance avec la plupart des travaux publiés, notre étude a clairement démontré que le VHC module le métabolisme des lipides chez l'hôte pour faciliter son entrée cellulaire, sa réplication, son assemblage, et sa sécrétion. Le cycle viral du VHC étant intriqué aux différentes voies du métabolisme des lipides dans l'hépatocyte, les médicaments ciblant ce métabolisme, notamment les statines, pourraient apporter un bénéfice considérable pour le traitement de l'hépatite virale chronique C.

Abstract

Thesis Title: Disturbances in lipid metabolism during Chronic Hepatitis C infection: case-control study about 30 cases

Author: Benbria Sanaa

Keywords: Hepatitis c, lipid metabolism, statins

Chronic hepatitis C represents a major public health problem, estimated at more than 200 million people chronically infected with HCV around the world.

In recent years, considerable progress has been made in understanding the pathophysiology, diagnosis and treatment of Hepatitis C which pass from a purely viral liver disease to a complex metabolic disease with extrahepatic consequences. Several studies have further suggested the existence of a direct interaction between HCV and lipid metabolism.

Our study was designed to compare the lipid profile of a group of chronic carriers of HCV than a group of healthy controls and to correlate the lipid disturbances observed in virological and histological parameters.

Among the 30 chronic carriers of HCV, total cholesterol and LDL-cholesterol were significantly lower than those of controls. In the infected group, we noted a significant correlation between LDL cholesterol and viral load and stage of liver fibrosis.

Consistent with most published studies, our study clearly demonstrated that HCV modulates lipid metabolism in the host cell to facilitate its entry, replication, assembly and secretion. The viral life cycle of HCV are entangled with different pathways of lipid metabolism in hepatocytes, drugs targeting this metabolism, including statins, could provide considerable benefit for the treatment of chronic viral hepatitis C.

ملخص

العنوان: اضطرابات استقلاب الدهون خلال داء التهاب الكبد الفيروسي المزمن ج : دراسة حالات وشواهد حول 30 حالة.

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد الفيروسي ج , استقلاب الدهون , الاستاتين.

من طرف: بنيرة سناء

إن التهاب الكبد الفيروسي المزمن ج يمثل مشكلة رئيسية من مشاكل الصحة العامة, حيث يقدر عدد المرضى بالالتهاب الكبدي المزمن ج بأكثر من 200 مليون شخص عبر العالم.

في السنوات الأخيرة , تم إحراز تقدم كبير في فهم الفيزيولوجية المرضية والتشخيص و علاج الالتهاب الكبدي ج , وذلك بتغيير مفهومه من مرض فيروسي محض إلي مرض استقلابي معقد مع عواقب تظهر تأثيراتها علي أعضاء أخرى غير الكبد. وقد اقترحت عدة دراسات وجود تفاعل مباشر بين فيروس الالتهاب الكبدي ج و استقلاب الدهون.

تهدف دراستنا إلي مقارنة معدل الدهون في الدم بين مجموعتين , الأولى مكونة من حاملي فيروس الالتهاب الكبدي ج المزمن و الثانية تضم الشواهد , و كذلك ربط اضطرابات مستوى الدهون عند المجموعة الأولى بعوامل فيروسية و استولوجية .

لقد تبين لدى المرضى 30 المصابين بالالتهاب الكبدي المزمن, أن معدل الكولسترول الكلي و الكولسترول الضار كان أقل مستوى مقارنة بالشواهد. في المجموعة الأولى المصابة بالداء , لاحظنا وجود ارتباط كبير بين الكولسترول الضار والحمل الفيروسي و مراحل التليف الكبدي .

اتفاقا مع معظم الدراسات المنشورة , تجلى بوضوح من خلال دراستنا أن الفيروس الكبدي ينضم استقلاب الدهون في الخلية المضيفة لتسهيل دخوله و نسخه و تجمعه و إفرازه.

بما أن دورة حياة الفيروس متداخلة مع مختلف مسارات الاستقلاب الدهني في خلايا الكبد, فإن الأدوية التي تستهدف هذا الاستقلاب و منها الاستاتين, يمكن أن تساهم في رفع فعالية علاج الالتهاب كبدي المزمن ج.



Bibliographie



- [1] **Choo Q, Kuo G, Weiner A, Overby L, Bradley D, Houghton M,** « Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. », Science 1989; 244: 359-62.
- [2] **Payen JL,** De la jaunisse à l'hépatite C: 5000 ans d'histoire, Gastroenterol clin biol 2003; 27: 140.
- [3] **HAKKOU F,** Épidémiologie et histoire naturelle de l'hépatite virale C, Repère médical 2010 ; n°7.
- [4] **Perz JF, Farrington LA, Pecoraro C, et al.** La prévalence mondiale de l' infection par le virus de l' hépatite C, 42e réunion annuelle de l' « Infectious Diseases Society of America », OMS 2004.
- [5] **Proceedings of the European Association for the Study of the Liver International Consensus Conference on Hepatitis C,** histoire naturelle de l'hépatite C, J Hepatol 1999; 31:1-268.
- [6] **National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement,** management of hepatitis C, Hepatology 2002, 36:S3-20.
- [7] **Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Kobayashi Y, Konishi M, Yokoi M, Ishida S, Suzuki S, Kohara M.** Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. J. Gen. Virol 1994; 88p 75

- [8] **Serafino A, Valli MB, Alessandrini A, Ponzetto A, Carloni G, Bertolini L.** Ultrastructural observations of viral particles within hepatitis C virus-infected human B lymphoblastoid cell line. *Res. Virol* 1997; 148(2): 9-153.

- [9] **Goffard A, Dubuisson J.** Glycosylation of hepatitis C virus envelope proteins. *Biochimie* 2003; 85(3-4): 295-301.

- [10] **Deny P, nicolas JC, Aloui C, Barin F, Beaugrot M et al.** Virus de l'hépatite C, 2003. S1: 14-26

- [11] **Mellor J et al.** The International HCV Collaborative Study Group. Investigation of the pattern of hepatitis C virus sequence diversity in different geographical regions: implications for virus classification. *J Gen Virol* 1995; 76: 2493-507.

- [12] **Jeannel D et al.** Evidence for high genetic diversity and long-term endemicity of hepatitis C virus genotypes 1 and 2 in West Africa. *J Med Virol* 1998; 55(2): 92-7.

- [13] **McOmish F et al.** Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994; 32(4): 884-92.

- [14] **Chamberlain RW et al.** The complete coding sequence of hepatitis C, virus genotype 5a, the predominant genotype in South Africa. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236(1): 44-9.

- [15] **Wu CH, Lee MF, Kuo HS.** Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 625-8.
- [16] **Bartenschlager R, Cosset F L, Lohmann V,** réplication virale du VHC. *J Hepatol* 2010 ;53(3): 583-585.
- [17] **Flint M, Maidens C, Loomis-Price L, Shotton C, Dubuisson J, Monk P, et al.** Characterization of hepatitis C virus E2 glycoprotein interaction with a putative cellular receptor CD81. *J Virol* 1999; 73: 6235-44.
- [18] **Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al.** Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282: 938-41.
- [19] **Jones MI, Chan-Fook C, Jiang WR, Clarke BE.** Receptors for hepatitis C virus. *J Virol* 2000; 74: 10860-1.
- [20] **Scarselli E, et al.** The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *Embo J* 2002; 21:5017-25.
- [21] **Blanchard E, et al.** Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J Virol* 2006; 80: 6964-72.
- [22] **Agnello V, et al.** Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 12766-71.

- [23] **Monazahian M, Bohme I, Bonk S, Koch A, Scholz, Grethe S, et al.** Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. *J Med Virol* 1999;57: 223-9.
- [24] **Germi R, et al.** Cellular glycosaminoglycans and low density lipoprotein receptor are involved in hepatitis C virus adsorption. *J Med Virol* 2002; 68: 206-15.
- [25] **Germi R, Crance JM, Garin D, Zarski JP, Drouet E.** Rôle des glycosaminoglycans dans l'adsorption des virus sur les cellules hôtes. *Virologie* 2001; 5: 255-63.
- [26] **Evans MJ, et al.** Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature* 2007. 446(7137): pp. 801-5.
- [27] **Pisarev AV, Shirokikh NE, Hellen CU.** Translation initiation by factor-independent binding of eukaryotic ribosomes to internal ribosomal entry sites. *Comptes rendus biologies. C. R. Biol* 2005; 328: 589-605
- [28] **Ishido S, Fujita T, Hotta H.** Complex formation of NS5B with NS3 and NS4A proteins of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 35-40.
- [29] **Moradpour D, Penin F, Rice CM.** Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 453-63.

- [30] **Barba G, Harper F, Harada T, Kohara M, Goulinet S, Matsuura Y, Eder G, Schaff Z, Chapman MJ, Miyamura T, Bréchet C.** Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 1997; 94: 1200-5.
- [31] **Dallongeville J.** Métabolisme des lipoprotéines. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2006 41; 1: 55-60.
- [32] **Martin S, Parton RG.** Lipid droplets: a unified view of a dynamic organelle. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 373-8.
- [33] **Delalla OF, Gofman JW.** Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins. *Methods Biochem Anal* 1994; 1:459-78.
- [34] **Zechner R.** The tissue-specific expression of lipoprotein lipase: implications for energy and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 77-88.
- [35] **Hussain MM, Strickland DK, Bakillah A.** The mammalian low-density lipoprotein receptor family. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 141-72.
- [36] **Zannis VI, Chroni A, Krieger M.** Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J Mol Med* 2006; 84: 276-94.
- [37] **Martin S, Parton RG.** Caveolin, cholesterol, and lipid bodies. *Semin Cell Dev Biol* 2005; 16: 163-74.

- [38] **Zweytick D, Athenstaedt K, Daum G.** Intracellular lipid particles of eukaryotic cells. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1469: 101-20.
- [39] **Tauchi-Sato K, et al.** The surface of lipid droplets is a phospholipid monolayer with a unique Fatty Acid composition. *J Biol Chem* 2002; 277: 44507-12.
- [40] **Robenek MJ, et al.** Lipids partition caveolin-1 from ER membranes into lipid droplets: updating the model of lipid droplet biogenesis. *Faseb J* 2004; 18: 866-8.
- [41] **Pivera EP, Roingearda J, Pagès L.** The cell biology of hepatitis C virus (HCV) lipid addiction: Molecular mechanisms and its potential importance in the clinic, *Int J Biochem Cell Bio* 2010; 42: 869–879.
- [42] **Marzouk D, Sass J, Bakr I, El Housseiny M, Abdel-Hamid M, Rekacewicz C, Chaturvedi N, Mohamed MK, Fontanet A.** Metabolic and cardiovascular risk profiles and hepatitis C virus infection in rural Egypt. *Gut* 2007; 56:1105-1110.
- [43] **Petit JM, Benichou M, Duvillard L, Jooste V, Bour JB, Minello A, Hillon P.** Hepatitis C Virus-Associated Hypolipoproteinemia Is Correlated With Plasma Viral Load, Steatosis, and Liver Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 312-398.
- [44] **Hsu et al.** Metabolic profiles in patients with chronic hepatitis C a case-control study. *Hepatology* 2008; 75: 250-257.

- [45] **Helle F, Cocquerel L.** L'entrée du virus de l'hépatite C dans ses cellules cibles. *Virologie* 2008; 12: 105-16.
- [46] **Barth H, Schnober EK, Zhang F, et al.** Viral and cellular determinants of the hepatitis C virus envelope-heparan sulfate interaction. *J Virol* 2006; 80: 10579-90.
- [47] **Morikawa K, Zhao Z, Date T, et al.** The roles of CD81 and glycosaminoglycans in the adsorption and uptake of infectious HCV particles. *J. Med Virol* 2007; 79: 714-23.
- [48] **Cosset F-L.** Entrée cellulaire du virus de l'hépatite C. *Virologie* 2006; 10: 179-91
- [49] **Thomssen R, Bonk S, Propfe C, Heermann KH, Kochel HG, Uy A.** Association of hepatitis C virus in human sera with beta-lipoprotein. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1992; 18: 293-300.
- [50] **Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX.** Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12766-7.
- [51] **Chang KS, Jiang J, Cai Z, Luo G.** Human apolipoprotein e is required for infectivity and production of hepatitis C virus in cell culture. *J Virol* 2007; 81: 13783-93.
- [52] **Germi R, et al.** Cellular glycosaminoglycans and low density lipoprotein receptor are involved in hepatitis C virus adsorption. *J Med Virol* 2002; 68: 206-15.

- [53] **Connelly MA, Williams DL.** SR-BI and cholesterol uptake into steroidogenic cells. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 467-72.
- [54] **Maillard P, Huby T, Andreo U, Moreau M, Chapman J, Budkowska A.** The interaction of natural hepatitis C virus with human scavenger receptor SR-BI/Cla1 is mediated by ApoB-containing lipoproteins. *Faseb J* 2006 ; 20 : 735-7.
- [55] **Cocquerel L, Voisset C, Dubuisson J.** Hepatitis C virus entry: potential receptors and their biological functions. *J Virol* 2006; 87: 1075–1084.
- [56] **Petracca R, et al.** Structure-function analysis of hepatitis C virus envelope-CD81 binding. *J Virol* 2000; 74 : 4824-30.
- [57] **Pileri P, et al.** Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282 : 938-41
- [58] **Rocha-Perugini V, Montpellier C, Delgrange D, et al.** The CD81 partner EWI-2wint inhibits hepatitis C virus entry. *PLoS ONE* 2008; 3 : 866.

- [59] **Evans MJ, Von Hahn T, Tscherne DM, et al.** Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature* 2007; 446 : 801-5.
- [60] **Dubuisson J, Helle F, Cocquerel L.** Early steps of the hepatitis C virus life cycle *Cellular. Microbiology* 2008; 10: 821–827.
- [61] **Murphy DJ.** The biogenesis and functions of lipid bodies in animals, plants and microorganisms. *Prog Lipid Res* 2001; 40: 325-438.
- [62] **Hussain MM, et al.** Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly. *J. Lipid Res* 2003;44: 22-32.
- [63] **Lerat H, Honda M, Tseng CTK, Gosert R, Ping LH, Lemon SM.** Hepatitis C virus transgenic mice as model for HCV associated liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 498.
- [64] **Gibbons GF, et al.** Synthesis and function of hepatic very-lowdensity lipoprotein. *Biochem. Soc. Trans* 2004; 32: 59-64.
- [65] **Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, et al.** Hepatitis C virus core protein inhibits microsomaltriglyceride transfer protein activity and very lowdensity lipoprotein secretion: a model of viral-relatedsteatosis. *Faseb J* 2002; 16: 2-192.
- [66] **Boulant S, et al.** Hepatitis C virus core protein induces lipid droplet redistribution in a microtubule- and dynein-dependent manner. *Traffic* 9 2008: 1268-1282.

- [67] **Napolitano, M. et al.** Very low density lipoprotein and low density lipoprotein isolated from patients with hepatitis C infection induce altered cellular lipid metabolism. *J. Med. Virol* 2007; 79: 254-258.
- [68] **Kapadia SB, Chisari FV.** Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 2561-2566.
- [69] **Goldstein JL, Brown MS.** Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425-430.
- [70] **Ye J, Wang C, Sumpter RJ, Brown MS, Goldstein JL, et al.** Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 15865-15870.
- [71] **Zhang FL, Casey PJ.** Protein prenylation: Molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 241-269.
- [72] **Wang C, Gale J, Keller BC, Huang H, Brown MS, et al.** Identification of FBL2 as a geranylgeranylated cellular protein required for hepatitis C virus RNA replication. *Molecular Cell* 2005; 18: 425-434.
- [73] **Davis G, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon S, Trepo C, et al.** Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International hepatitis interventional therapy group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9.

- [74] **McHutchison J, Gordon S, Schiff E, Shiffman M, Lee W, Rustgi V, et al.** Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment as initial treatment for chronic hepatitis C. International hepatitis interventional therapy group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9.
- [75] **Ikeda M, Ken-ichi A, Masashi Y, Hiromichi D, et al.** Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006; 44: 117- 125.

Serment

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 أبقر اط

بسم الله الرحمان 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 بوازع من ضميري وشرفي 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 بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

**اضطرابات استقلاب الدهون خلال
داء التهاب الكبد الفيروسي المزمن ج:
دراسة حالات وشواهد بصدده 30 حالة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة : سناء بنبرية

المزادة في : 15 مارس 1985 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد الفيروسي ج – استقلاب الدهون – الأستاتين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : إدريس غفير

مشرف

أستاذ في الطب الباطني

السيد : علي أبو زهير

أستاذ في الطب الباطني

السيد : أحمد بنكيران

أستاذ في الجهاز الهضمي

السيد : خالد النيبني

أستاذ في الطب الباطني

السيدة : سناء بوحسين

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

أعضاء