



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 2009

THESE 38

L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE C

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE/.../2009

PAR

Mlle. **Lalla Meryam ABOUAMRANE**

Née le 27/06/1983 à Essaouira

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Virus de l'hépatite C – Epidémiologie – Hépatite modérée ou sévère
Fibrose – Cirrhose – Evolution – Traitement.

JURY

Mr. M. HARIF

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

Mme. K. KRATI

Professeur de Gastro-Entérologie

RAPPORTEUR

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur agrégée de Médecine Interne

Mr. S. AMAL

Professeur agrégé de Dermatologie

JUGES

Mme. L. CHABAA

Professeur agrégée de Biochimie

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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYEN HONORAIRE : Pr. MEHADJI Badie-azzamann

VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH Sabah

: Pr. AIT BEN ALI Said

: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET : Pr. Ahmed OUSEHAL

COOPERATION : Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD

VICE DOYEN AUX AFFAIRES PEDAGOGIQUES

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI Hassan Gynécologie-Obstétrique A

Pr. AIT BEN ALI Said Neurochirurgie

L'hépatite virale chronique C

Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-ptisiologie
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophthalmologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique B
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

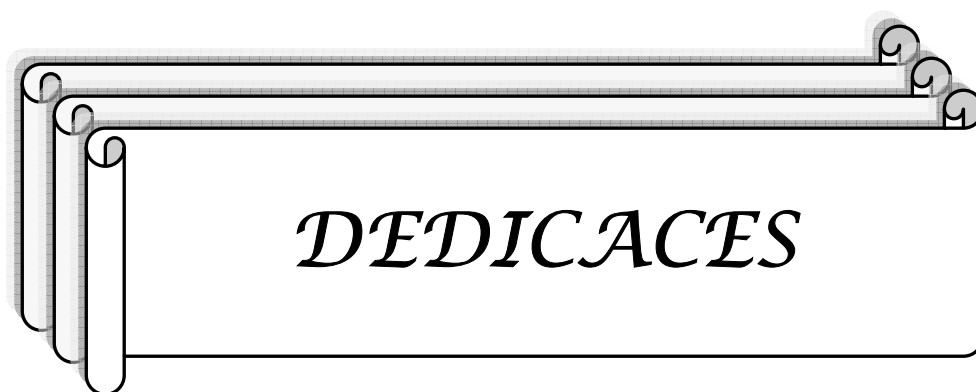
Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique A
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique B
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. BEN ELKHAÏAT BEN OMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ARSALANE	Lamia	Microbiologie- Virologie
Pr. ATMANE	El Mehdi	Radiologie
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
Pr. CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
Pr. CHAIB	ALI	Cardiologie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. Drissi	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
Pr. EL ADIB	Ahmed rhasane	Anesthésie-Réanimation

L'hépatite virale chronique C

Pr. EL ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie (Néonatalogie)
Pr. EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. MOUFID	Kamal	Urologie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
Pr. QACIF	Hassan	Médecine Interne
Pr. TASSI	Nora	Maladies Infectieuses
Pr. ZOUGAGHI	Leila	Parasitologie –Mycologie



DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon respect, mon amour,
ma reconnaissance...*

C'est, ainsi, tout simplement que...



Je dédie cette thèse à ...

A

Mes très chers parents

Aujourd'hui je crois avoir réalisé un de vos rêves

Aucune dédicace, aucun mot ne saurait exprimer tout le respect, toute l'affection et tout l'amour que je vous porte.

Merci de m'avoir soutenu tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but.

Que ce travail, qui représente le couronnement de vos sacrifices généreusement consentis, de vos encouragements incessants et de votre patience, soit de mon immense gratitude et de mon éternelle reconnaissance qui si grande qu'elle puisse être ne sera à la hauteur de vos sacrifices et vos prières pour moi. Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie...

A

mes très chers frères et très aimable sœur : Mehdi, Mounia, Youssef

Vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il fallait, jamais je ne l'oublierais.

Restons Unis et Faisons la Fierté de nos Parents.

A

la mémoire de mes grands parents paternels

Que dieu le tout puissant vous accueille dans son éternel paradis et vous accorde sa clémence et ses miséricorde.

A

mes grands parents maternels

Que dieu vous protège et vous donne longue vie et bonne santé.

A

tous mes oncles, tantes, cousins, cousines et leurs familles

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères.
Puisse Dieu vous garde en bonne santé et vous prête une longue vie pleine de
bonheur, santé et de prospérité.*

A

Mes chers amis :

*Ghizlane, Bouchra, Bouchra, Nissrine, Wafae, Farah, Abdessamad, Yacine, Rachida,
Madiha, Ilham, Karima, Widad, Asmae.*

*Merci d'avoir toujours été à mes côtés pour partager des instants parfois
difficiles, souvent merveilleux.*

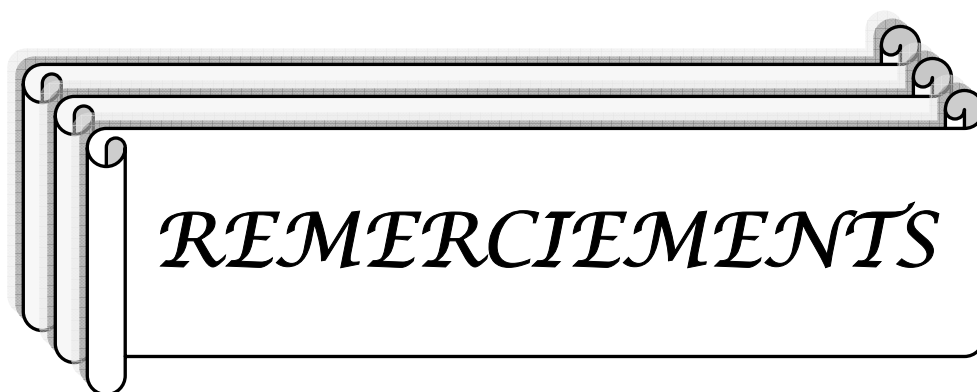
Je me félicite pour notre amitié.

A

*ces personnes qui comptent beaucoup pour moi, s'ajoutent quelques autres que je
tiens à remercier pour leur aide amicale, et que je cite dans le désordre :*

*Afaf, Meryem, Naima, Mr Ziad, Mohamde amine, Moficine, Othmane, Souhaïf
Bouchtili, Khalid Chaker.*

Je vous souhaite le bonheur, la joie et tout le succès du monde.



A

Notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur HARIF MHAMED
Professeur d'hématologie

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur.

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre
profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.
Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*

A

Notre maître, rapporteur de thèse
Madame le professeur KRATI KHADIJA
Professeur de gastroentérologie et d'hépatologie

*Je vous remercie pour la spontanéité avec laquelle vous avez bien voulu
m'encadrer et l'amabilité avec laquelle vous m'accorder une partie de votre
temps précieux.*

*Votre gentillesse, votre compétence, votre sagesse, et votre sympathie inspirent
une grande estime.*

*En choisissant de travailler sous votre direction, je rends hommage à votre
savoir, à votre loyauté et à votre admirable humanisme.*

*Veillez croire, cher maître, en l'expression de ma profonde gratitude et de ma
très sincère considération.*

A

Notre maître et juge de thèse
Madame le professeurs ESSAADOUNI LAMIAA
Professeur agrégée de médecine interne

*Vous me faite un grand honneur en voulant bien siéger dans ce jury de thèse.
Je salue en vous les grandes qualités techniques et humaines que j'ai eu l'occasion
d'apprécier en travaillant dans votre équipe.*

Veillez croire, cher maître, en l'expression de ma reconnaissance et de ma haute considération.

A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur AMAL SAID

Professeur agrégé de dermatologie

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi cet honorable jury.

Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Veillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect.

A

Notre maître et juge de thèse

Madame le professeur CHABAA LAÏLA

Professeuse agrégée de biochimie

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre disponibilité seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

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

A tout le personnel du laboratoire d'épidémiologie :

Pr. M. AMINE, Dr. ADERMOUCH

Nous vous remercions de l'aide et le soutien que vous nous avez apporté pour la réalisation de ce travail.

A Mme BOUIROUF, Mr EL IDRISSE, Mr HAJRI et Au personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

Veillez accepter, mes expressions de gratitude et de remerciements

Au personnel du service de Gastroentérologie et d'hépatologie.

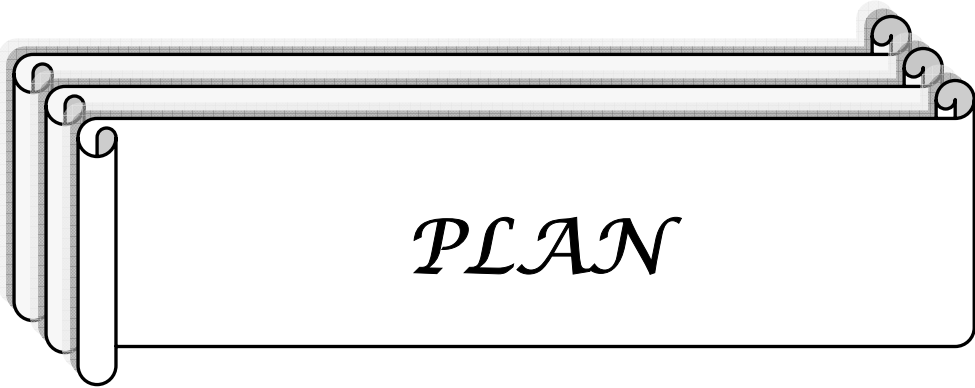
Recevez mes sincères remerciements et ma profonde gratitude.



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AFP	: Alfa foetoprotéine
ALAT	: Alanines aminotransférases
ARN	: L'Acide ribonucléique
ASAT	: Aspartates aminotransférases
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
CTL	: Cellule T cytotoxique
EIA	: Enzyme Immunoassay
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FOGD	: Fibroscopie œsogastroduodénale
HLA	: Human Leucocyte Antigens
HTP	: Hypertension portale
IFN	: interferon
IFN-PEG	: Interferon pegylé
LDL	: low density lipoprotein
MCS	: Mental Component Summary
NC	: Non codante
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORF	: Open reading frame
PBH	: Ponction biopsie hépatique
PCR	: Polymérase chaine réaction
PCS	: Physical Component Summary
PKR	: RNA protein kinase
RIBA	: Recombinant immunoblot assay
RVP	: Réponse virologique prolongée
RVS	: Réponse virologique soutenue
Th	: Cellule T helper
TNF	: Tumor necrosis factor
TP	: Taux de prothrombine
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VO	: Varices œsophagiennes



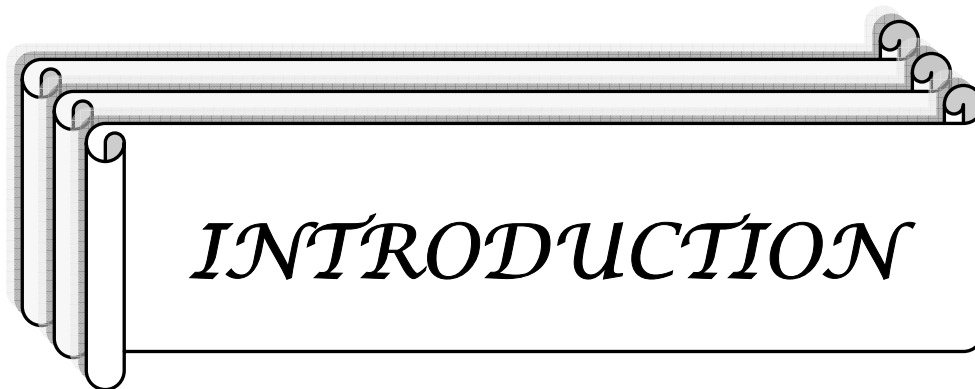
INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I- Critères d'inclusion	5
II- Critères d'exclusion	5
III- Origine et analyse des informations	5
RESULTATS	7
I- Epidémiologie	8
1- Fréquence	8
2- Sexe	8
3- Age	9
4- Origine géographique	10
5- Facteurs de risque	10
6- Antécédents	12
II- Données cliniques	12
1- Délai entre le diagnostic et la consultation	12
2- Circonstances de découverte	12
3- Signes cliniques	13
III-Données paracliniques	14
1- Bilan biologique	14
1-1- Tests hépatiques	14
a- Enzymes hépatiques	14
b- Bilirubinémie	15
c- Bilan d'hémostase	15
d- Electrophorèse des protides	15
e- Alphafoetoprotéine	15
1-2- Marqueurs virologiques de VHC	16
a- Tests indirects.....	16

b- Tests directs.....	16
c- Génotypage.....	16
1-3- Marqueurs virologiques de VHB et de VIH.....	17
2- Echographie abdominale	17
3- Fibroscopie œsogastroduodénale.....	18
4- Ponction biopsie hépatique	18
5- Fibrotest.....	20
6- Fibroscan.....	20
IV- Diagnostic	20
1- Hépatite virale minime.....	20
2- Hépatite virale modérée ou sévère non compliquée.....	21
3- Complications	22
3-1- Cirrhose	22
3-2- Hypertension portale	24
3-3- Carcinome hépatocellulaire	24
V- Infections associées au VHC	24
1- Hépatite virale C et VHB	24
2- Hépatite virale C et VIH	24
VI- Prise en charge	25
1- Objectifs	25
2- Moyens	25
3- Indications	28
4- Résultats	29
4-1- Patients non traités.....	29
4-2- Patients traités	29
VII- Evolution	29
DISCUSSION.....	31

I- Le virus de l'hépatite C	32
1- Virologie	32
2- Epidémiologie	40
2-1- Prévalence	40
a) Sexe	41
b) Age.....	42
2-2- Modes de transmission	43
a- Transmission parentérale	44
b- Transmission sexuelle	48
c- Transmission périnatale ou verticale	49
d- Transmission horizontale.....	49
e- Autres modes de contamination	50
3- Pathogénie	53
4- Histoire naturelle de l'infection par le VHC	55
4-1- Hépatite aigue.....	56
4-2- Hépatite chronique	57
4-3- Fibrose	59
4-4- Cirrhose.....	64
4-5- Carcinome hépatocellulaire	65
II- Etude clinique	65
1- Circonstances de découverte	65
2- Examen clinique	67
III- Etude paraclinique	68
1- Bilan biologique	68
2- Marqueurs virologiques du VHC	69
2-1- Tests indirects	69
2-2- Tests directs	70
3- Echographie abdominale	72

4- Fibroscopie œsogastroduodénale	73
5- Evaluation des lésions histologiques	74
5-1- Ponction biopsie hépatique	74
5-2- Fibrotest	76
5-3- Fibroscan	77
6- Recherche d'une coïnfection VHC/VHB.....	78
7- Recherche d'une coïnfection VHC/VIH	79
IV- Diagnostic positif	80
1- Hépatites virales minimales	80
2- Hépatites virales modérées ou sévères non compliquées.....	80
3- Hépatites virales C avec des manifestations extrahépatiques.....	81
V- Evolution et complications de l'hépatite chronique C	86
1- Cirrhose	86
2- Hypertension portale	87
3- Carcinome hépatocellulaire	88
VI- Diagnostics différentiels	89
1- Hépatites virales non C	89
2- Hépatite auto-immune	89
3- Hépatites médicamenteuses	91
4- Hépatite alcoolique	91
VII- Traitement de l'hépatite virale chronique C	92
1- Objectifs thérapeutiques	92
1-1- Objectifs généraux	92
1-2- Différents types de réponse	92
1-3- Facteurs prédictifs de la réponse virale	93
2- Moyens thérapeutiques	95
2-1- Interféron alpha	95
a- Caractéristiques et mode d'action	95

b- Différents types d'interféron	95
c- Modalités thérapeutiques	96
d- Contre indications	96
e- Effets secondaires	96
2-2- Ribavirine	97
a) Mode d'action	97
b) Modalités thérapeutiques	98
c) Contre indications	98
d) Effets secondaires	98
2-3- Autres	99
2-5- Transplantation hépatique	102
3- Indications du traitement de l'hépatite chronique C	103
3-1- Traitement des patients naïfs	103
3-2- Traitement des patients répondeurs-rechuteurs	104
3-3- Traitement des patients non répondeurs	104
3-4- Formes particulières	105
4- Surveillance	110
4-1- Surveillance des patients non traités.....	110
4-2- Surveillance des patients traités	111
5- Résultats	113
VIII- Aspects psychosociaux de l'hépatite chronique C.....	115
IX- Perspectives d'avenir.....	118
CONCLUSION.....	121
ANNEXES.....	123
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	



INTRODUCTION

L'hépatite virale chronique C

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale [1], en raison de sa fréquence et sa gravité liée au risque important d'évolution vers la cirrhose.

L'OMS estimait qu'environ 3% de la population générale était infectée par ce virus [2]. Cette prévalence est toutefois variable avec trois zones géographiques : zone de haute prévalence supérieure de 1,5% à 6%, de moyenne prévalence de 1% et de faible prévalence inférieure à 0,5% [1].

Le Maroc se situe dans la zone d'endémie moyenne, une étude préliminaire a été publiée en 1996 et a estimé à 1,1% la prévalence des anti-VHC chez les donneurs du sang marocains [2]. En revanche, nous nous disposons d'aucune étude récente qui concerne la population générale marocaine [1].

Le portage chronique du VHC est défini par la persistance de l'Acide ribonucléique (ARN) du VHC dans le sérum, 6 mois après la date de contamination [3].

Selon l'OMS, plus de 200 millions de personnes sont porteurs chroniques du VHC. Ces personnes sont exposées au risque de passage de l'infection à VHC à la chronicité avec des risques survenue de complications tel que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) [1].

En France, l'hépatite C est la deuxième cause de cirrhose et de CHC après la consommation excessive d'alcool. Le nombre de décès liés à l'hépatite C a été estimé en 2004 à environ 3300 par an en France [4].

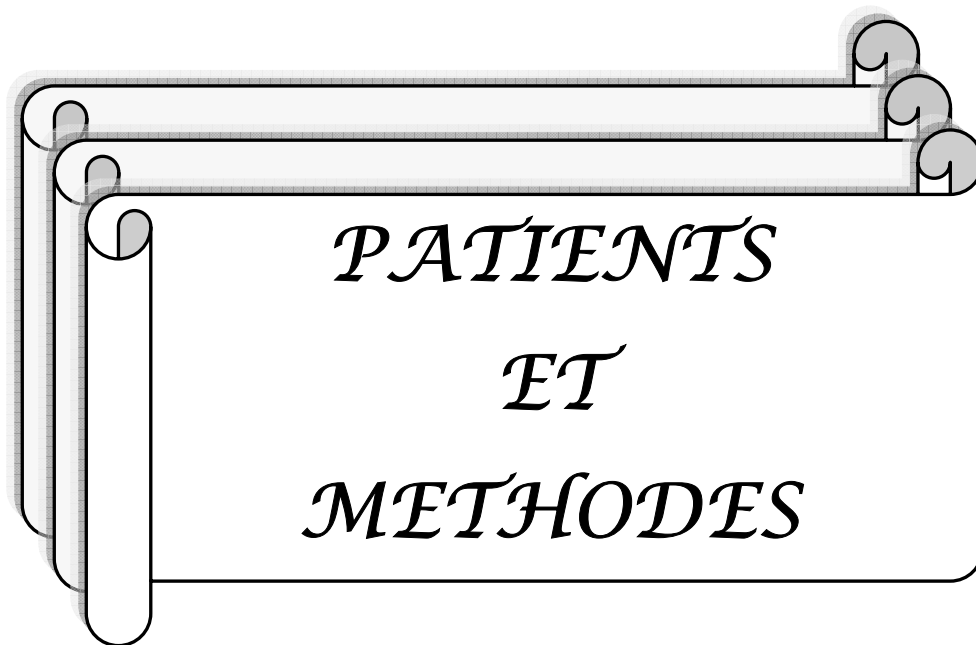
A la lumière de ces données, il s'avère donc impératif d'établir le diagnostic de l'infection par le VHC à un stade précoce et d'instaurer une thérapie efficace et adaptée, permettant de prévenir l'évolution vers ses complications (la cirrhose et le CHC).

Le traitement de l'hépatite chronique C a en effet déjà vécu une importante révolution, avec l'introduction de la ribavirine et celle des interférons alpha pégylés qui ont permis de passer en 15 ans d'un taux de guérison de l'ordre de 6% à un taux de guérison actuel de l'ordre de 50% [5].

Il n'existe actuellement aucun vaccin contre l'hépatite C [3].

L'hépatite virale chronique C

Le but de notre travail est d'analyser le profil épidémiologique, ainsi de déterminer, à travers l'étude d'une série d'observations de malades porteurs chroniques du VHC, les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs de cette maladie dans notre contexte.



*PATIENTS
ET
METHODES*

C'est une étude rétrospective, épidémiologique et analytique réalisée au service de Gastroentérologie et d'hépatologie du CHU Mohamed VI de Marrakech du Juin 2003 au Décembre 2007, ayant porté sur 100 patients suivis en consultation pendant cette période.

I- Critères d'inclusion:

Tous les malades ayant un portage chronique de l'Ac antiVHC, 6 mois après la date de contamination, avec une charge virale positive, qui étaient hospitalisés ou qui ont consulté durant la période Juin 2003-Décembre 2007.

II- Critères d'exclusion:

Nous avons exclu de notre étude :

- Les patients ayant été perdus de vue avant la réalisation du bilan pour confirmer le portage chronique du VHC.
- Les patients ayant un portage du VHC et n'ayant pas bénéficié de bilan pour préciser le profil évolutif de la maladie.
- Les patients guéris en gardant un Ac anti-VHC positif avec une charge virale négative.

III- Origine et analyse des informations:

Les informations sont recueillies à partir de l'étude de dossiers des patients, exploités selon une fiche préétablie (voir annexe 1).

L'analyse statistique a été réalisée au laboratoire d'épidémiologie à la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakeche, le logiciel utilisé au cours de l'étude est Epi Info 6.04.

Nos patients ont bénéficié d'un bilan initial comportant systématiquement :

- Une sérologie de l'hépatite C : Ac anti-VHC, la recherche de l'ARN du VHC (PCR).
 - Le génotype et la charge virale pour les malades proposés au traitement.
 - Une sérologie de l'hépatite B (AgHBs - Ac anti HBc).
-

L'hépatite virale chronique C

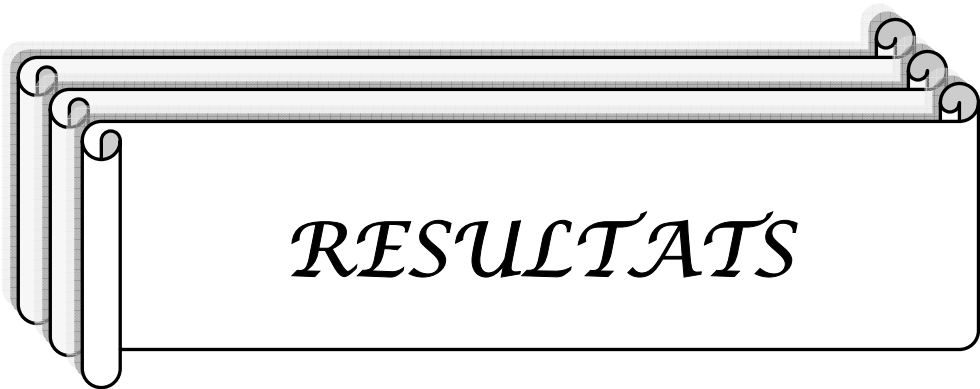
- Une étude de la réplication virale de VHB (AgHBe – Ac anti HBe – ADN sérique virale) en cas de portage de l'Ag HBs.
- Une sérologie VIH.
- Un bilan hépatique comportant le dosage des enzymes hépatiques, un taux de prothrombine (TP), une albuminémie.
- Une numération formule sanguine.
- Une échographie abdominale.
- Un dosage de l'alphafoetoprotéine (AFP).

Ainsi, en fonction du contexte, nous avons fait :

- Une fibroscopie digestive haute (FOGD).
- Une ponction biopsie hépatique (PBH).
- Un fibroscan, un fibrotest.
- Une tomodensitométrie abdominale.
- Une imagerie par résonance magnétique.

L'évaluation des lésions histologiques est faite selon la classification Métavir (voir annexe2).

Pour évaluer la gravité de la cirrhose nous avons utilisé le score Child modifié par Pugh (voir annexe 3).



RESULTATS

I- Epidémiologie :

1- Fréquence :

Durant la période de l'étude, 106 dossiers de patients suivis pour hépatite chronique C ont été colligés. Six dossiers ne répondant pas aux critères d'inclusion ont été écartés, et 100 dossiers ont été retenus pour l'étude.

La répartition des cas selon l'année de consultation ou d'hospitalisation est schématisée dans le tableau I.

Tableau I : Répartition par rapport aux années

Années	Nombre de cas	Pourcentage (%)
2003	25	25
2004	28	28
2005	16	16
2006	21	21
2007	10	10

2 - Sexe :

Sur les 100 patients de notre série, nous avons retrouvé:

- 56 cas de sexe féminin (soit 56%).
- 44 cas de sexe masculin (soit 44%).
- sexe ratio : 0,78 (Figure 1)

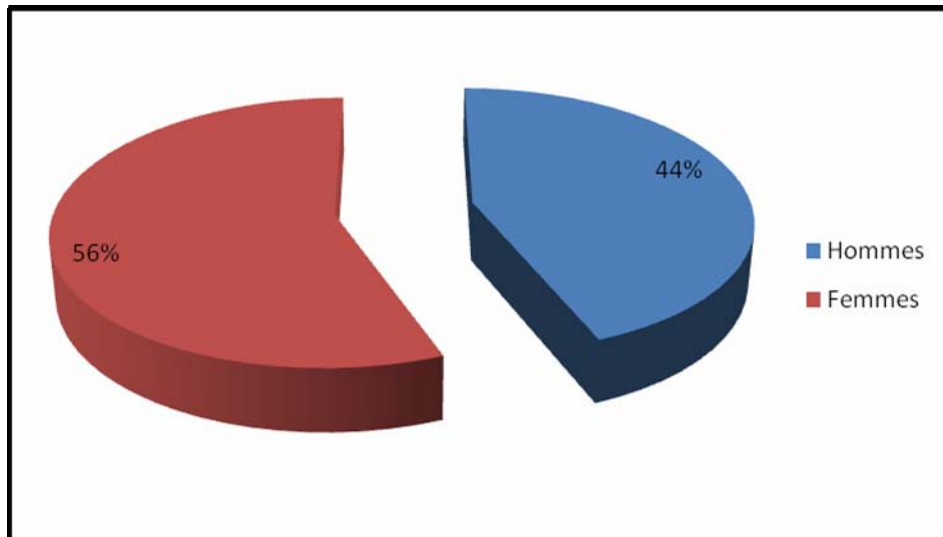


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

3- Age :

La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 57,19 +/- 11,969 ans, avec des extrêmes de 26 et 90 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle des 51-60 ans (40 patients soit 40%). (Figure2)

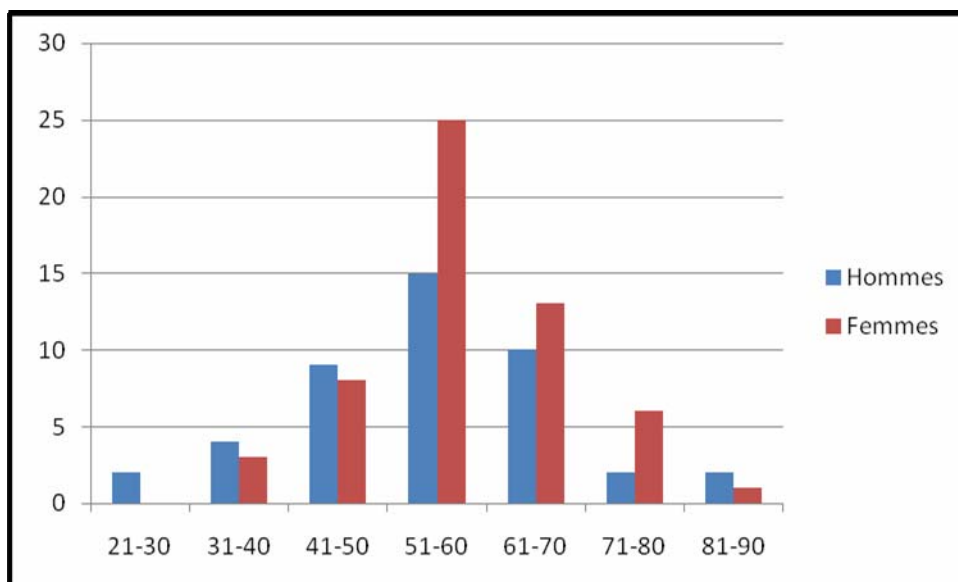


Figure 2 : Répartition selon l'âge globale et en fonction du sexe

4- Origine géographique : (Figure 3)

- 90 patients sont d'origine urbaine (soit 90%).
- 10 patients sont d'origine rurale (soit 10%).

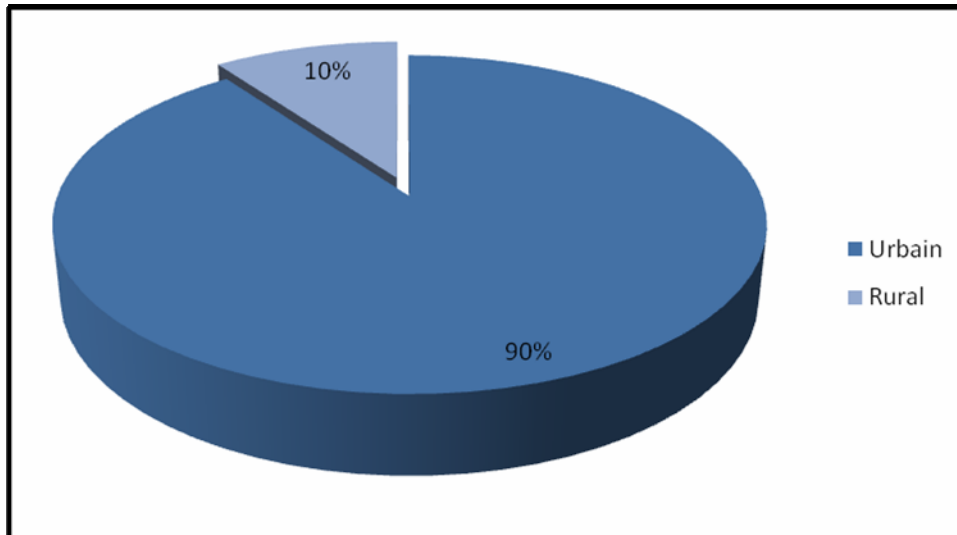


Figure 3 : Répartition selon l'origine géographique.

5- Facteurs de risque :

L'anamnèse à la recherche d'un facteur de risque dans notre série a montré que les deux facteurs de risque largement majoritaires, ont été les soins dentaires informels (38%) et l'antécédent de chirurgie (32%).

Au moins deux facteurs présumés de contaminations ont été retrouvés chez 40 patients soit 40%.

Aucun facteur de risque n'a été noté chez 23 patients (23%).

Les différents facteurs de risque présumés sont reportés dans le tableau II :

Tableau II : Différents facteurs de risque.

Facteurs de risque	Nombre	Pourcentage(%)
Soins dentaires informels	38	38
Chirurgie	32	32
Transfusion sanguine	13	13
Rapports sexuels non protégés	10	10
Professions à risque	8	8
Plaie suturée	5	5
Tatouage	5	5
Cas de VHC dans la famille	4	4
Hémodialyse	3	3
Acupuncture	2	2
Rasage collectif	2	2
Toxicomanie IV	2	2
Fibroscopie	1	1
Curetages à répétition	1	1
Indéterminés	23	23

Parmi les patients chez lesquels un facteur de risque a été identifié : (Tableau III)

- 47 cas (47%) avaient un délai d'évolution présumé supérieur à 20 ans
- 17 cas (17%) avaient un délai d'évolution présumé entre 10 et 20 ans

Le délai moyen d'évolution était de $20,37 \pm 9,66$ années.

Tableau III : Délai d'évolution présumé

Délai d'évolution	Nombre	Pourcentage (%)
Entre 0 et 2 ans	4	4
Entre 2 et 5 ans	5	5
Entre 5 et 10 ans	4	4
Entre 10 et 20 ans	17	17
Supérieur à 20 ans	47	47
Non précisé	23	23

6- Antécédents :

Nous avons recherché les antécédents de nos patients :

- 9 cas (9%) avaient un antécédent d'ictère.
- 2 cas (2%) avaient un antécédent d'hématémèse.
- 7 cas (7%) étaient diabétiques.
- 2 cas (2%) d'hépatite chronique B.
- 14 cas (14%) avaient des habitudes toxiques : éthyliste chronique.
- 72 cas (72%) n'avaient pas d'antécédents pathologiques particuliers.

II. Données cliniques :

1- Délai entre le diagnostic et la consultation :

Le délai entre le diagnostic et la consultation était dans 92% des cas inférieur à 1 an.

Tableau IV : Délai entre le diagnostic et la consultation.

Délai entre diagnostic et la consultation	nombre	Pourcentage (%)
<1 an	92	92
≥ 1 an - <2ans	1	1
≥ 2ans - <5ans	2	2
≥ 5ans	5	5

2- Circonstances de découverte : (Tableau V)

La découverte était fortuite chez 39 patients (39%), à l'occasion d'un don volontaire de sang chez 22 patients (22%) et suite à un bilan chez 17 personnes (17%).

Par ailleurs l'affection a été découverte à l'occasion d'une asthénie chez 30 malades (30%).

Tableau V : Circonstances de découverte de VHC

Circonstances de découverte	Nombre	Pourcentage (%)
Fortuite :	39	39
Don de sang	22	22
Bilan	17	17
Asthénie	30	30
Distension abdominale	12	12
Douleur abdominale	7	7
Hématémèses	6	6
Ictère	2	2
Lichen plan	2	2
Méléna	1	1
Amaigrissement	1	1
Total	100	100

3- Signes cliniques : (Tableau VI)

- L'examen clinique était normal dans 64 cas (64%).
- L'ascite a été retrouvée dans 18 cas (18%).
- Un lichen plan a été noté dans 2 cas (2%).

Tableau VI : Répartition des cas selon les signes cliniques

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Ascite	18	18
Splénomégalie	10	10
Hépatomégalie	9	9
Œdème des membres inférieurs	6	6
Circulation collatérale	5	5
Insuffisance hépatocellulaire	5	5
Hémorragie digestive	4	4
Ictère	2	2
Lichen plan	2	2
Gougerot-Sjögren	1	1
Examen clinique normal	64	64

III- Données paracliniques :

1- Bilan biologique :

1-1 Tests hépatiques :

a- Enzymes hépatiques :

a-1 Transaminases

Le dosage des transaminases a été réalisé chez tous les patients, les alanines aminotransférases (ALAT) étaient à 2N dans 44 cas (44%), et les aspartates amino transférases (ASAT) étaient à 2N dans 42 cas (Figure 4) :

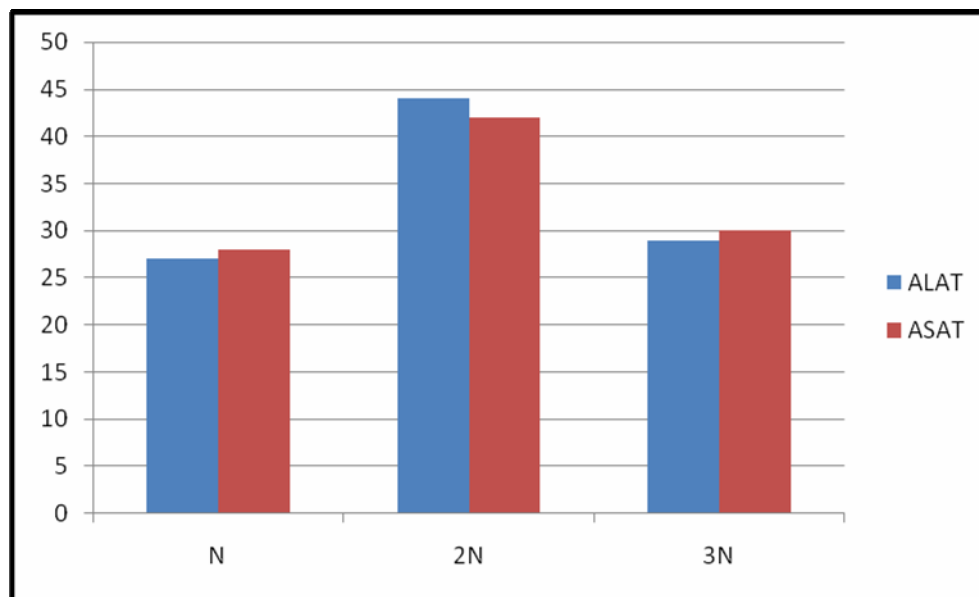


Figure 4 : Valeurs des transaminases.

a-2 Gamma glutamyl transférase

- 68 (68%) malades avaient un taux de Gamma glutamyl transférase normal.
 - 32 (32%) malades avaient un taux de Gamma glutamyl transférase élevé.
-

a-3 Phosphatases alcalines

- 61 (61%) malades avaient un taux normal.
- 39 (39%) malades avaient un taux élevé.

b- Bilirubinémie :

Le dosage de la bilirubinémie a été effectué chez tous les patients, l'hyperbilirubinémie totale a été observée chez 22 patients (22%).

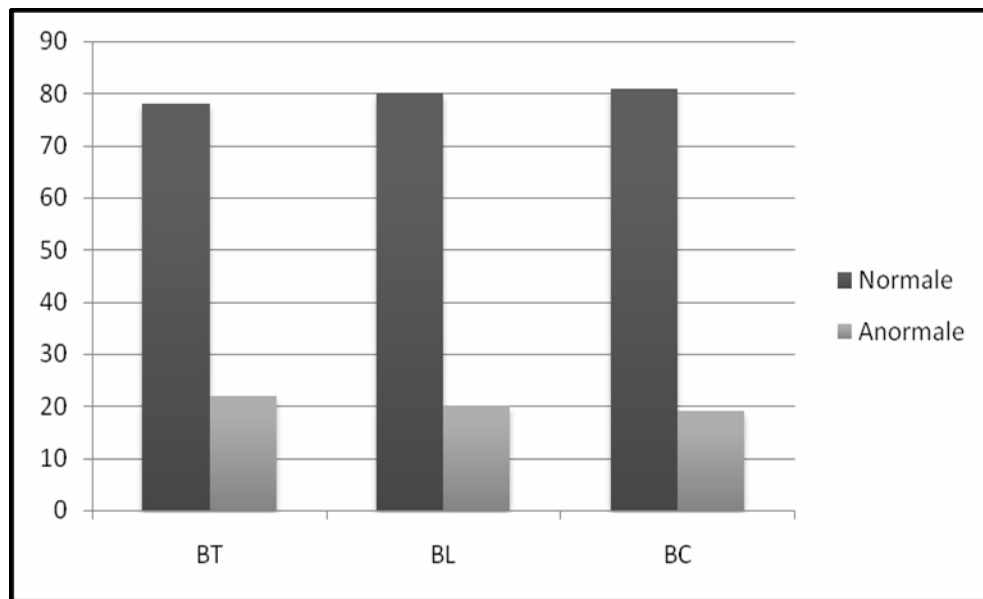


Figure 5 : Valeurs des bilirubines

c- Bilan d'hémostase :

- Le taux de TP était normal dans 91 cas (91%) et bas dans 9 cas (9%).

d- Electrophorèse des protéides :

- Elle a révélé une hypoalbuminémie dans 25 cas (25%) et une hypergammaglobulinémie dans 26 cas (26%).
- Elle n'a pas noté d'anomalie dans 74 des cas (74%).

e- Alphafoetoprotéine :

- Le taux des AFP était élevé dans 7 cas (7%).
-

1-2 Marqueurs virologiques de VHC :

a- Tests indirects :

Tous nos patients ont bénéficié d'un test de dépistage Elisa (Enzyme-Linked immunosorbent assay) de troisième génération, qui était positif dans tous les cas.

b- Tests directs :

b-1 Test qualitatif :

Tous les patients (100% des cas) ont bénéficié d'une recherche qualitative de l'ARN virale, qui était positive.

b-2 Test quantitatif :

Le dosage de l'ARN viral a été fait chez 69 malades (Tableau VII) :

- 44 malades (63,8%) avaient une charge virale supérieure à 600000 UI/ml.
- 25 malades (36,2%) avaient une charge virale inférieure à 600000 UI/ml.

Tableau VII: Charge virale

ARN viral (UI/ml)	Nombre	Pourcentage (%)
< à 600.000	25	25
> à 600.000	44	44
Non fait	31	31
Total	100	100

c- Génotypage :

Le génotypage a été réalisé chez 73 patients soit 73% :

- 26 malades soit 35,6% étaient porteurs de génotype 1.
 - 43 malades soit 58,9% étaient porteurs de génotype 2.
 - 2 malades soit 2,73% étaient porteurs de génotype 3.
 - 2 malades soit 2,73% étaient porteurs de génotype 4.
-

1-3 Marqueurs virologiques de VHB et de VIH :

a- Marqueurs de VHB :

La recherche de l'antigène HBs et de l'anticorps anti HBc a été effectuée chez tous les malades :

- 5 malades avaient un antigène HBs positif soit 5% des cas.
- 14 malades avaient un anticorps anti HBc positif, soit 14% des cas.

La recherche de l'ADN virale a été effectuée chez les patients ayant un AgHBs et/ou des AC anti HBc positifs avec des ALAT élevées, c'était le cas de 7 patients, et la charge virale de VHB a été inférieure à 10^4 copies/ml.

b- Sérologie VIH :

Elle était négative dans 100 cas (100%).

2 - Echographie abdominale :

L'échographie abdominale, réalisée dans tous les cas, avait objectivé :

- Un aspect normal dans 59 cas (59%).
- Un aspect pathologique du foie dans 38 cas (38%).
- Des signes d'hypertension portale (HTP) dans 23 cas (23%).

Tableau VIII : Résultats de l'échographie abdominale

Echographie	Nombre	Pourcentage(%)
Foie hétérogène	25	25
Foie dysmorphique	13	13
Hépatomégalie	6	6
Foie steatosique	7	7
Foie atrophique	5	5
Calcifications	0	0
Nodule hépatique	0	0
Ascite	20	20
Splénomégalie	19	19
Tronc porte dilaté	18	18
Circulation collatérale	1	1
Normale	59	59

3- Fibroscopie œsogastroduodénale :

Faite chez 49 patients soit 49%, revenait anormale dans 33 cas (67,34%), ainsi 16 patients seulement avaient une fibroscopie normale (32,65%).

Les anomalies retrouvées étaient :

- Les varices œsophagiennes (VO) dans 33 cas (67,34%).
- La gastroraphie d'HTP dans 5 cas (10,20%).
- Les varices cardio-tubérositaires dans 2 cas (4,08%).

4- Ponction biopsie hépatique :

Dans le but de réaliser une PBH, tous nos patients ont bénéficié d'un bilan préliminaire comportant une numération formule sanguine, un taux de plaquettes, un bilan d'hémostase ainsi qu'une échographie abdominale.

La PBH du foie a été réalisée chez 55 patients, le résultat de l'étude histologique a permis d'évaluer le degré de l'activité et la fibrose selon la grille de Métavir (Tableaux IX, X, XI) :

Tableau IX : Répartition des malades en fonction de l'activité :

Activité	Nombre	Pourcentage(%)
A0	1	1,8
A1	10	18,2
A2	39	71
A3	5	9,1

Tableau X : Répartition des malades en fonction de degré de la fibrose :

Fibrose	Nombre	Pourcentage (%)
F0	6	10,9
F1	9	16,4
F2	24	43,6
F3	12	21,8
F4	4	7,3

Tableau XI : Répartition des malades en fonction du degré d'activité et de fibrose

Activité	Fibrose	Nombre	Pourcentage (%)
A0	F3	1	1,8
A1	F0	2	3,6
	F1	2	3,6
	F2	4	7,3
	F3	2	3,6
	F4	1	1,8
A2	F0	4	7,3
	F1	7	12,7
	F2	17	30,9
	F3	8	14,5
	F4	3	5,4
A3	F2	3	5,4
	F3	1	1,8
	F4	1	1,8
Stéatose		21	38,2

5- Fibrotest :

Le fibrotest a été réalisé chez 15 malades, le score F4 a été noté dans 5 cas (33,3%).
(Tableau XII)

Tableau XII : Répartition des malades en fonction du fibrotest

Fibrotest	Nombre	Pourcentage (%)
F0	1	6,7
F0F1	2	13,3
F2	3	20
F2F3	1	6,7
F3	2	13,3
F3F4	1	6,7
F4	5	33,3

6- Fibroscan:

Le fibroscan a été demandé chez un seul malade, non fait par manque de moyen.

IV. Diagnostic:

1- Hépatite virale minime:

L'hépatite virale minime est caractérisée par un taux des transaminases normal ou modérément élevé avec un score d'activité de Métavir \leq A1 et \leq F1.

Neuf patients (9%) de notre série avaient une hépatite chronique minime.

L'analyse de l'âge présumé de contamination a montré que :

- 4 malades étaient âgés de 20 à 30 ans.
 - 4 malades étaient âgés de 40 à 50 ans.
 - On n'a pas pu calculer l'âge de contamination chez 1 seul malade par absence de facteurs de risque.
-

L'hépatite virale chronique C

Un délai présumé d'évolution a été évalué dans 8 cas, il a été estimé :

- Entre 2 et 5 ans dans 2 cas.
- Entre 10 et 20 ans dans 1 cas.
- Plus de 20 ans dans 5 cas.

La recherche des facteurs associés à la progression de la fibrose a montré :

- Le sexe ratio était de 0,12.
- L'âge moyen de contamination était de 39,25 ans.
- La consommation d'alcool a été notée dans 1 cas.
- La stéatose hépatique chez un seul malade.
- Le génotype était de type 2 chez 7 malades, et non fait dans 2 cas.
- L'absence de diabète et de coïnfection avec le VHB dans tous les cas.

2 – Hépatite virale modérée ou sévère non compliquée :

Le diagnostic d'hépatite modérée ou sévère a été retenu sur la PBH du foie (un score de Métavir A \geq 2 et /ou F \geq 2) et l'augmentation du taux des ALAT.

Cinquante patients (50%) de notre série avaient une hépatite chronique modérée ou sévère.

L'analyse de l'âge présumé de contamination a montré que :

- 14 malades étaient âgés de 21 à 30 ans (28%).
- 13 malades étaient âgés de 31 à 40 ans (26%).
- 8 malades étaient âgés de 41 à 50 ans (16%).
- 5 malades étaient âgés de plus de 51 ans (10%).
- Le calcul de ce paramètre n'a pas pu être effectué chez 10 malades (20%) par absence de facteur de risque.

Un délai présumé d'évolution a été évalué dans 40 cas, il a été estimé à :

- Moins de 2 ans dans 4 cas (10%).
 - Entre 2 et 5 ans dans 2 cas (5%).
-

L'hépatite virale chronique C

- Entre 5 et 10 ans dans 2 cas (5%).
- Entre 10 et 20 ans dans 10 cas (25%).
- Plus de 20 ans dans 22 cas (55%).

La recherche des facteurs associés à la progression de la fibrose a montré :

- Le sexe ratio était de 1.
- L'âge moyen de contamination était de 37,37 ans.
- La consommation d'alcool a été notée chez 8 malades (16%).
- Le diabète dans 4 cas (8%).
- La Stéatose hépatique dans 19 cas (38%).
- Le génotype était de type 1 dans 20 cas (40%) et type 3 dans un seul cas (2%), et non effectué dans 2 cas (4%).
- La coïnfection avec le VHB dans 1 cas (2%).

3- Complications :

3-1 Cirrhose :

Parmi les patients de notre série, 41 (41%) ont été diagnostiqués au stade de cirrhose, ce diagnostic a été fait en se basant sur :

- Des signes indirects dans 37 cas (90,24%), associant :
 - * Signes HTP.
 - * Foie dysmorphique à l'échographie.
 - * Signes d'insuffisance hépatocellulaire cliniques et biologiques.
 - * Fibrotest.
- Des signes histologiques dans 4 cas (9,75%).

L'âge moyen des malades cirrhotiques a été estimé à 62 ans, avec un minimum de 38 ans et un maximum de 90 ans.

L'hépatite virale chronique C

L'analyse de l'âge présumé de contamination a noté :

- 5 malades étaient âgés de moins de 20 ans (12,19%).
- 11 malades étaient âgés de 21 à 30 ans (26,82%).
- 4 malades étaient âgés de 31 à 40 ans (9,75%).
- 3 malades étaient âgés de 41 à 50 ans (7,31%).
- 6 malades étaient âgés de plus de 51 ans (14,63%).
- Le calcul de ce paramètre n'a pas pu être effectué chez 12 malades (29,26%) par absence de facteur de risque.

Un délai présumé d'évolution a été évalué dans 29 cas, il a été estimé à :

- Entre 2 et 5 ans chez 1 seul malade (3,4%).
- Entre 5 et 10 ans chez 2 malades (6,9%).
- Entre 10 et 20 ans chez 6 malades (20,7%).
- Plus de 20 ans chez 20 malades (69%).

La recherche des facteurs associés à la progression de la fibrose a montré :

- Le sexe ratio était de 0,78.
- L'âge moyen de contamination était de 33,62 ans.
- La consommation d'alcool a été notée dans 5 cas (12,19%).
- Le diabète dans 3 cas (7,31%).
- La stéatose hépatique chez 1 seul malade (2,43%).
- Le génotype : type 1 dans 6 cas (14,63%), type 3 chez un seul malade (2,43%), et non fait dans 23 cas (56,09%).
- La coïnfection avec le VHB dans 4 cas (9,75%).

La stadification a été faite pour tous les malades de notre série selon le score de Child Pugh :

- Stade A : 19 cas (46,34 %).
 - Stade B : 15 cas (36,6 %).
-

L'hépatite virale chronique C

– Stade C : 7 cas (17,07%).

Parmi ces patients, 22 cas (53,65%) avaient une cirrhose décompensée, 19 cas (46,3%) avaient une cirrhose compensée.

3-2 Hypertension portale :

33 patients de notre série (33%) ont présenté une HTP sur cirrhose.

3-3 Carcinome hépatocellulaire :

Dans notre série, on a diagnostiqué 4 cas (4%) de CHC survenant sur cirrhoses décompensées, le diagnostic a été posé sur l'aspect scannographique évocateur et le taux élevé des AFP.

Tous les malades ont été diagnostiqués au stade de CHC « évolué ».

Le délai entre la cirrhose et le CHC n'a pas pu être estimé (les malades ont consulté au stade de complication cirrhotique et carcinomateuse).

V- Infections associées au VHC:

1- Hépatite virale C et VHB :

Neuf malades porteurs d'hépatite chronique C avaient un contact ancien avec le VHB (AgHBs négatif , anticorps HBc positifs).

Une coïnfection par l'hépatite virale B et C a été notée chez cinq patients, qui étaient tous des porteurs non répliquants, dont quatre sont cirrhotiques.

2- Hépatite virale C et VIH :

La coïnfection par le virus de l'hépatite C et le VIH n'a pas été retrouvée chez nos patients.

VI. Prise en charge :

1- Objectifs :

Nos objectifs thérapeutiques consistaient à :

- L'obtention d'une réponse virologique durable.
- L'arrêt ou la réduction de la progression vers la cirrhose.
- En cas de cirrhose, la prévention ou le traitement des complications, et le retard de développement d'un CHC.

2- Moyens :

2-1 Surveillance :

La surveillance a comporté un examen clinique et un dosage semestriel des transaminases, une éventuelle PBH après 5 ans ou plus précocement en cas de facteurs de comorbidité ou d'augmentation des transaminases, le dépistage du CHC : dosage de l'AFP et échographie abdominale tous les 6 mois, la FOGD tous les 1 à 4 ans chez les malades en cirrhose.

Ainsi, l'abstinence a été indiquée chez 4 patients (4%).

2-2 Traitements médicamenteux antiviraux :

Dans notre série 54 malades (54%) ont été traités selon un des trois schémas suivants : (Tableau XIII).

Les protocoles qui ont été utilisés :

- Interféron pegylé (IFN-PEG) α -2a (180 μ g/sem) + Ribavirine (800 mg/j en dessous de 65 kg, 1 000 mg entre 65 et 85 kg et 1200 mg au-delà) chez 36 malades (66,66%).
 - INF-PEG α -2b (1,5 μ g/kg/sem) + Ribavirine (800 mg/j en dessous de 65 kg, 1000 mg entre 65 et 85 kg et 1 200 mg au-delà) chez 17 malades (31,48%).
-

- L'interféron standard (IFN) en monothérapie : 3 MU 3 fois par semaine chez 1 malade (1,85%) (1 malade hémodialysé).

Tableau XIII : Répartition des médicaments antiviraux utilisés chez les patients

Médicaments antiviraux	Nombre	Pourcentage (%)
IFN	1	1,85
INF-PEG α -2a +Ribavirine	36	66,66
INF-PEG α -2b +Ribavirine	17	31,48
Total	54	100

La durée du traitement était déterminée en fonction du génotype :

- Les génotypes 1 et 4 : 1 an de traitement, c'était le cas de 15 patients (27,8%).
- Les génotypes 2 et 3 : 6 mois de traitement, c'était le cas de 39 patients (72,2%).

Tous les patients traités ont bénéficié d'un bilan préthérapeutique comportant : une numération formule sanguine avec numération des plaquettes, un TP, une glycémie, une urée créatinine sanguines, acide urique, un dosage de la thyroïdostimuline, un électrocardiogramme, et un test de grossesse pour les femmes non ménopausées.

Vingt-deux malades (22%) ont présenté une contre indication au traitement antiviral lié à la décompensation oedematoascitique.

La surveillance du traitement était mensuelle, clinique et biologique comportant une numération formule sanguine avec taux de plaquettes, dosage des transaminases tous les mois, la thyroïdostimuline tous les 2 mois, PCR à 1 mois, 12 semaine et à la fin du traitement.

Dans notre série l'anémie était le principal effet secondaire noté (Tableau XIV).

L'arrêt transitoire du traitement a été indiqué chez 9 malades (16,66%).

L'arrêt définitif du traitement était indiqué chez un seul malade cirrhotique suite à la survenue d'un cancer rectal (1,85%).

Tableau XIV : Effets secondaires de la thérapie chez nos patients.

Effets secondaires	Nombre	Pourcentage (%)
Syndrome pseudo grippal	16	29,6
Asthénie	13	24,1
Lésions cutanées	11	20,4
Trouble de sommeil	8	14,8
Dépression	4	7,4
Anorexie	4	7,4
Toux	3	5,6
Amaigrissement	2	3,7
Dysthyroïdie	1	1,9
Alopécie	1	1,9
Goutte	1	1,9
Anémie	17	31,5
Thrombopénie	9	16,7
Leucopénie	6	11,1
Élévation des ALAT	3	5,5

2-3 Traitement des complications :

Autres traitement ont été utilisés en fonction du contexte :

- Diurétiques (furosémide + aldactone) ont été prescrits chez 22 patients.
- Bêta bloquants chez 6 patients.
- Ponction d'ascite faite chez 10 patients.
- Ligatures des VO chez 6 patients.

2-4 Transplantation hépatique :

Aucun de nos malades n'a bénéficié d'une transplantation.

2-5 Mesures d'accompagnement :

° Pour limiter les facteurs aggravant de la fibrose :

- Sevrage complet de l'alcool.
 - Perte de poids en cas d'obésité.
 - Equilibre du diabète.
-

° L'utilisation des moyens de contraception efficaces pendant le traitement, et les mois suivants : pendant 4 mois chez les femmes, et 6 mois chez les hommes.

Ces mesures ont été suggérées à tous les patients traités.

3- Indications :

- L'abstinence avec surveillance ont été envisagées chez 7 malades (7%) :
 - * 4 malades pour hépatite virale avec transaminases normales, lésions histologiques minimales.
 - * 3 malades par manque de moyens.
 - 54 malades (54%) ont bénéficié d'un traitement antiviral :
 - * Hépatite virale modérée ou sévère : 37 cas (68,51%).
 - * Cirrhose compensée : 13 cas (24,07%).
 - * élévation des ALAT, AIF1 à la PBH : 2 cas (3,70%).
 - * Manifestation extra hépatique : 1 cas (1,85%).
 - * La forte demande du patient : 1 cas (1,85%).
 - 22 malades (22%) atteints de cirrhose avec décompensation oedématoascitique ont bénéficié d'un traitement à base de diurétiques (furosémide + aldactone) dont :
 - * 10 patients (45,45%) ont bénéficié d'une ponction évacuatrice avec perfusion d'albumine.
 - * 6 patients (27,27%) présentant une hémorragie par rupture de VO ont bénéficié d'une ligature avec mise en route d'un traitement bêtabloquants.
 - * 2 malades (9,09%) ont présenté une contre indication aux bêtabloquants.
 - Les malades atteints de CHC (4%) sur cirrhose décompensée étaient diagnostiqués au stade de CHC évolué, donc ils ont bénéficié d'un traitement symptomatique de la décompensation.
 - 17 malades ont été perdus de vue.
-

4- Résultats :

4-1 Patients non traités :

Sept patients (7%) de notre série ont bénéficié d'une surveillance :

- Cinq malades sont restés stables (71,42%) avec un taux de transaminases normal.
- Deux malades ont gardé des transaminases élevées (28,57%).

4-2 Patients traités :

Cinquante trois patients (53%) de notre série ont pu compléter le traitement antiviral.

Les résultats à la fin du traitement chez ces malades étaient :

- Une bonne réponse définit par l'absence de ARN viral à la fin du traitement, a été notée chez 50 patients (94,33%).
- Une non-réponse définit par la persistance de l'ARN viral à la fin du traitement, a été notée chez 3 patients (5,66 %).

Parmi 38 cas (71,7%) traités porteurs de génotype 2, 37 cas avaient présenté une bonne réponse au traitement (97,36%) et seulement un cas n'a pas répondu (2,63%).

Parmi 15 cas (28,3%) traités porteurs de génotype 1, 13 cas avaient présenté une bonne réponse au traitement (86,7%) et 2 cas n'ont pas répondu (13,3%).

Les vingt deux patients (22%) admis pour cirrhoses décompensées ont bien évolué sous traitement symptomatique (100%).

VII. EVOLUTION :

Nous avons pu suivre l'évolution de 69 patients, soit 69%, avec un recul moyen de 4,31ans+/- 1,43 et des extrêmes de 2 à 6 ans.

Chez les 7 patients non traités, l'évolution a été marquée par :

- Une stabilisation chez 5 patients (71,42%) avec un taux de transaminases normal lors du Suivi.
-

L'hépatite virale chronique C

- La survenue de cirrhose chez un malade (14,28%) non traité par manque de moyen (délai de 6 ans).
- La survenue de trois décompensations oedematoascitiques chez un malade (14,28%) initialement cirrhotique non traité par manque de moyen.

Chez les 50 patients traités répondeurs, l'évolution s'est faite comme suit :

- Une réponse virologique prolongée (RVP), retenue sur la normalisation des transaminases et une charge virale non détectable 6 mois, 1 an et 2 ans après l'arrêt du traitement, était obtenue chez 44 patients (88%).
- La rechute après le traitement, définie par la réapparition de l'ARN viral dans les 2 ans qui suivent la fin du traitement, était notée chez 6 patients (12%).
- Selon le génotype :
 - * Génotype 2 : RVP dans 34 cas (91,9%) et rechute dans 3 cas (8,1%).
 - * Génotype 1 : RVP dans 10 cas (76,9%) et rechute dans 3 cas (23,07%)
- L'indication de retraitement des malades rechuteurs a été proposée, 2 malades ont refusé, 1 malade n'avait pas les moyens et seulement 3 malades ont été retraités avec une réponse persistante.
- L'évolution vers un CHC n'a pas été notée chez aucun malade.

Chez les malades cirrhotiques, on a pas noté une résistance au traitement antivirale, la RVP a été notée dans 9 cas (75%) et seulement 3 cas (25%) ont rechuté.

On a pu suivre neuf patients admis initialement pour cirrhose décompensée, l'évolution s'est faite comme suit :

- Une décompensation oedematoascitique chez 6 patients.
 - Deux décompensations oedematoascitiques chez 2 patients avec la survenue d'une encéphalopathie hépatique dans un seul cas.
 - Evolution stable chez un seul patient.
-



DISCUSSION

I. Le virus de l'hépatite C :

1- Virologie :

1-1 Classification :

Le VHC, est un virus enveloppé à ARN, appartenant à la famille des Flaviviridae, comprenant les genres flavivirus, pestivirus et hepacivirus, il est le seul représentant du genre hepacivirus [6].

1-2 Structure :

Le VHC, tout comme les autres membres de la famille des Flaviviridae, se caractérise par un génome d'ARN, une nucléocapside icosaédrique ou sphérique et une enveloppe [7]. (Figure 6)

a- Enveloppe virale :

L'enveloppe virale est composée d'une bicouche lipidique (en vert) dans laquelle sont insérées les deux glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 [7].

Les glycoprotéines E1 (acides aminés 192 à 383) et E2 (acides aminés 384 à 746) sont les constituants majeurs de l'enveloppe du VHC, elles sont produites après clivage de la polyprotéine précurseur [6].

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

- Elles jouent un rôle important pour la morphogénèse des virions infectieux.
- Le complexe E1-E2 permettrait l'interaction avec le ou les récepteurs viraux et donc l'entrée du virus dans les hépatocytes [6].
- Il a par ailleurs été montré qu'E2 pouvait interférer avec la fonction de PKR, une kinase induite par les ARN double-brin qui participe à la mise en place de la réponse interféron [8].

Ainsi, E2 pourrait jouer un rôle important pour permettre un échappement du virus aux défenses de l'hôte [8].

b- Nucléocapside :

L'interaction entre l'ARN génomique et la protéine de capsid aboutit à la formation de la nucléocapside par des mécanismes non encore élucidés, les nucléocapsides pourraient ensuite s'envelopper par bourgeonnement à l'intérieur du réticulum endoplasmique et les particules virales pourraient être excrétées par exocytose [9].

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

Cette protéine peut exister sous différentes formes, d'abord, un clivage à son extrémité C terminale donne naissance à une forme « immature », de 23kDa et formée des 191 premiers acides aminés de la polyprotéine précurseur, ensuite, l'action d'une peptidase de peptide signal conduit à la forme dite « mature » d'environ 21kDa [10].

La protéine de capsid pourrait intervenir dans la régulation de l'expression de certains gènes cellulaires, dans le métabolisme lipidique [11] et dans l'apoptose [12].

Elle est aussi impliquée dans la prolifération cellulaire et la carcinogenèse [13].

c- Génome :

Le génome du VHC est constitué d'un ARN simple brin de polarité positive de 9,6kb environ avec un cadre ouvert de lecture ORF (Open Reading Frame), encadré par deux extrémités non-codantes (5' et 3') [14]. L'ORF code une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés [6].

c-1 Les extrémités non codantes :

– La région 5' non codante (5'NC):

Ce segment génomique est essentiel à la traduction de la polyprotéine et à la réplication du génome [15]. Elle est constituée de 341 nucléotides [16], et comporte quatre domaines distincts, de I à IV [15].

La région 5'NC est une bonne cible pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Des études d'inhibition de la traduction par des ARN interférents dirigés contre cette région ont en effet été publiées ces dernières années [14].

L'hépatite virale chronique C

- La région 3' non codante (3' NC) :

La région 3'NC, de taille variable (environ 250 nucléotides), présente trois régions distinctes : une séquence peu conservée de 40 à 50 nucléotides, une zone poly-uracile/pyrimidine de longueur variable, et une séquence très conservée de 98 nucléotides. Celle-ci joue un rôle important dans l'initiation de la synthèse du brin d'ARN négatif au cours de la réplication [16].

c-2 Les protéines virales :

Le génome du VHC présente un ORF codant une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés, qui est synthétisé au niveau du réticulum endoplasmique et subit différents clivages, ainsi, la traduction de l'ORF aboutit à la formation d'au moins dix protéines matures : C, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B. Les protéines C, E1 et E2 sont dites « structurales » car elles sont associées aux virions, tandis que les protéines non structurales joueraient un rôle dans le cycle viral [6,17].

- La protéine C :

- Les protéines d'enveloppe E1 et E2 :

- La protéine p7 :

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

Il a en effet été montré que la protéine p7 est essentielle à l'assemblage et sécrétion efficace de virions infectieux [17].

- La protéine NS2 :

La protéine NS2 est constitué de 217 acides aminés, bien que le rôle de cette protéine ne soit pas connu [18], plusieurs fonctions lui ont été attribuées.

Elle serait impliquée dans le clivage de NS2A/NS3 [18] et pourrait participer à la morphogénèse du VHC [19].

L'hépatite virale chronique C

- Les protéines NS3 – NS4A :

La protéine NS3 (631 acides aminés) possède une double fonction enzymatique, une fonction sérine protéinase et une activité hélicase et NTPase [18].

La protéine NS4A (54 acides aminés) [18], cofacteur de l'activité NS3 est essentielle pour clivage NS3/NS4A, NS4B/NS5A et également pour clivage NS4A/4B et 5A/5B.

La protéase NS3 est impliquée dans la multiplication virale et a été considérée comme une cible attirante pour des interventions thérapeutiques antivirales [20].

Récemment, il a été proposé que NS3 pourrait être impliquée dans la carcinogenèse [20].

- La protéine NS4B :

NS4B (261 acides aminés) est une protéine hydrophobe, associée aux membranes du reticulum endoplasmique [18].

NS4B induit des modifications membranaires, suggérant qu'une de ses fonctions serait la formation de structures membranaires impliquées dans la réplication de l'ARN viral [18].

- La protéine NS5A :

NS5A (447 acides aminés) est une protéine ancrée dans les membranes du reticulum endoplasmique grâce à son domaine membranaire N-terminal [18].

Elle est essentielle à la réplication du VHC [18], d'autres études ont montré que NS5A est capable d'inhiber l'induction de l'apoptose en interagissant avec certaines protéines cellulaires [12].

- La protéine NS5B :

NS5B (591 acides aminés) est une protéine membranaire qui joue un rôle prépondérant au sein du complexe de réplication du VHC, avec une activité ARN polymérase ARN dépendante [18].

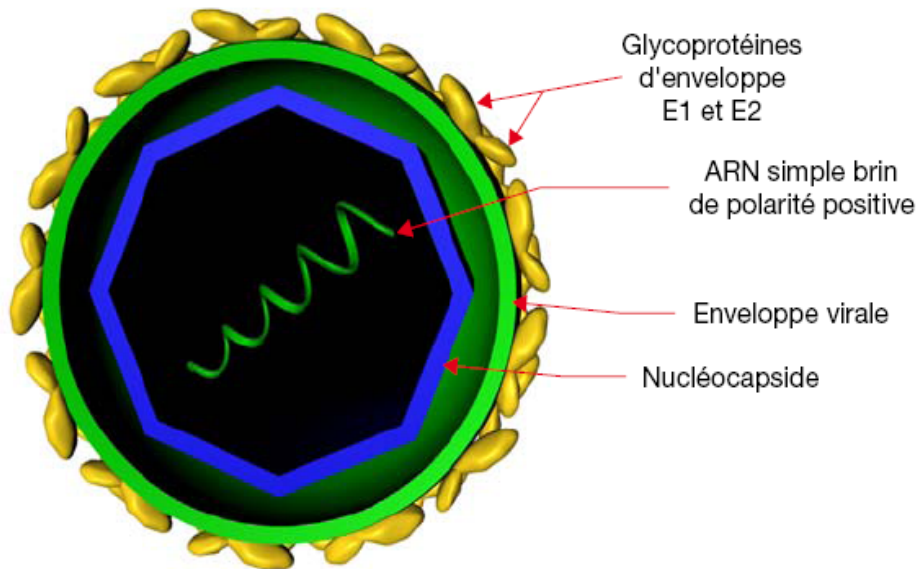


Figure 6: Représentation schématique d'une particule du VHC [7].

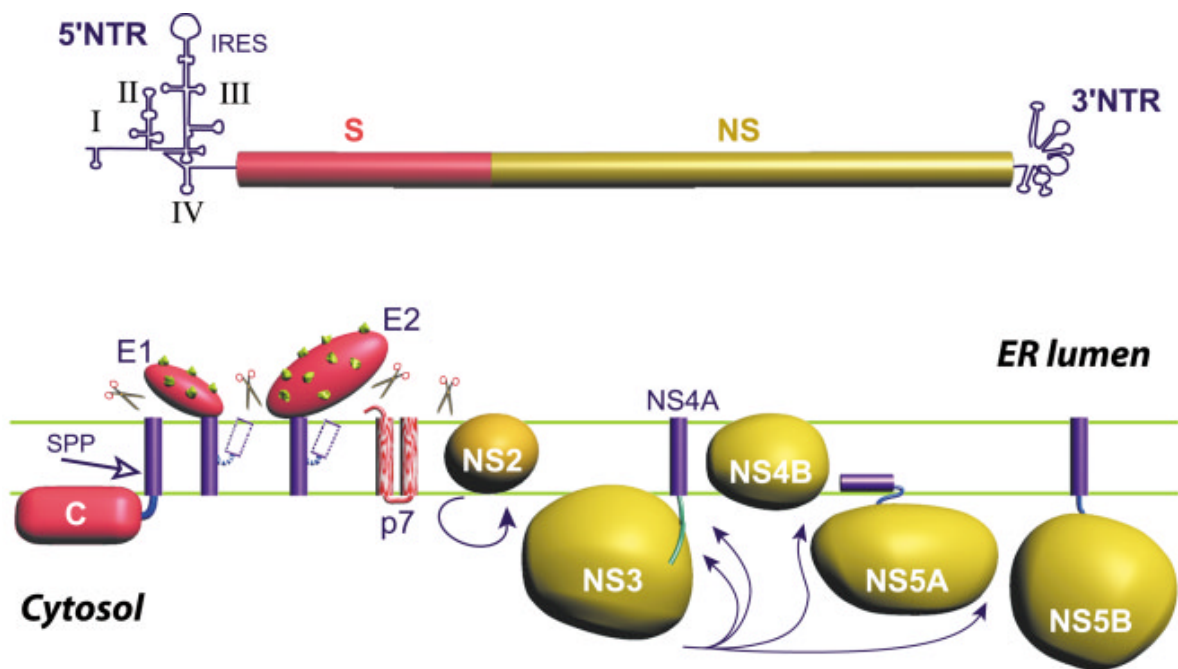


Figure 7 : Le génome et les protéines du VHC [16].

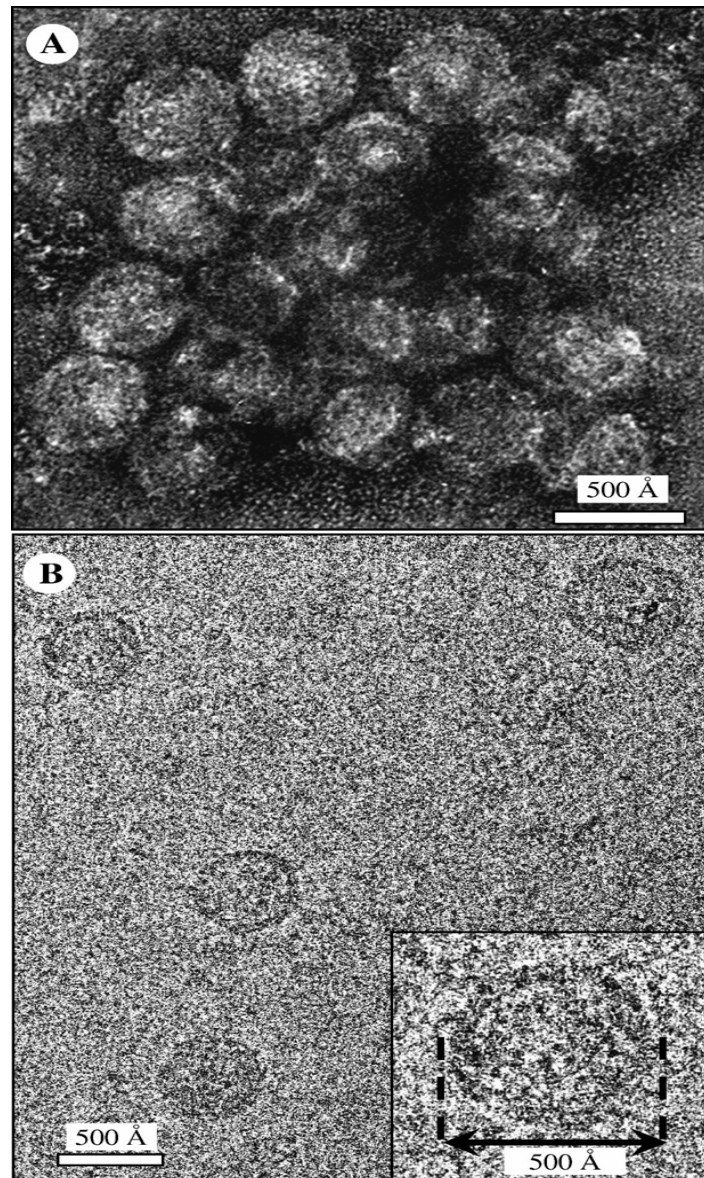


Figure 8 : La microscopie électronique de virions VHC purifiés dans une culture de cellule [21].

1-3 Variabilité génétique du VHC :

La variabilité génomique est le résultat de l'accumulation de mutations dans le génome pendant le processus de réplication virale due à l'absence d'un système de correction proof-reading [22].

La distribution des mutations le long du génome viral n'est pas aléatoire et la comparaison des premières séquences complètes a permis de déterminer la variabilité de chaque région [22].

a- Classification en type et en sous type :

On distingue, selon la nomenclature de Simmonds, 6 génotypes ou types majeurs avec à l'intérieur de chaque type une multitude de sous types (a,b,c...) [23].

Schématiquement, on considère que deux souches virales appartiennent au même sous-type (a,b,c...) d'un même type (1,2, ...6) lorsque l'homologie de séquence nucléotidique entre elles est supérieure à 90%, lorsqu'elle est de l'ordre de 80%, les souches appartiennent au même type mais à des sous-types différents, enfin, au-dessous de 70% d'homologie, les souches sont considérées comme appartenant à deux types différents [22].

b- Techniques d'identification du génotype :

La caractérisation des génotypes, sous-types et isolats repose essentiellement sur des études moléculaires, même si des tests sérologiques ont pu être mis au point, le séquençage complet du génome constitue la stratégie de référence pour le génotypage [24].

Le séquençage constitue une méthode d'analyse intégrale de la séquence du fragment en 5'NC et ne se limite pas, comme pour les autres techniques, à la recherche de variations de séquences détectées de manière ponctuelle, cependant la limite de cette technique est due au choix de la région ciblée (la 5'NC), laquelle est très conservée et ne permet pas une bonne caractérisation de certains sous-types viraux, la deuxième limite est d'ordre technique : le séquençage direct post-PCR ne permet pas la révélation des cas de coinfections [24].

Les analyses phylogéniques des régions NS5b et E1 du génome viral constituent la meilleure alternative pour l'identification et la caractérisation des nouveaux sous-types du VHC [24]. Elles portent sur la comparaison des séquences d'acides nucléiques et le maniement de programmes informatiques, basés sur des modèles mathématiques complexes qui permettent de reconstituer des phylogénies à partir de ces séquences [22].

c- Implications pratiques du génotype :

Les génotypes du VHC sont associés de manière significative au mode de transmission, ainsi, le génotype 1b est plus souvent retrouvé chez les sujets ayant un antécédent de transfusion, alors que le génotype 3a est plus souvent observé chez les toxicomanes [22].

Le rôle des génotypes du VHC dans la progression de la maladie est particulièrement controversé [23].

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

Cependant, la stéatose hépatocytaire est induite directement par le VHC de génotype 3 [25].

L'importance du génotypage du VHC chez les patients chroniquement infectés vient du fait que, selon le génotype du virus, la durée et la réponse au traitement peuvent varier [23].

d- Distribution mondiale des génotypes :

Les génotypes du VHC se répartissent d'une façon variée entre les différentes régions géographiques du monde [22].

En Europe et l'Amérique du Nord les sous-types 1a, 1b, 2a, 2b et 3a sont les plus fréquents [23].

Le génotype 1b est présent au Japon chez 73% des cas d'infection de VHC, alors que le génotype 2c est prédominant en Italie du nord [23].

Le génotype 4 a été retrouvé en Afrique du nord et en Moyen orient, alors que les génotypes 5 et 6 sont présents en Afrique et en Hong Kong [23].

Une étude marocaine a analysé les différents génotypes du VHC présents chez 41 patients virémiques, deux génotypes apparaissaient majoritaires, le 1b (47%) et le 2a/2c (29%), données comparables aux distributions des génotypes aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest [26].

Dans notre étude 43 patients (58,9%) étaient porteurs de génotype 2, alors que le génotype 1 était présent chez 26 patients (35,6%) et seulement 4 malades étaient atteints d'autres génotypes (5,5%).

2– Epidémiologie :

2-1 Prévalence :

L'infection par le VHC est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale [1].

L'OMS estime que 170 millions de personnes environ, soit 3% de la population mondiale, sont infectées par le VHC [27].

Cette prévalence atteint parfois plus de 10% comme en Bolivie, Mongolie, et dans certains pays d'Afrique [28].

En Europe de l'Est, certains pays sont particulièrement touchés avec jusqu'à 4% de prévalence [28].

La prévalence de l'infection virale C en France a été estimée à 1,1% [27].

Le Maroc se situe dans la zone d'endémie moyenne avec une prévalence entre 1% et 2,4% [28].

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

La prévalence varie nettement en fonction des populations : 60% chez les usagers de drogues intraveineuses, 25% chez les sujets incarcérés, 25% des patients ayant une infection VIH [29].

Une étude réalisée entre 2003 et 2004 sur la prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc a estimé le taux global de séroprévalence à 68,3% [30].

Une étude prospective, publiée en 2004, effectuée chez des patients hémodialysés adultes, pris de façon aléatoire parmi 308 centres de dialyse de France, Allemagne, Italie, Japon, Espagne, Royaume-Uni et Etats-Unis a montré une prévalence moyenne de l'infection à VHC de 13% [31].

Une étude préliminaire a été publiée en 1996 et a estimé à 1,1% la prévalence des anti-VHC chez les donneurs du sang marocains [2].

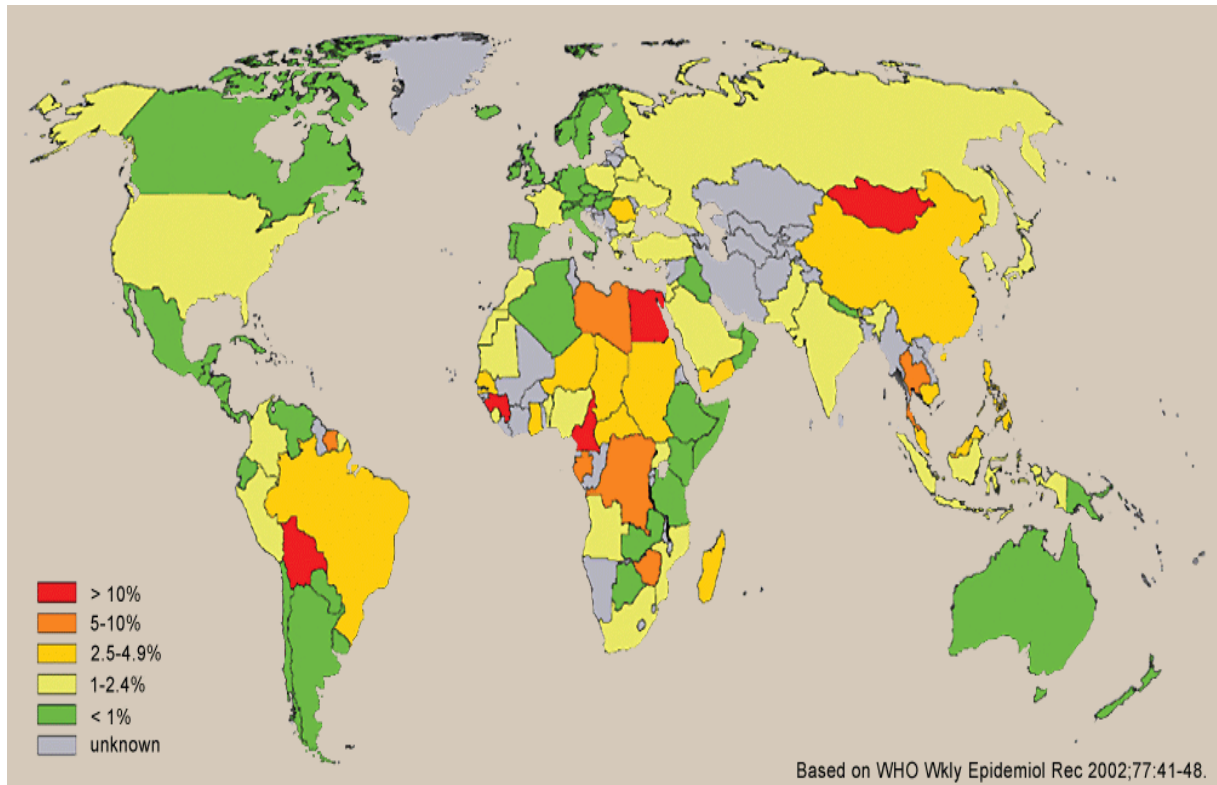


Figure 9 : Prévalence estimée de l'infection VHC dans le monde [28].

a- Sexe :

La majorité des études épidémiologiques réalisées retrouvent une prédominance masculine [32, 33, 34].

La répartition par sexe des patients de notre série a montré une légère prédominance féminine avec 56% de l'effectif de femmes contre 44% pour les hommes. Le sexe ratio est de 0,78.

Une étude réalisée par l'institut de veille sanitaire en France évaluant la répartition par classe d'âge et par sexe des personnes confirmées VHC positives (N=7588) par les 189 laboratoires ayant participé à l'étude entre 2000-2001 a montré que la proportion de l'ensemble des prélèvements positifs était plus importante chez les hommes (5,5%) que chez les femmes (3,5%) [35]. (Figure 10)

Une étude américaine faite entre 1999 et 2001 sur 1225 cas d'hépatite chronique C a montré une grande prédominance masculine : 790 hommes (43/100000) contre 435 femmes (22,81/100000) [33].

Dans un travail de thèse concernant 73 malades atteints d'hépatite C colligés au CHU de Casablanca entre 1994 et 1998, une prédominance féminine a été notée avec un sexe ratio de 1,28 [36].

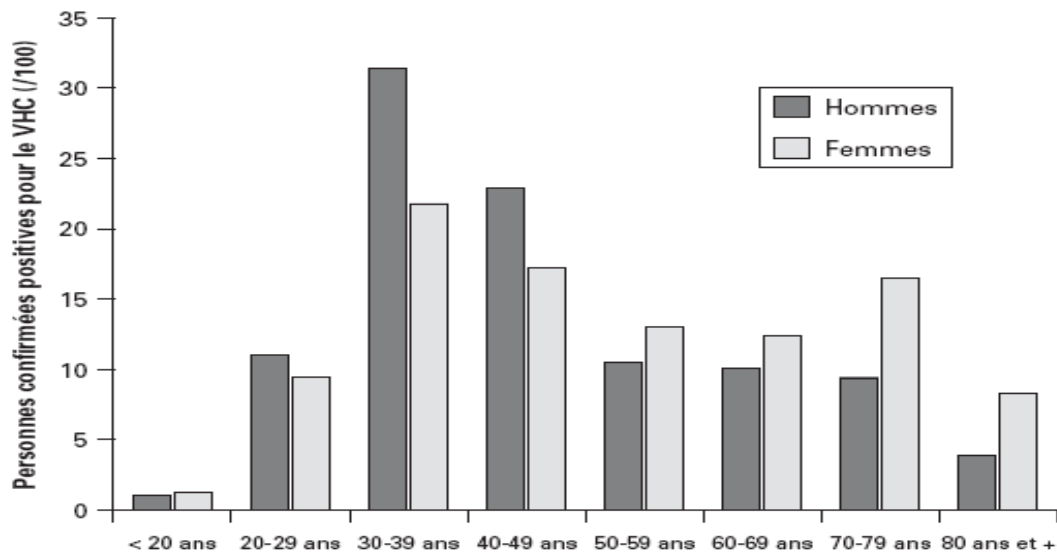


Figure 10 : Répartition par classe d'âge et par sexe des personnes confirmées VHC positives (N =7 588) par les 189 laboratoires ayant participé de manière continue pendant huit trimestres 2000–2001[35].

b- Age :

Dans notre série la répartition par âge des patients montre que la tranche d'âge prédominante est représentée par les 51–60ans (40%), suivie par celle des 61–70ans (23%), la tranche d'âge 41–50 représente 17% alors que les classes d'âge 71–80ans et 31–40 ans représentent respectivement 8% et 7%.

La tranche d'âge prédominante notée pour notre série de malades (entre 51–60) a été également rapportée dans la série casablancaise (40,09% des cas) [36].

Une étude marocaine a analysé la répartition des cas anti-VHC positifs selon les tranches d'âge, elle a montré que la majorité des patients anti-VHC positifs ont plus de 50 ans avec un maximum entre 70–87 ans [1].

Les estimations de la prévalence par classes d'âge entre les années 1990 et 2000 en USA indiquent une diminution globale des taux de prévalence et un déplacement du pic épidémiologique de 35 ans il y a 10 ans vers 45 ans aujourd'hui [32]. (Figure 11)

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

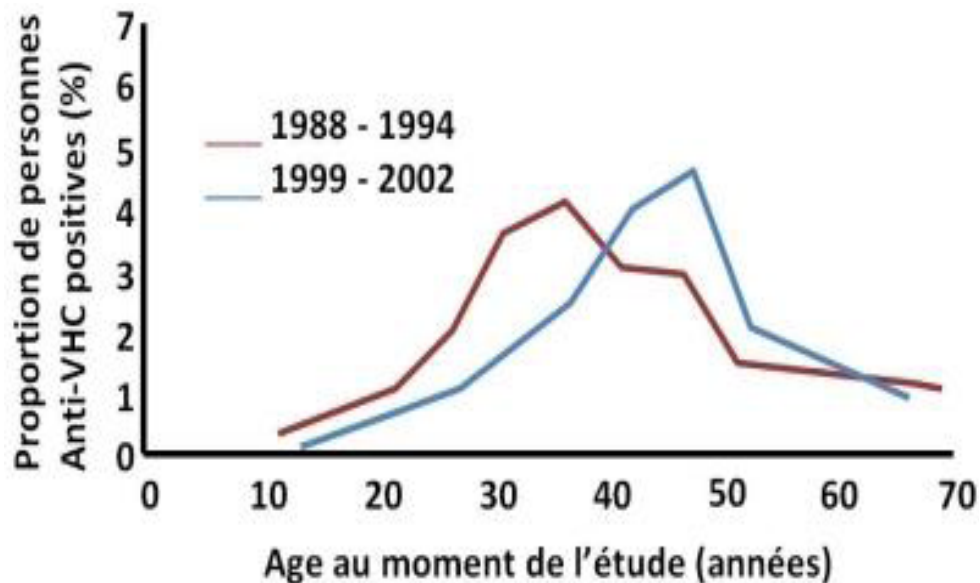


Figure 11: Estimation du taux de prévalence des anticorps anti-VHC en 1988-1994 et 1999-2002 dans la population américaine en fonction de l'âge [32].

2-2 Modes de transmission :

La transmission du VHC est essentiellement parentérale, la contamination résulte de la mise en contact du sang d'une personne infectée par le virus avec celui d'une personne susceptible d'être contaminée de manière directe (transfusion) ou indirecte (matériel d'injection contaminé par exemple) [37].

Dans les pays occidentaux, le risque de transmission du VHC par la transfusion est très faible depuis le milieu des années 1990 [37].

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

Il est à noter que pour 30% des personnes infectées, aucune voie de contamination n'a été identifiée [38].

a- Transmission parentérale :

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

- Transmission transfusionnelle :

Dans les pays industrialisés, de nombreuses mesures ont été prises au cours des dernières années pour réduire le risque de transmission de ce virus par la transfusion.

En France, le dépistage systématique des dons du sang a été instauré en 1990 [37] et le dépistage génomique viral a été généralisé en 2001 [39].

Une étude française à propos de l'évolution du risque de transmission d'infections virales par transfusion entre 1992 et 2002 a montré qu'en 2003, avec le dépistage génomique viral, le risque d'hépatite post-transfusionnelle du VHC est estimé à 1 pour 6 650 000 dons [39]. (Figure 12)

Au Maroc, le dépistage des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang est devenu systématique depuis 1994 [40].

Cependant, la qualité et la sécurité du sang restent des préoccupations majeures globales, en particulier dans les pays en développement [41].

Dans notre série, 13% de malades avaient un antécédent de transfusion sanguine.

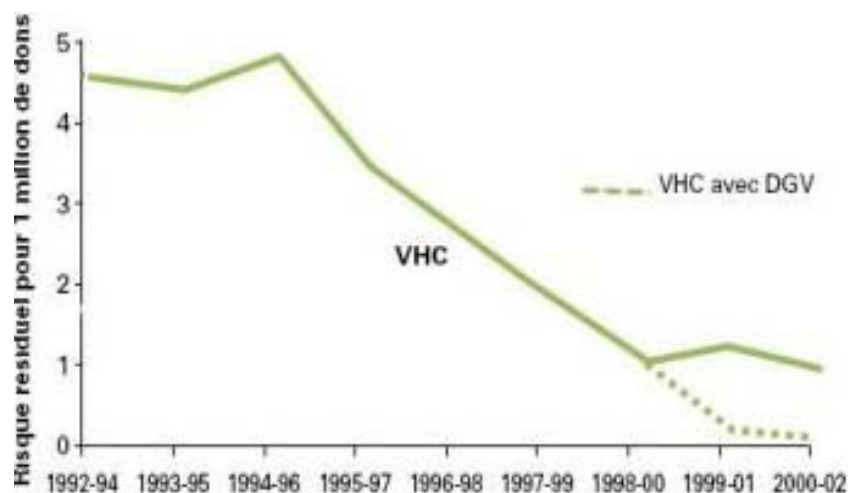


Figure 12: Évolution du risque résiduel estimé de transmission du VHC par transfusion en France entre 1992 et 2002 [39].

- Transmission parentérale chez le personnel soignant :

Des études longitudinales ont essayé d'évaluer l'importance du risque d'infection lié aux expositions professionnelles au VHC lors des pratiques de soins, dans ces études, le taux de transmission est évalué de 0% (9 études sur 25) à 10,3% avec un taux moyen de 0,5% [42].

Une étude réalisée dans 5 pays européens entre 1991 et 2002 sur les facteurs de risque de transmission accidentelle du VHC au personnel soignant au décours d'un accident exposant au sang a montré que toutes les séroconversions ont fait suite à une exposition percutanée : des aiguilles creuses sont en cause dans 57 cas (95%) et des aiguilles pleines ou des matériels piquants/tranchants dans 3 cas (5%). Dans 59 cas (98,3%) l'exposition était au sang et dans un cas le liquide d'ascite était en cause [42], des cas de séroconversion après contact cutanéomuqueux n'ont pas été retrouvés [42], mais plusieurs cas de transmission par projection oculaire ont été décrits dans la littérature [43].

Dans notre étude, huit malades sont des personnels de santé (un médecin, six infirmiers et une aide soignante), avec un antécédent de piqûre accidentelle chez une patiente.

Un programme de prévention de la transmission d'agents infectieux transmissibles par le sang est indispensable dans les établissements de santé afin d'assurer non seulement la sécurité du personnel, mais aussi la qualité des soins au patient [43].

Le risque de transmission du VHC à un soignant lors d'une exposition percutanée augmente lorsque la blessure est profonde et qu'une aiguille creuse placée dans la veine ou l'artère du patient source est impliquée, le risque de transmission est apparu associé aussi au sexe du soignant (plus élevé chez les hommes) et au niveau de la charge virale chez le patient source (le risque est dix fois plus élevé si la charge virale du patient source est $> 6 \log$ 10copies/ml) [42].

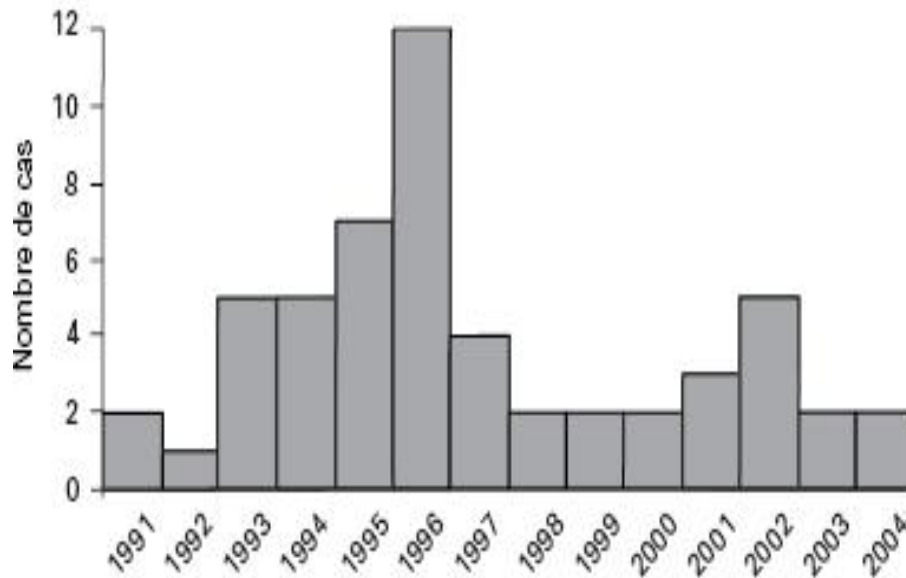


Figure 13 : Nombre de séroconversions professionnelles VHC chez le personnel de santé selon l'année de l'accident exposant au sang [42].

- Toxicomanie intraveineuse :

L'injection de drogue est le mode principal de transmission du VHC dans les pays développés.

Plusieurs études ont montré que la transmission du VHC chez les usagers de drogues était liée au fait d'injecter des drogues mais également liée au partage du matériel de préparation (eau, filtre, cuillère) [44].

Dans des pays tels que l'Australie, l'utilisation de drogues injectables est le mode d'infection dominant et représente de 80% des infections répertoriées [45].

Une étude française à propos de 166 usagers de drogues a montré que la prévalence du VHC était de 52% en déclaratif et de 73% en biologique, globalement, 30% des usagers de drogues ignoraient leur séropositivité au VHC, chez les moins de 30 ans, 44% de ces patients étaient déjà contaminés par le VHC, elle note également qu'après 40 ans, 90% sont porteurs du virus [46].

Une étude réalisée entre 1999 et 2000 sur l'incidence et facteurs de risque de la séroconversion au VHC dans une cohorte d'usagers de drogue intraveineux du nord-est de la France a estimé que l'incidence de la séroconversion VIH était nulle et celle du VHC était de 9%

L'hépatite virale chronique C

personnes-années, l'incidence était de 11% personnes-années dans la sous-population des usagers actuels (ayant injecté au moins une fois dans les 6 mois précédant l'inclusion), en analyse multivariée l'infection à VHC était 16,4 fois plus élevée chez les usagers de drogue intraveineux qui déclaraient partager le coton lors de l'injection et variait de 6,2 à 6,8 selon le modèle chez ceux qui déclaraient partager la seringue [47].

Une étude estime que, compte tenu du nombre de sujets encore exposés à l'infection (24000 à 40000 sujets séronégatifs) et de l'incidence annuelle de séroconversion (environ 10%), il pourrait y avoir 2700 à 4400 nouveaux cas annuels d'hépatite C par toxicomanie [44].

Dans notre série, 2 malades ont rapporté la notion d'injection de drogues par voie intraveineuse.

L'incidence de l'infection par le VHC reste élevée chez les usagers de drogues par voie veineuse malgré la politique de réduction des risques [44, 46, 47].

- Transmission nosocomiale:

De nombreuses études ont mis en évidence la transmission nosocomiale du VHC [37, 40, 48].

La prévalence élevée de l'infection par le VHC dans les pays en voie de développement s'explique avant tout par une transmission survenue lors d'injections effectuées dans le cadre de campagnes de traitement ou de prévention de masse.

En Egypte, on retrouve une corrélation directe entre l'infection par le VHC et les campagnes de traitement de la bilharziose entre 1960 et 1987 [49].

D'autres cas d'infections nosocomiales par le VHC ont été régulièrement démontrés lors d'actes comme l'endoscopie [37,48] ou la dialyse [37,40].

Une étude italienne faite entre 1994 et 1999, avait comme objectif d'estimer le risque de transmission des hépatites virales associé à chaque type de chirurgie ou d'intervention invasive a montré que l'infection par le VHC a été associée à des interventions chirurgicales, gynéco obstétricales, abdominales et soins dentaires avec un pourcentage de 7,5%; 2,2%; 2,7% respectivement [48].

Les transplantations d'organes et de tissus constituent une source évidente de contamination.

La transmission par du matériel médicochirurgical souillé a occupé dans notre série la première place parmi les modes de contamination par le VHC (38% ont eu une notion de soins dentaires informels, 32% avaient subi une intervention chirurgicale, 3% des malades hémodialysés, 2% ayant eu une l'acupuncture, 1% avait un antécédent de curetage a répétition, 1% avait bénéficié de fibroscopie digestive haute).

b- Transmission sexuelle :

La transmission sexuelle du VHC existe, mais cette voie est moins efficace que pour le VIH ou le VHB [50].

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

On estime que la transmission sexuelle est impliquée dans 20% des cas non expliqués [50].

Les partenaires hétérosexuels stables, au sein d'un couple sérodifférent pour le VHC, ont moins de risque d'acquérir ce virus (0 à 0,6% par an) que les personnes ayant des partenaires multiples avec comportement sexuel à risque (0,4 à 1,8% par an) [50].

Alter et al. ont montré sur un échantillon aléatoire de 40000 personnes représentatives de la population générale aux États-Unis entre 1988 et 1994, que la prévalence de l'hépatite C était significativement corrélée à l'activité sexuelle, chez des personnes n'ayant aucun facteur de risque classique d'infection par le VHC, la prévalence de ce virus était corrélée à l'âge du premier rapport sexuel (<18 ans), au nombre total de partenaires sexuels (>10) et à la présence d'une infection chronique par herpes simplex virus 2 [51].

L'absence de séroconversion observée parmi les homosexuels masculins non VIH et non usagers de drogues de la cohorte canadienne Omega (0 pour 2610 personnes-années) n'est cependant pas en faveur d'une transmission sexuelle du VHC efficace [52].

Pour notre série, 10% de malades ont eu des rapports sexuels non protégés, ainsi ce mode de transmission occupe la troisième place après le risque nosocomiale et transfusionnel.

La sérologie des conjoints de nos malades était positive dans 2 cas.

c- Transmission périnatale ou verticale :

En France, la prévalence de VHC chez les femmes enceintes varie de 0,3 à 7,7% selon les études [53].

Le risque de transmission maternofoetale varie dans la littérature de 0% à 10%, Il est plus important si la mère est co-infectée par le VIH (le risque étant alors estimé à 15,5%) et si la virémie est élevée [53].

Le mode exact de transmission n'est pas connu, l'accouchement par voie basse n'est pas contre-indiqué [53].

L'allaitement n'apparaît pas comme un risque de transmission et n'est donc pas contre-indiqué chez les femmes porteuses du VHC [54].

La transmission verticale est le principal mode de contamination du VHC chez l'enfant [54].

d- Transmission horizontale :

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

La prévalence des marqueurs sériques de VHC dans l'entourage proche sans contact sexuel, des sujets infectés est comprise entre 0 et 25% [55].

Une grande enquête épidémiologique a été accomplie sur 3994 sujets de 475 groupes familiaux dans une région rurale égyptienne a trouvé de fortes corrélations dans séroprévalence de VHC entre les parents du premier degré qui peuvent être expliqués par une

L'hépatite virale chronique C

combinaison de modes spécifiques de transmission virale intrafamiliale et de prédisposition génétique à l'infection VHC [56].

Dans notre série, le contage familial était présent dans 4 cas (4%).

e- Autres modes de contamination :

Une étude cas témoins à Ho-Chi-Minh-Ville, Vietnam sur risque d'hépatite C lié à des pratiques traditionnelles a trouvé que l'acupuncture, les ventouses scarifiées et les tatouages étaient significativement plus fréquents chez les cas que chez les témoins, par contre il n'a pas été retrouvé d'association avec les soins de beauté ou le partage d'objets de toilette, bien que cette pratique, en particulier le piercing, soit déclarée courante dans la population [38].

Cependant, il s'agit essentiellement du piercing au niveau des oreilles chez les femmes, acte souvent pratiqué dès l'enfance, ce qui peut expliquer une moindre exposition au risque de VHC même en l'absence de précautions d'hygiène [38].

Dans notre étude on n'a noté 5 cas de tatouage, 2 cas d'acupuncture et 2 malades ont rapporté la notion de rasage collectif.

Dans notre contexte toutes les femmes avaient un piercing d'oreilles.

Le tableau XV résume les sources d'acquisition du virus de l'hépatite C en fonction du risque : [57].

Tableau xv : Sources d'acquisition du virus de l'hépatite C [57].

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

La comparaison de nos résultats avec les résultats des autres études (Hand and Vasquez [58], Medhat et al. [59], Ramakoto et al. [60] et Sabrou [36]) est mentionné dans le tableau XVI :

Tableau XVI : Comparaison des différents facteurs de risque selon les études

	Hand et Vasquez (2005) (%) [58] USA N=320	Medhat et al. (2002) (%) [59] Egypt N=60033	Ramarokoto et al (2008) (%) [60] Madagascar N=25	Sabrou (2000)(%) [36] Casablanca N=73	Notre série (%) Marrakech N=100
Soins dentaires informelles	-	33,1	88	21	38
Chirurgie		15,8	29,1	21	32
Transfusion sanguine	-	2,7	16	30	13
Rapports sexuels non protégés	5	-	-	11	10
Profession a risque	-	-	-	-	8
Sutures	-	15,4	-	-	5
Tatouage	57	-	13,1	0	5
Cas de VHC dans la famille	-	-	-	-	4
Hémodialyse	1	-	-	0	3
Acupuncture	2	-	-	-	2
Rasage collectif	-	7,4	-	-	2
Drogues injectables	53	-	4,5	0	1
Fibroscopie	-	1,1	-	1	1
Curetage à répétition	-	3,1	-	0	1

*seulement chez les femmes

Le délai entre la contamination et la reconnaissance de l'infection est le plus souvent de plusieurs années.

Dans une étude française, la date présumée de contamination était connue pour 58 patients et remontait à plus de dix ans pour 51 d'entre eux, entre la date présumée de contamination et la date de la première sérologie connue, il s'était écoulé en moyenne $15,3 \pm 10,2$ années [61].

Dans notre étude, le délai moyen présumé entre la date de contamination et la découverte de la maladie était de $20,37 \pm 9,66$ années.

3- Pathogénie :

Le VHC infecte uniquement l'homme et le chimpanzé, Il a un tropisme principalement hépatocytaire, mais d'autres cellules peuvent être infectées, notamment les lymphocytes B et les cellules dendritiques mais avec un rendement limitée [62].

Les mécanismes de la persistance virale reposent, d'une part, sur la cinétique de réplication rapide et la forte variabilité génétique du VHC et d'autre part, sur l'impuissance de la réponse immune antivirale de l'hôte à éradiquer le virus, malgré sa capacité réelle à en limiter la réplication [63].

Plusieurs arguments plaident pour l'impact de la réponse immune cellulaire dans la survenue de lésions hépatiques caractérisant l'hépatite chronique C [63].

En effet, l'ensemble des données d'étude du cycle du VHC dans différents systèmes d'expression suggère l'absence d'effet cytolytique du virus [63].

3-1 Pathogénie liée à la réponse immune cellulaire :

L'hépatocyte infecté exprime à sa surface des antigènes du VHC, qui est la cible de l'effet cytotoxique direct des lymphocytes T spécifiques [64].

Parallèlement, les lymphocytes T CD4+ sécrètent des cytokines immunorégulatrices Th1 et Th2 qui participent à l'activation des cellules présentatrices de l'antigène, à l'amplification de la réponse lymphocytaire CD4+ et au contrôle de la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques, ceux-ci, tout en exerçant leur activité cytolytique sur les cellules infectées, sécrètent leurs propres cytokines [63].

L'action loco-régionale des cytokines explique que l'atteinte concerne non seulement les hépatocytes infectés, mais aussi les hépatocytes non infectés situés à proximité de ceux-ci, ce

mécanisme permet en partie de prévenir la diffusion du virus, mais il contribue aussi à la progression des lésions hépatocytaires [64].

En effet, la clairance spontanée du VHC a été observée chez les patients qui développent une réponse T CD4 et CD8 forte et dirigée contre plusieurs épitopes viraux [62].

3-2 Facteurs pathogéniques viraux :

Certaines études suggèrent que le VHC altère directement la production de facteurs de croissance ou de cytokines dans le tissu hépatique, ainsi, la protéine de capsid interagit avec plusieurs facteurs cellulaires dont le récepteur de la lymphotoxine bêta, le récepteur 1 du TNF- α et le facteur nucléaire κ B, l'inhibition de ce dernier par le VHC confère un avantage de survie aux cellules infectées, le virus persisterait alors dans ce compartiment cellulaire à longue durée de vie [63].

La réponse immune spécifique du VHC qui cible les cellules infectées pourrait également produire des effets délétères sur les hépatocytes voisins non infectés par l'intermédiaire de la sécrétion de marqueurs pro-apoptotiques tels que le complexe Fas ligand et le TNF- α soluble [63].

Plus récemment, Pestka et al. ont montré que des anticorps neutralisants dirigés contre le VHC étaient produits pendant la phase précoce de l'infection VHC et qu'ils jouaient un rôle important dans le contrôle de l'infection [62].

3-3 Autres lésions tissulaires :

Il a été montré dans le modèle des souris transgéniques que la protéine core pouvait induire une stéatose, qui est un cofacteur important d'augmentation de l'activité nécrotico-inflammatoire et d'accélération de la fibrose [63].

3-4 Autres facteurs pathogéniques :

Parmi les facteurs qui pourraient influencer la progression de la maladie hépatique à la phase chronique de la maladie on cite : l'allèle DQB1*0301, le gène de l'hémochromatose et le système du TNF [63].

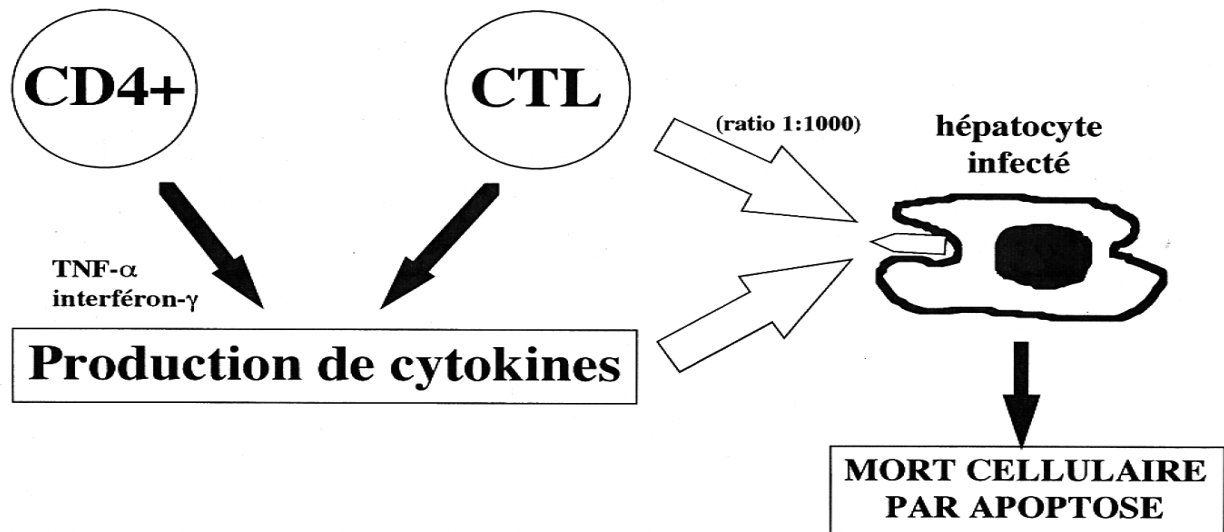


Figure 14 : Pathogenèse des lésions hépatiques au cours de l'hépatite chronique C : le foie infecté est le siège d'une compartimentation des cellules T CD4-positives spécifiques du VHC, principalement de type Th1, et des cellules T cytotoxiques (CTL) spécifiques du VHC, l'action cytotoxique directe des CTL et la production de quantités importantes de cytokines, en particulier le TNF- α et l'interféron- γ , sont à l'origine de la mort des hépatocytes par apoptose [65].

4- Histoire naturelle de l'infection par le VHC :

Les étapes successives de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC (Figure 15) sont bien connues [66] :

- La contamination par le VHC entraîne une hépatite aiguë et la plupart des sujets infectés restent porteurs chronique du virus.
 - La persistance de l'infection virale entraîne l'apparition de lésions d'hépatite chronique et le développement d'une fibrose, aboutissant en général à une cirrhose plusieurs années après.
 - Le CHC survient en général au stade de la cirrhose et est responsable de la mortalité de l'affection [67].
-

4-1 Hépatite aiguë :

Dans les pays occidentaux, l'hépatite C représente 15% des hépatites aiguës, cependant elle reste sous-diagnostiquée, en raison principalement des formes asymptomatiques, mais aussi de l'absence de critère diagnostique précis [68].

Le déroulement de l'infection aiguë peut être résumé ainsi : (Figure 15)

- L'ARN du VHC est le premier marqueur détectable dans le sérum, 1 à 2 semaines après la contamination [69].
- Les transaminases sériques augmentent (pour devenir supérieures à dix fois la normale) au-delà de la deuxième semaine après l'infection [69].
- Des symptômes cliniques peuvent être observés (dans 16% des cas), le signe clinique le plus identifiable est l'ictère dans près de la moitié des cas en moyenne [68].
- Les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination [68].
- En cas de guérison virologique, les transaminases se normalisent en quelques semaines précédées par une négativation de l'ARN-VHC [69].
- Dans la forme évoluant d'emblée vers une hépatite chronique, les transaminases restent élevées, fluctuantes ainsi que la charge virale [68].
- L'hépatite C aiguë n'est responsable d'une forme fulminante que rarement [69].

Dans la littérature, le diagnostic est retenu lors d'une séroconversion documentée (surveillance d'un accident d'exposition au sang, d'un usager de drogue par voie veineuse) [68].

La deuxième circonstance est celle d'une contamination datée de moins de 4 à 6 mois, suivie d'une cytolyse hépatique et d'une sérologie et/ou d'une virémie C positive, la troisième circonstance est l'absence de contamination datée associée à une cytolyse hépatique avec une activité des transaminases supérieure à 10 ou 20 fois la limite supérieure de la normale, avec une sérologie et/ou une virémie C positive, et à l'absence d'une autre cause [68].

Enfin, on rappelle que la biopsie hépatique n'est pas utile dans ce contexte d'hépatite virale aiguë [68].

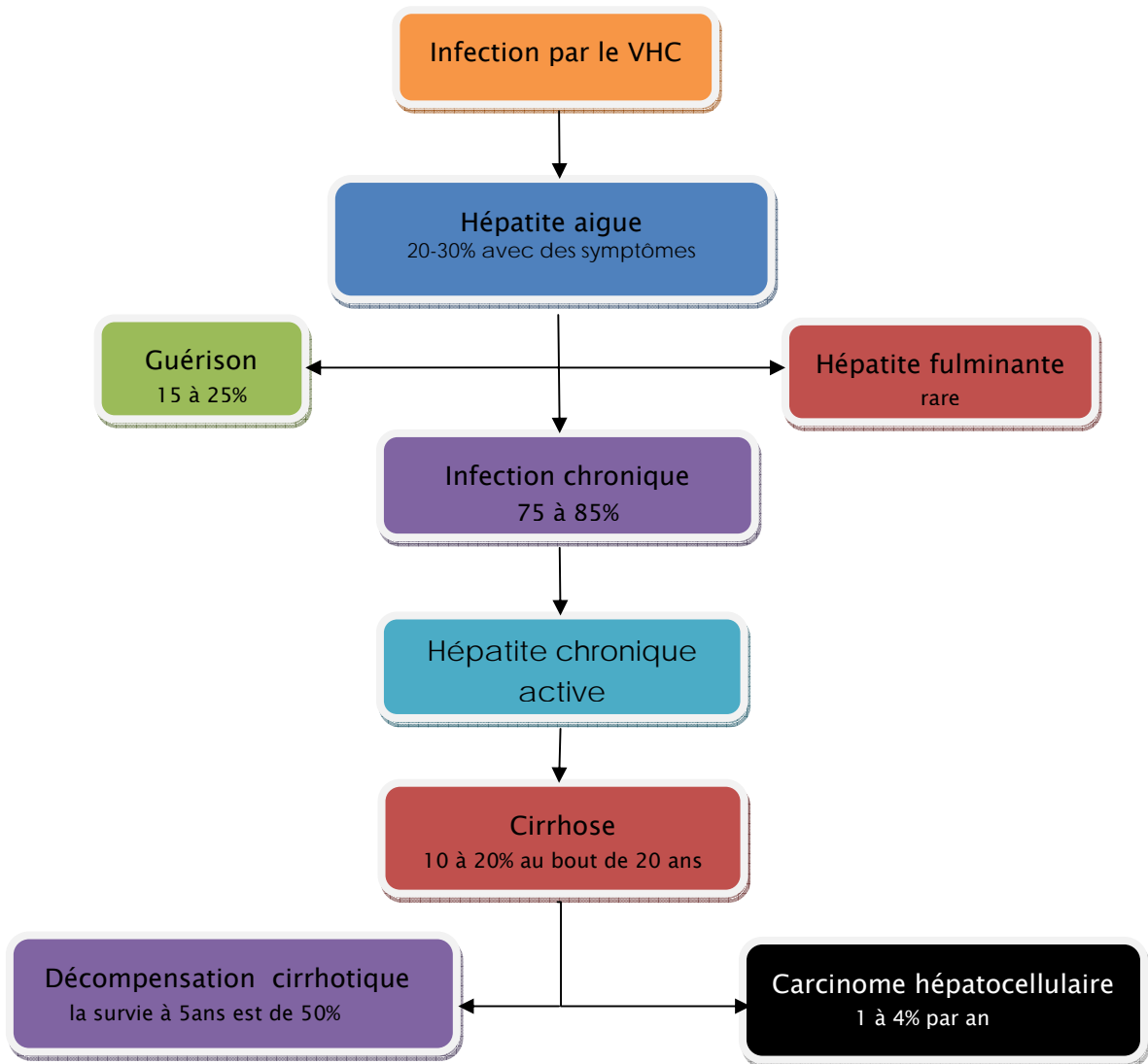


Figure 15 : Schéma de l'évolution d'une infection par le VHC [66].

4-2 Hépatite chronique :

L'hépatite virale chronique C se définit par la persistance de l'ARN du VHC détectable dans le sérum entre 3 et 6 mois après l'hépatite aiguë, cela est le cas dans 75% à 85% des infections [66].

Le passage de l'hépatite aiguë à une maladie chronique dépend d'un certain nombre de facteurs, comme par exemple l'âge et le sexe masculin [66]. (Tableau XVII) :

Tableau XVII : Facteurs de risque de passage à la chronicité [66].

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

L'infection chronique peut rester asymptomatique durant deux à trois décennies, ce qui rend sa découverte aléatoire avant un stade avancé [70].

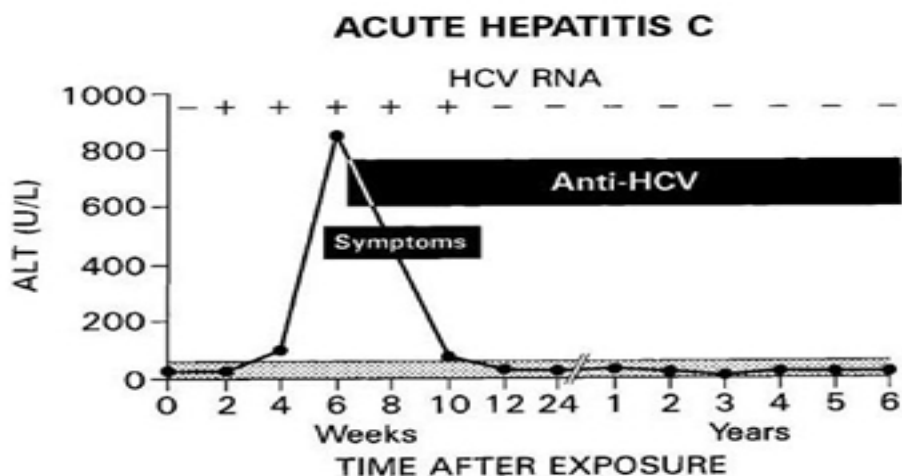
La symptomatologie n'est pas spécifique, Le plus souvent, l'individu manifeste une fatigue persistante et invalidante [69].

Les taux de transaminases sont en règle peu élevés et fluctuants [69].

La plupart des porteurs chroniques présentent des anomalies histologiques.

L'évolution de l'hépatite chronique C diffère pour chaque malade [70], les résultats hétérogènes des études concernant l'évolution des malades atteints d'hépatite chronique C ont généré une controverse [71].

A)



B)

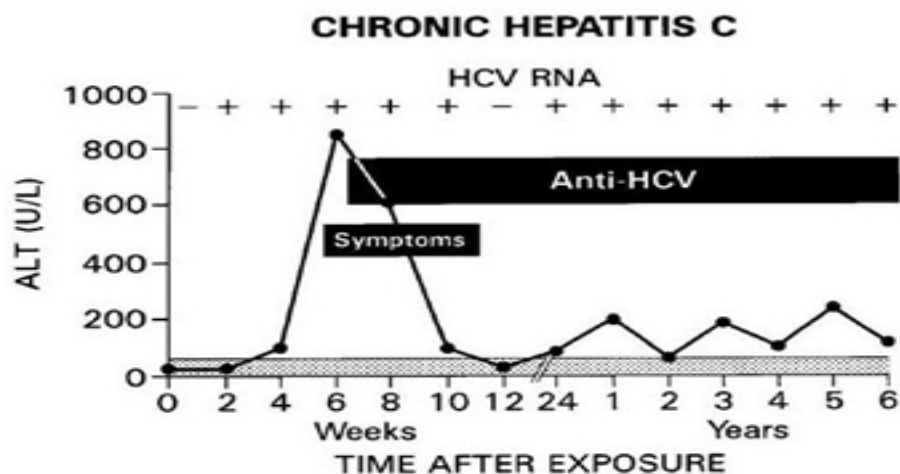


Figure 16 : A) Evolution des marqueurs sérologiques de l'hépatite aiguë C
B) Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite chronique C [69].

4-3 Fibrose :

La sévérité des lésions hépatiques dues à l'infection virale C est liée à la progression de la fibrose, qui aboutit à la perturbation majeure de l'architecture hépatique qu'est la cirrhose [71].

Cette fibrose passe par plusieurs stades de F0 à F4 qui correspondent à la cirrhose [72].

Les auteurs divisaient la progression de la fibrose en quatre phases successives avec une vitesse très lente, lente, intermédiaire et rapide [73] (Figure 17) :

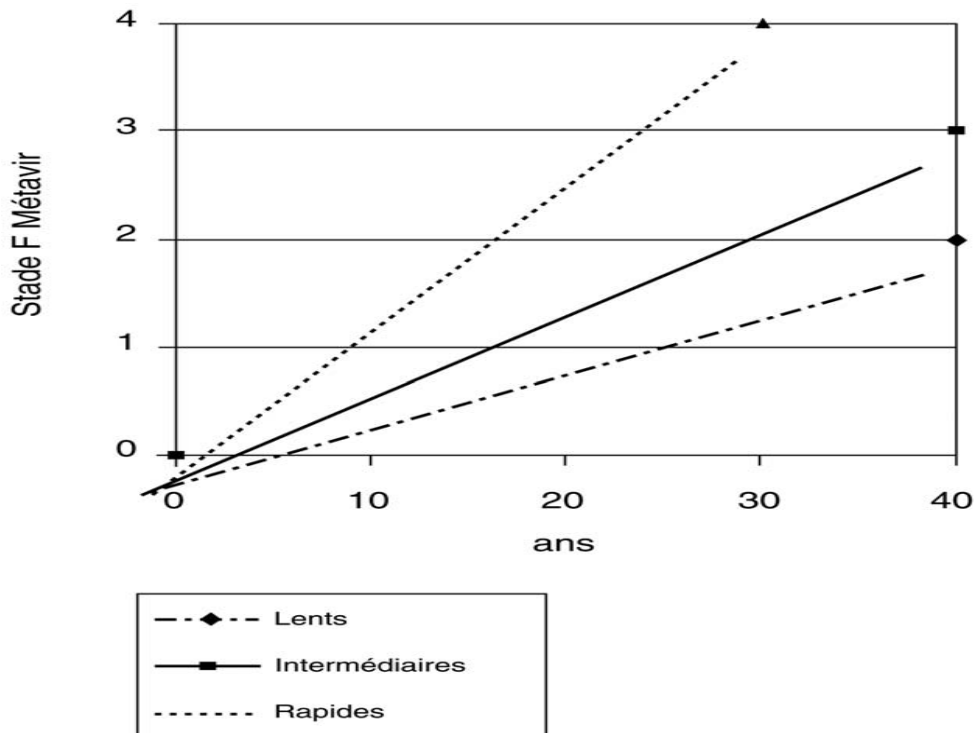


Figure 17 : Différents types de fibroseurs [73].

Des études épidémiologiques transversales et longitudinales ont permis d'isoler un certain nombre de cofacteurs cliniques associés à la vitesse de développement de la fibrose dans l'hépatite chronique C, ces facteurs sont liés au virus, à l'environnement et à l'hôte [74].

Le rôle délétère du sexe masculin, d'un âge élevé au moment de l'infection, d'une intoxication alcoolique, d'une coïnfection par le virus de VIH a été particulièrement bien démontré et confirmé dans plusieurs études [74,75].

Une étude a calculé la probabilité de progression de la fibrose en fonction de l'âge d'infection chez 2313 patients, les résultats sont présentés dans la figure 18 [75] :

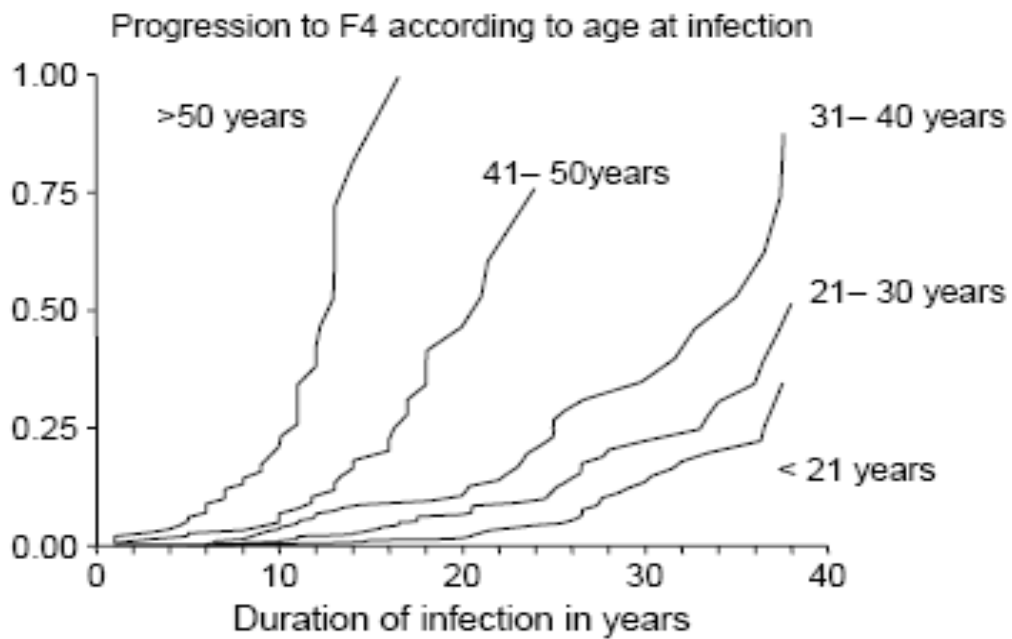


Figure 18 : La probabilité de progression de fibrose en fonction de l'âge d'infection [75].

Une étude réalisée sur 800 malades atteints d'hépatite C a montré une réelle relation entre progression de la fibrose et la consommation de l'alcool [76]. (Figure19)

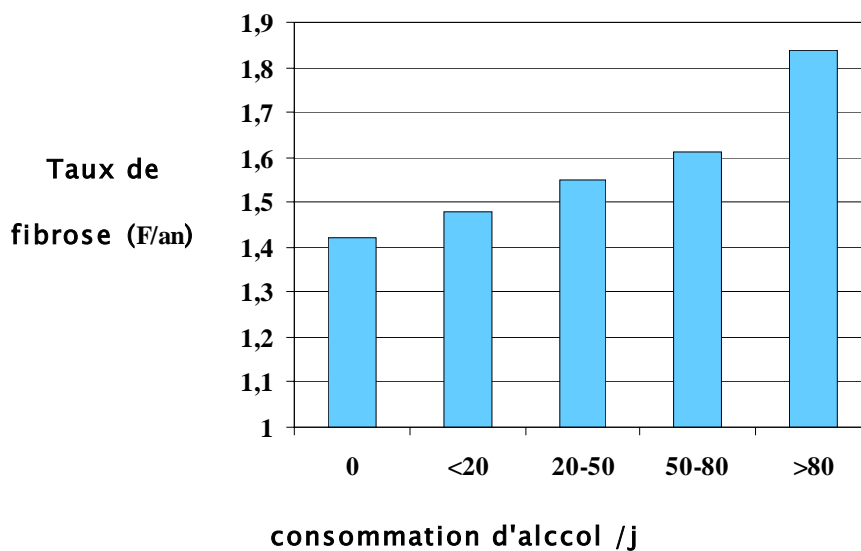


Figure 19 : Le score de fibrose en rapport avec la consommation d'alcool [76].

L'hépatite virale chronique C

Martinez–sierra et coll. ont étudié 41 patients coïnfectés par le VIH et le VHC et 147 patients mono infectés par le VHC en Espagne après 1996, ils ont retrouvé une fibrose plus sévère et une vitesse de fibrose plus rapide chez les patients coïnfectés par le VIH et le VHC que chez les patients mono infecté par le VHC [77].

La coïnfection avec le VHB est aussi considérée comme facteur de risque de la fibrogénèse [66]. (Tableau XVIII)

Les facteurs viraux, charge virale et génotype, ont été également étudiés, mais ils ne semblent pas être significativement associés à l'évolution de la fibrose, les premières études suggéraient que le génotype 1b était associé à une maladie plus sévère [74].

Tableau XVIII: Facteurs de risque de la progression de fibrose [66].

Les facteurs de risque
La consommation d'alcool (30g/j chez les hommes et 20g/j chez les femmes)
L'âge au moment de l'infection > à 40 ans
Le sexe masculin
Le degré d'inflammation et de fibrose lors de la biopsie hépatique
La coïnfection VIH ou VHB
La comorbidité

Certains facteurs ne sont rapportés que dans quelques études : surpoids, diabète non insulino-dépendant, mutation hétérozygote du gène HFE, lésions de stéatohépatite lors de l'examen histologique du foie et élévation du taux sérique du transforming growth factor [78].

Dans l'étude de Castéra et al. sur une série rétrospective d'un groupe de 96 malades ayant eu deux biopsies hépatiques successives à 4 ans d'intervalle en moyenne, il est vrai que le seul facteur indépendant associé à la progression de la fibrose était l'aggravation de la stéatose entre les deux biopsies [79].

Fartoux et al ont réalisé une étude sur une série de 135 patients atteints d'hépatite chronique minime et ils ont conclu que stéatose est un déterminant important de la progression de fibrose dans l'hépatite légère C, sans tenir compte du génotype [80]. (Figure 20)

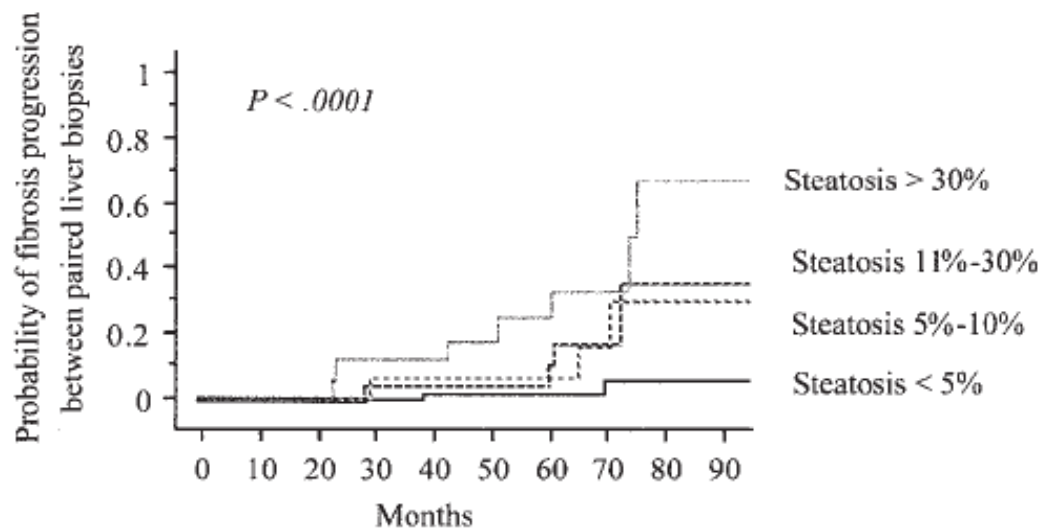


Figure 20 : Probabilité de survenu de la fibrose selon le pourcentage initiale de la stéatose à la biopsie hépatique [80].

L'indice nécrotico-inflammatoire ou le score d'activité semblent aussi être corrélé à la progression de la fibrose [81] : (Figure 21)

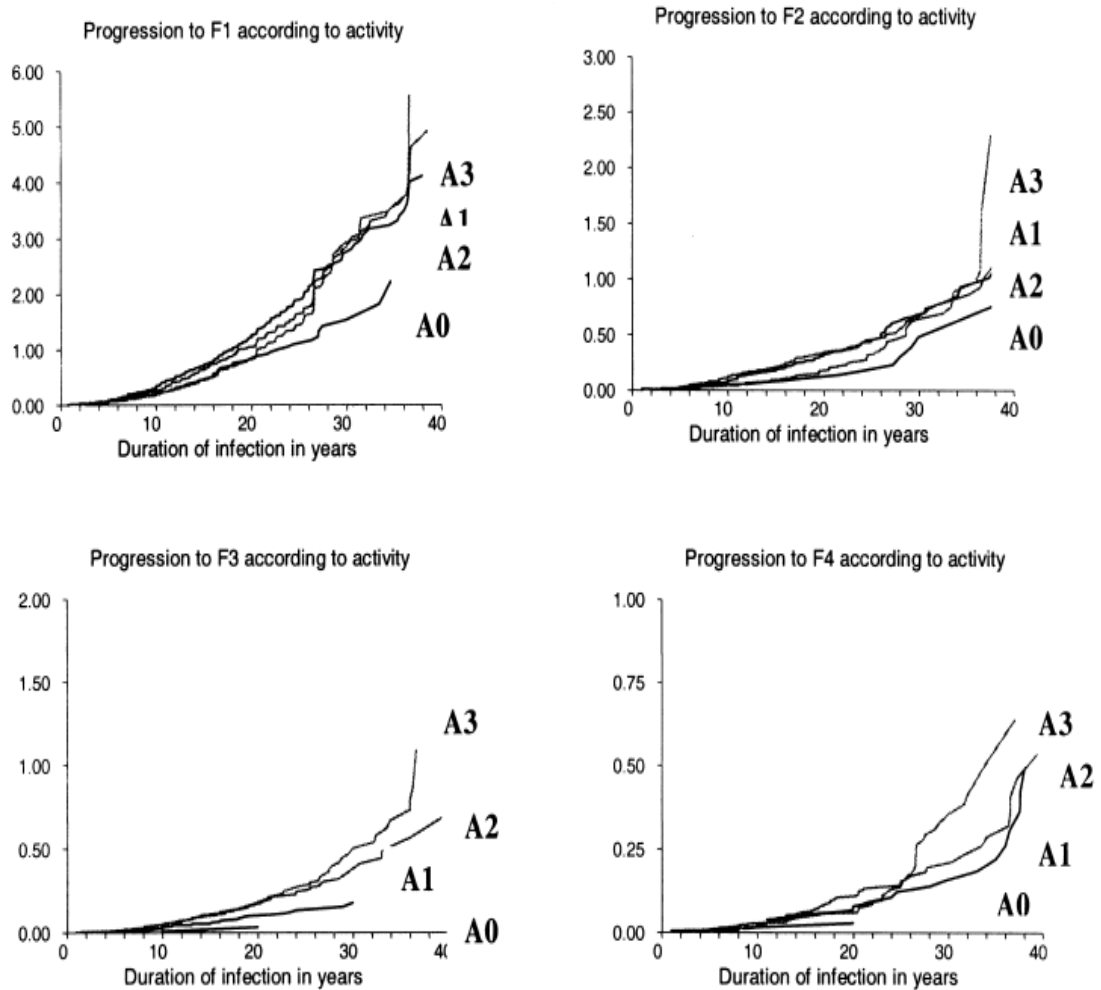


Figure 21: Probabilité de progression vers la fibrose F1 F2 F3 et F4 en fonction de l'activité histologique [81].

Parmi 55 patients chez qui la PBH a été faite, 9 cas (16,36%) avaient un stade F1, 24 cas (43,63%) avaient un stade F2, F3 était noté dans 12 cas (21,8%) et dans 6 cas (10,9%) on a pas noté de fibrose.

4-4 Cirrhose :

C'est presque exclusivement à ce stade que surviennent les complications responsables de la morbidité et de la mortalité de la maladie, la décompensation de la cirrhose et le CHC [71].

En France, l'hépatite chronique C est la deuxième cause de cirrhose et de CHC, après la consommation excessive d'alcool, ces deux causes étant assez souvent associées [71], la prévalence des anticorps anti-VHC chez les malades atteints de cirrhose varie de 20 à 72% [78].

Dans les études avec 10 à 20 ans de suivi réalisées chez des patients transfusés, une cirrhose apparaît dans 15 à 30% des cas [70].

4-5 Carcinome hépatocellulaire :

L'incidence actuelle du CHC sur cirrhose est d'environ 3 à 5% par an [82].

Une seule étude a étudié les facteurs de risque de CHC sur cirrhose virale C, dans cette étude, trois facteurs étaient, de façon indépendante, liés au risque de développement de CHC : la présence d'une activité nécrotico-inflammatoire selon Métavir, une hypertransaminasémie et un âge > 60 ans [82].

Dans une étude épidémiologique en France, utilisant les certificats de décès, il a été constaté que 2600 décès étaient imputables au VHC en 2001 dont 25% par CHC [83].

Les mécanismes de la carcinogenèse hépatique associée à l'infection à VHC sont mal connus : l'inflammation chronique associée à l'infection virale, la fibrose hépatique qui en est la conséquence et dont le stade final est la cirrhose, jouent un rôle majeur [84].

II. Etude clinique:

1- Circonstances de découverte :

Au stade d'hépatite chronique, la maladie est dans la majorité des cas complètement asymptomatique et découverte devant une élévation des transaminases souvent très modérée, lors d'un don du sang, ou à l'occasion d'une fatigue ou lors d'un dépistage en cas d'antécédent de transfusion avant 1990 ou en cas d'antécédent d'injections intraveineuses de drogues [85].

La fatigue est bien souvent le symptôme le plus fréquent chez les malades atteints d'hépatite chronique C, une étude a montré que la fatigue est nettement associée au degré de fibroses [86].

L'hépatite virale chronique C

Des manifestations extra-hépatiques peuvent être parfois révélatrices [85].

La maladie peut être découverte à un stade encore plus tardif devant une manifestation de décompensation de la cirrhose ou devant des signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'HTP [85].

La découverte de l'hépatite virale C chez nos malades a été faite fortuitement, lors d'un don de sang (22%), ou lors de la réalisation d'un bilan (17%).

Dans un sujet de thèse portant sur 73 malades marocains atteints d'hépatite C, l'affection était découverte à l'occasion d'un don de sang dans 44% des cas, suite à une asthénie dans 31% des cas et à l'occasion d'une douleur abdominale dans 10% des cas [36].

Dans une étude réalisée sur les prévalences des anticorps anti-VHC dans le contexte marocain en fonction des motifs de consultation ou d'hospitalisation a trouvé que les malades anti-VHC positifs étaient vus principalement pour des manifestations cliniques en rapport avec une hépatopathie chronique (hépatomégalie, splénomégalie, encéphalopathie hépatique, ictère, ascite) [26] (Tableau XIX) :

Tableau XIX : Prévalence des anticorps anti-virus de l'hépatite C chez 783 malades marocains en fonction du mode de recrutement (hospitalisation-consultation) et du type de symptomatologie dominante [26].

Symptomatologie principale	Malades hospitalisés		Malades consultants		Total	
	n	anti-VHC+(%)	n	anti-VHC +	n	anti-VHC+(%)
Hépatique	39	15	57	20	96	35(36,5)
Rénale	12	3	10	2	22	5(22,7)
Diabète sucré	29	3	47	3	76	6(7,9)
Asthénie	15	2	29	0	44	2(4,5)
Infection	30	1	8	0	38	1(2,6)
Rhumatologique	29	1	101	1	130	2(1,5)
Hématologique	12	2	8	0	20	2(10)
Autres	87	1	226	1	313	2(0,6)
Non précisée	27	0	17	5	44	5(11,4)
Total	280	29	503	31	783	60 (7,7)

Hépatique : hépatomégalie, splénomégalie, ascite, ictère, encéphalopathie hépatique ; Rénale : protéinurie, insuffisance rénale aiguë ou chronique ; Hématologique : anémie, leucémie chronique, myélome ; Autres : Gastroentérologique = épigastralgies, douleurs abdominales, troubles du transit. Cardiovasculaire. onnectivites. Hypo- ou hyperthyroïdie, atteinte hypophysaire

2- Examen clinique :

Au stade d'hépatite chronique, l' examen clinique est normal en l' absence de manifestations extra-hépatiques [85].

Le foie peut être modérément augmenté de volume et sensible à la palpation, Il n'y a ni ictère, ni angiome stellaire, ni splénomégalie [87].

Le malades peut se présenter au stade de cirrhose compensée, l' examen clinique peut être normal, mais on s'attachera à rechercher des signes qui permettent de suspecter ce diagnostic cliniquement : une hépatomégalie de consistance ferme ou dure, la présence de signes d'insuffisance hépatocellulaire : angiomes stellaires, érythrose palmaire, ongles blancs et/ou d'HTP : circulation collatérale abdominale, splénomégalie [85].

On peut aussi trouver des signes de décompensation de la cirrhose telle une ascite, une hémorragie digestive, une HTP ou un coma hépatique [85].

Un certain nombre de manifestations extrahépatiques peuvent compliquer l'infection virale C, Il s'agit principalement de manifestations auto-immunes (cryoglobulinémie mixte, glomérulonéphrite membranoproliférative, syndrome de Sjögren, hépatite auto-immune de type II, lichen plan ...) ou générales telles que la porphyrie cutanée tardive sporadique de type I [87].

Dans la série casablancaise, 69% des malades avaient un examen normal, l'ictère était noté dans 8% des cas, 5% des malades avaient une hépatosplénomégalie, et un lichen plan dans 5% des cas [36].

Dans notre série l'examen clinique était normal dans 64% des cas, les signes d'insuffisance hépatocellulaires ont été enregistrés dans 5% des cas, et 3% des cas avaient des manifestations extrahépatiques.

III. Etude paraclinique :

1- Bilan biologique :

Au stade d'hépatite chronique l'élévation des transaminases est souvent modérée (inférieure à 3 fois la limite supérieure de la normale) et fluctuante, avec une prédominance des ALAT [88].

Au stade de cirrhose, le rapport ASAT/ALAT s'inverse et devient supérieur à 1, plusieurs études ont souligné la forte spécificité (80 à 100%) d'un rapport ASAT/ALAT > 1 pour le diagnostic de cirrhose, la sensibilité de ce signe restait cependant habituellement médiocre, de plus, ce signe ne peut pas être utilisé en cas de maladie alcoolique du foie du fait de l'augmentation habituellement prédominante de l'ASAT sérique dans cette situation, même lorsque les lésions histologiques sont minimales [89].

Chez les patients hémodialysés chroniques, les taux des transaminases sont inférieurs à ceux de la population générale [30].

Parmi les malades ayant des anticorps anti-VHC positifs, certains, malgré la présence d'une multiplication virale, ont une activité des aminotransférases normale, définie par une activité sérique des ALAT normale sur 3 prélèvements distincts effectués durant une période de 6 mois, la prévalence de ces malades varie de 7,5% à 53% [57].

L'élévation des gammaglutamyl transférase est souvent présente chez les malades atteints d'hépatite chronique C avec une prévalence de 38% à 54% [90].

Une étude italienne récente réalisée sur 71 malades a trouvé que 55% des malades avaient un taux élevé de gammaglutamyl transférase et a suggéré que le C peptide est le facteur principal impliqué dans ce phénomène [90].

Au stade de cirrhose, on peut trouver des signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire : une diminution du taux de TP et de l'albuminémie et, dans les cas sévères, une élévation de la bilirubinémie [85].

Un taux de TP < à 70% et une AFP > 15µg/l sont des facteurs prédictifs de risque de CHC sur cirrhose [82].

Dans notre série le taux d'ALAT était normal chez 66 patients (66%), et supérieur à 2 fois la normale chez 44 malades (44%).

Le taux de TP était inférieur à 70% chez seulement 9 patients (9%).

2- Marqueurs virologiques du VHC :

Différents tests sont désormais disponibles pour le diagnostic d'une infection par le VHC, certains reposent sur la recherche d'anticorps dirigés contre les antigènes du virus, d'autres permettent un diagnostic direct en recherchant l'ARN du VHC, les premiers témoignent d'un contact, les seconds d'une infection en cours d'évolution [91]. (Figure 22)

2-1 Tests indirects :

Le dépistage repose sur la détection des anticorps sériques anti-VHC par des tests immunoenzymatiques (EIA) de troisième génération utilisant un mélange d'antigènes viraux synthétiques ou recombinants correspondant à différentes protéines structurales (core) ou non structurales (NS3, NS4, NS5) du VHC [92].

Or, de nombreux facteurs peuvent perturber le résultat de la recherche d'anticorps anti-VHC telles qu'une augmentation des immunoglobulines sériques (myélome), certaines maladies du foie (cirrhose, CHC), certaines maladies autoimmunes (collagénoses, hépatites), d'autres infections virales (VIH, autres hépatites virales, herpes virus) ou parasitaires (paludisme, maladie de Chagas) [93].

La sensibilité des tests EIA de troisième génération est estimée à plus de 98% [92], les faux négatifs sont liés à un état d'immunodépression comme le cas des patients VIH positifs ou des hémodialysés qui peuvent être séronégatifs [94].

La spécificité des tests EIA de troisième génération est chiffrée par les fabricants à plus de 99% [92], mais Il est connu que le stockage pour une longue période à des températures variables pourrait engendrer des faux positifs [1].

Récemment, un test Elisa de quatrième génération a été développé par Innogenetics, la sensibilité de ce test est plus élevée utilisant des antigènes dérivés des génotypes VHC les plus prévalent : 1a, 1b, 2 et 3a [94].

Ainsi, pour toute sérologie trouvée positive ou équivoque, un contrôle sérologique doit être réalisé sur un second prélèvement de sang à l'aide d'un réactif différent du premier, Il peut s'agir d'un test EIA ou bien d'un test immunoblot, permettant une analyse qualitative de la réponse des anticorps [92].

La découverte des trousse CMIA-ARCHITECT a permis d'améliorer grandement le dépistage des anticorps anti-VHC avec une diminution des résultats faiblement positifs non confirmés par une autre technique EIA (sérodiscordance) et/ou lors du suivi ultérieur [92].

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

Dans notre série le test Elisa était positif pour tous les malades.

2-2 Tests directs :

a- Antigène de capsid du VHC :

Plusieurs études se sont intéressées à évaluer le rôle de la détection de l'antigène de capsid dans le diagnostic de l'hépatite C [94].

La détection de l'antigène VHC permet de réduire la fenêtre sérologique précédant la séroconversion anti-VHC [91].

Une bonne corrélation entre charge virale et antigénémie du VHC a été montrée avec des coefficients de corrélation de 0,7 et de 0,8 pour la PCR quantitative et l'ADN branché Respectivement [95].

La recherche au coup par coup de l'antigène de l'hépatite C (détermination du statut répliatif des séropositifs VHC, suivi thérapeutique ...) est tout aussi délicate compte tenu de la péremption courte des réactifs [95].

b- Détection qualitative de l'ARN du VHC :

Les tests de détection qualitative de l'ARN du VHC, qui ne permettent pas de mesurer la charge virale, sont toujours utilisés car ils sont en général plus sensibles que les tests quantitatifs [96].

Chez un sujet immunodéprimé, s'il existe des arguments cliniques, biologiques ou épidémiologiques pour suspecter une infection par le VHC, la recherche qualitative de l'ARN du VHC doit être faite, quel que soit le résultat de la recherche des anti-VHC [91].

Récemment, la mise au point de techniques PCR en « temps réel » permet une détection qualitative encore très sensible (jusqu'à 12UI/ml) et surtout une quantification simultanée [97].

c- Charge virale :

La détermination de la charge virale du VHC n'a pas d'intérêt dans le diagnostic des infections par le VHC, en revanche, elle prend toute son importance dans le bilan pré-thérapeutique et dans le suivi des patients atteints d'hépatite C chronique traités [97].

Deux types de techniques sous forme de trousse standardisées et commercialisées, peuvent être utilisés : les techniques d'amplification de la cible par PCR et les techniques d'amplification du signal ou d'ADN branchés [96].

La mesure de la charge virale chez le patient source peut permettre d'évaluer le risque de transmission au sujet exposé. En effet, plus la charge virale est élevée chez le patient source, plus le risque de transmission augmente [97].

La quantité de virus présent dans le sang est le résultat d'une dynamique de production virale, d'autres facteurs liés à l'hôte, comme le nombre d'hépatocytes infectés, la consommation d'alcool et l'efficacité de la réponse immune, peuvent modifier la charge virale. L'influence précise de ces différents facteurs sur la charge virale dans les compartiments (foie, cellules mononuclées périphériques, plasma) reste à préciser [98].

En revanche, la coïnfection par le VIH augmente la charge virale C, alors que la coïnfection par le virus G n'a pas d'influence [98].

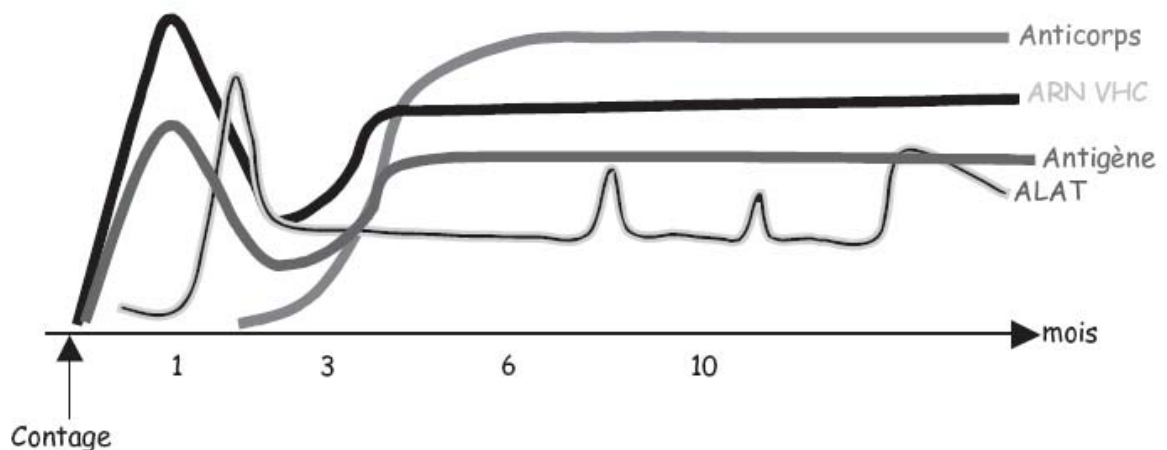


Figure 22: Cinétiques des marqueurs de l'infection aiguë évoluant vers une hépatite chronique par le VHC [97].

d- Génotype :

La détermination du génotype peut reposer sur des techniques de biologie moléculaire par séquençage direct ou par hybridation inverse utilisant des sondes spécifiques de type ou de sous-type [96].

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

La réponse était significativement liée au génotype, certains d'entre-eux (génotypes 2 et 3) étant plus sensibles que d'autres (génotype 1), le génotypage avant traitement permet de proposer différents schémas thérapeutiques en fonction du génotype [96].

3- Echographie abdominale:

L'échographie hépatique, au stade d'hépatite chronique, est normale [85].

Au stade de cirrhose, il y a deux catégories de signes évocateurs :

- Les signes directs des anomalies morphologiques hépatiques : l'hypertrophie du lobe caudé (segment I), l'hétérogénéité diffuse du parenchyme et la surface nodulaire diffuse [99].

- Les signes d'HTP : ascite (l'échographie permet de détecter une minime quantité d'ascite insoupçonnée par l'examen clinique), splénomégalie, circulation collatérale et dilatation de la veine porte [99].

L'étude doppler concomitante de l'artère hépatique et de la veine porte améliore également les performances de l'échographie-doppler pour le diagnostic de cirrhose avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 93% [99].

L'échographie est l'examen de référence pour le dépistage de CHC, sa sensibilité et sa spécificité pour dépister le CHC sont satisfaisantes lorsqu'on l'utilise dans une population de malades atteints de cirrhose [100].

Dans la série de Casablanca, l'échographie abdominale a été réalisée dans 58 cas, elle n'a pas révélé d'anomalie dans 81% des cas, tandis qu'un fois hétérogène évocateur d'une cirrhose a été noté dans 2% des cas [36].

L'échographie abdominale a montré un aspect normal chez 59 malades (59%) de notre étude, et un aspect évocateur de CHC chez 4 malades (4%).

4- Fibroscopie œsogastroduodénale :

La FOGD participe à la fois au diagnostic précoce de la cirrhose et au traitement préventif [99].

La présence de signes endoscopiques d'HTP, en particulier les VO et gastriques, est un signe très spécifique (98%) de l'existence d'une cirrhose [89].

La constatation d'une gastroraphie d'HTP (surtout de son aspect caractéristique en mosaïque) augmenterait la performance diagnostique de l'examen [89].

Les VO sont présentes chez environ 55% des patients au moment du diagnostic initial de cirrhose [101], dans notre série, parmi les 49 patients chez qui la FOGD a été réalisée, 67,34% avaient des VO, et seulement 10,20% avaient présenté une gastroraphie hypertensive.

5- Evaluation des lésions histologiques :

5-1 Ponction biopsie hépatique:

a- Intérêt :

La PBH permet d'apprécier le degré et la distribution des principales lésions hépatiques : activité nécrotico-inflammatoire, fibrose, stéatose, infiltrat lymphocytaire, lésions biliaires ou vasculaires [102].

Elle est également utile lorsqu'il existe plusieurs causes d'atteintes hépatiques (alcool, surpoids, médicaments hépatotoxiques, surcharge en fer) et dans la décision thérapeutique [103].

Quand le diagnostic de cirrhose est évident d'après les données de l'examen clinique, des examens biologiques et morphologiques, la biopsie n'est pas indispensable [103].

b- Type de biopsie :

La biopsie peut être réalisée en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation de 24 heures, elle est faite sous anesthésie locale, soit par voie transpariétale (avec ou sans repérage échographique préalable), soit par voie transjugulaire en cas de troubles de la coagulation ou d'ascite [104].

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

c) Contre Indications de la ponction transpariétale : [105]

- Les troubles de la coagulation.
 - Un obstacle biliaire extra- hépatique.
 - L'angiocholite et les anastomoses biliodigestives.
 - L'ascite.
 - Les kystes parasitaires.
 - Le foie cardiaque.
 - L'amylose.
 - L'impossibilité de disposer d'une transfusion sanguine.
-

d- Limites : [102]

Parmi les limites de la PBH, on peut citer :

- La fiabilité par rapport à la laparoscopie pour le diagnostic de cirrhose qui peut être prise en défaut dans 20 à 32% des cas.
- Une différence du score de fibrose d'au moins 1 stade (dans le score Métavir) entre des biopsies du foie droit et du foie gauche trouvée chez 33% des patients.
- La taille du prélèvement hépatique par PBH dépassant rarement 15 mm, alors que l'étude de pièces chirurgicales de résection hépatique montre que la fibrose est estimée de façon correcte chez 65% des patients si la PBH était < 15mm et chez 75% des patients si la PBH était de 25mm.
- L'histologie hépatique ne permet pas d'apprécier la "dynamique" du processus fibrosant et ne peut évaluer indépendamment l'importance des mécanismes de fibrogenèse et de dégradation du tissu fibreux.

e- Résultats :

Il existe plusieurs grilles analytiques (Knodell, Métavir) qui quantifient le grade de l'activité (inflammation et nécrose) et le stade de la fibrose [106].

Le score de Knodell, proposé en 1981, évalue quatre lésions principales : la nécrose périportale et en pont, la nécrose lobulaire, l'inflammation portale et la fibrose, dont la somme définit l'indice histologique d'activité, il est beaucoup moins utilisé, du fait de la mauvaise reproductibilité interobservateurs [104]. (Voir annexe 2)

La plus utilisée désormais en France est celle proposée par le groupe Métavir, Cette grille comporte l'évaluation semi-quantitative des lésions élémentaires, une classification dissociée du degré d'activité de l'hépatite (A) et du stade de la fibrose (F) (coté respectivement de 0 à 3 et de 0 à 4) [106]. (Voir annexe 2)

Parmi les lésions évocatrices de l'hépatite chronique C, on trouve : prédominance des lésions lobulaires caractérisées par des corps apoptotiques isolés, non systématisés, l'inflammation sinusoidale avec des lymphocytes en « file indienne » et des nids de cellules macrophagiques formant des micro granulomes [106].

L'hépatite virale chronique C

Une stéatose macro vacuolaire diffuse, non systématisée et peu importante (10 à 30% des hépatocytes) est souvent présente [106].

Le jury de la conférence de consensus française sur le traitement de l'hépatite C en 2002 a estimé possible de ne pas proposer de PBH si la décision de traiter a été prise et ne dépend pas du résultat histologique, c'est-à-dire [107] :

- Lorsque le but du traitement est l'éradication virale, indépendamment de l'atteinte histologique :
 - Infection par un virus de génotype 2 ou 3 en l'absence de comorbidité (consommation excessive d'alcool, infection par le VIH, insuffisance rénale) car, dans ce cas, l'efficacité du traitement a été d'environ 80% dans les essais thérapeutiques.
 - Femme ayant un projet de grossesse et désirant écarter le risque de transmission mère-enfant, même si ce risque est faible.
 - Cryoglobulinémie symptomatique puisque l'éradication virale est indispensable à la disparition des symptômes.
 - Cas particulier d'une coinfection VHC-VIH lorsque l'indication du traitement antirétroviral peut être différée : la priorité donnée au traitement de l'infection virale C permet de réduire les risques ultérieurs d'hépatotoxicité des antirétroviraux et d'éviter les interférences entre les traitements des deux infections.

- Lorsque la concordance des signes cliniques, biologiques et échographiques rend le diagnostic de cirrhose évident.

Il ne faut pas réaliser de PBH s'il n'y a pas de proposition de traitement antiviral à court terme, cette situation correspond en particulier aux patients ayant une cirrhose « décompensée » et à ceux ayant des transaminases constamment normales sans comorbidité [107].

5-2 Fibrotest :

Ce score permet l'étude de la fibrose hépatique à l'aide d'une formule mathématique brevetée combinant l'alpha-2 macroglobuline, la bilirubine totale, l'haptoglobine, l'apolipoprotéine A1 et la gamma-glutamyl transférase [108].

Il constitue une alternative à la biopsie hépatique ayant une bonne performance diagnostique pour différencier les hépatites minimes ($F \leq 1$) des hépatites ayant une fibrose sévère ($F \geq 3$), dans les stades intermédiaires, le Fibrotest doit être interprété avec plus de précautions et la biopsie hépatique reste particulièrement utile s'il existe des facteurs de comorbidité (alcool, surpoids, autre maladie du foie associée) [108].

Une étude récente réalisée sur 96 malades atteints d'hépatite chronique C confirme la bonne performance diagnostique de Fibrotest par rapport à la PBH, mais selon les auteurs l'interprétation de ce test doit rester prudente en cas d'une augmentation marquée de l'ALAT et/ou de la gammaglutamyl transférase et/ou de l'alpha2-macroglobuline, celles-ci pouvant aboutir à une surestimation de l'inflammation et de la fibrose hépatique [109].

5-3 Fibroscan :

Le fibroscan utilise le principe de l'élastométrie impulsionnelle, il ne mesure pas directement la fibrose hépatique mais l'élasticité hépatique et donc bien sur la fibrose mais aussi probablement l'œdème intra-hépatique, la stéatose sévère, la dilatation sinusoidale.. [110].

Ses limitations sont l'ascite et la graisse thoracique (plutôt que l'index de masse corporelle) [110].

Dans une étude récente, comparant les performances respectives du fibroscan, du fibrotest, effectués le jour de la PBH, chez 183 patients atteints de VHC, les performances diagnostiques du fibroscan pour les différents stades de fibrose étaient comparables à celles du fibrotest, cet examen offrait des meilleures performances non seulement pour le diagnostic de fibrose significative ($F \geq 2$), mais aussi de fibrose sévère (F3-F4). Ainsi lorsque le fibroscan et le fibrotest étaient concordants (ce qui était le cas chez 70 à 80% des patients), les résultats étaient confirmés par la PBH dans 84% des cas pour une fibrose $F \geq 2$, dans 95% des cas pour $F \geq 3$ et dans 94% des cas pour $F = 4$ [111].

La performance du fibroscan est la meilleure pour le diagnostic de la cirrhose, il pourrait être utile aussi dans l'évaluation de la gravité de celle-ci, le gradient de pression portal et la présence de VO sont corrélés aux valeurs d'élasticité hépatique [110].

Chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite C avec des activités des transaminases normales, la possible supériorité du fibroscan, qui reste à confirmer, pour la quantification de la fibrose pourrait être due à ce que cette méthode physique n'est pas influencée par une consommation ancienne d'alcool ou par la charge virale [112].

Il est probable que le fibroscan devienne dans un futur proche un outil incontournable pour l'évaluation non invasive de la fibrose en pratique clinique [111].

Les performances diagnostiques du fibroscan au cours de l'hépatite C d'après Ziolo et al. [113] et Castera et al. [111] sont représentées dans le tableau XX :

Tableau XX : Performances diagnostiques de fibroscan selon les études :

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

6- Recherche d'une coïnfection VHC/VHB :

La prévalence de la coïnfection VHC-VHB (présence de l'antigène HBs) varie de 1,8% à 4,2%, la prévalence des anticorps anti-HBc chez les malades suivis pour hépatite chronique C est de 32%, elle semble plus élevée chez les malades ayant un antécédent de toxicomanie (44%) et/ou de consommation excessive d'alcool (53%) [78].

Les patients atteints d'hépatite chronique C et B ont tendance à avoir une nécrose intra lobulaire plus sévère que ceux avec l'infection VHC isolée [114].

La coïnfection est considérée comme un facteur de risque de développement de fibrose et de cirrhose hépatique [66].

En Mongolie, 25% des malades atteints de CHC avaient une coinfection VHC/VHB, cette prévalence était de 3,2% en Amérique, et ne dépassait pas 10% en Afrique [115].

Lors des coinfections VHC-VHB, la charge virale du VHC est moins importante que lors des infections virales C sans infection virale B [78].

Une coinfection par l'hépatite B et C était notée chez 7% des malades de la série casablancaise [36] et chez 5 malades (5%) de notre série.

7- Recherche d'une coinfection VHC/VIH :

La prévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH est d'environ 30%, et peut même aller jusqu'à 90% chez les hémophiles et les usagers de drogues intraveineuses [116].

De nombreuses études épidémiologiques, en Europe et aux États-Unis, ont bien démontré que les hépatopathies chroniques terminales liées au VHC sont progressivement devenues une cause majeure de morbidité et mortalité chez les patients coinfectés VIH-VHC [117].

Dans une étude collaborative française, menée sous l'égide du GERMIVIC à partir d'une cohorte d'environ 25000 patients infectés par le VIH, dont 20% de coinfectés VIH-VHC, la mortalité liée à une défaillance hépatique terminale était de 1,5% en 1995; 6,6% en 1997; 14,3% en 2001 et 12,6% en 2003 [118].

La gravité de l'infection VHC chez les patients infectés par le VIH est en grande partie liée à une vitesse de progression de la fibrose hépatique beaucoup plus importante que chez les patients mono-infectés VHC, le délai de survenue moyen de lésions de fibrose sévère ou de cirrhose étant de 15 ans versus 30 ans [116].

L'étude des facteurs associés à la fibrose hépatique dans une cohorte de toxicomanes intraveineux coinfectés par le VIH et le VHC a montré que le score d'activité Métavir, la présence d'une stéatose mixte et un faible taux de lymphocytes CD4 étaient indépendamment associés à la présence d'une fibrose hépatique sévère [119].

Parallèlement, la prévalence des CHC passait de 4,7 à 25% [117].

IV. Diagnostic positif :

1- Hépatites virales minimales :

L'hépatite chronique minime est asymptomatique (au moins sur le plan hépatique) et a une définition histologique caractérisée par un infiltrat inflammatoire exclusivement situé dans l'espace porte sans envahissement de la lame bordante et sans fibrose [78], avec le score Métavir, l'activité ne dépasse pas A1 et la fibrose est absente ou égale à F1, avec le score de Knodell, le score total ne dépasse pas 5 et le composant fibrose est inférieur ou égal à 1 [120].

Cependant, environ 20% des patients avec un taux de transaminase normale peuvent avoir une activité histologique significative avec une fibrose assez fréquente, la cirrhose est présente chez 0,5 à 1% de ces patients [121].

Pradat et al. rapportent que chez les patients ayant un taux normal et stable des ALAT, un quart des patients avait un score Métavir supérieur à A1 F1 [122].

Un travail par Persico et coll. sur 37 patients avec un taux d'ALAT normal montre qu'il existe une élévation des transaminases dans le suivi chez un quart des patients, à l'histologie, l'inflammation à 5 ans est assez stable ainsi que le score de fibrose [123].

La comparaison entre les enquêtes réalisées en 1999, 2000 et 2001 sur les sujets atteints d'hépatite virale C en France a montré que la prévalence de cette catégorie était respectivement de 10%, 11% et 8% [120].

Dans notre étude, ainsi que dans la série de Casablanca [36], l'hépatite chronique minime était présente dans 9% et 8% des cas respectivement.

2- Hépatites virales modérées ou sévères non compliquées :

Le diagnostic de l'hépatite chronique modérée à sévère non compliquée repose sur l'existence d'un score de Métavir A supérieur ou égal à 2 ou F2, F3 quel que soit A, ou un score de Knodell supérieur à 5, sans cirrhose, ni carcinome hépato-cellulaire, ni transplantation [120]

La maladie est dans la plupart du temps asymptomatique bien qu'il puisse exister une asthénie ou certaines manifestations extra-hépatiques [78].

Le bilan hépatique met en évidence une élévation de l'activité sérique de l'ALAT [78].

En 2001, la prévalence des malades atteints d'hépatite chronique modérée ou sévère sans complication enregistrée dans 27 pôles de référence en France a été de 62% [120].

Dans une étude basilienne réalisée sur 112 malades atteints d'hépatite chronique C, le taux de malades avec un score de Métavir à F2-F3 a été de 27,7% [124].

Cette forme d'hépatite chronique C est plus fréquente et progresse plus vite chez les patients âgés, les hommes et chez les patients ayant un cofacteur tel que l'alcool ou un déficit immunitaire [57].

Cinquante patients (50%) de notre série avaient une hépatite chronique modérée ou sévère non compliquée, cette valeur était inférieure à celle enregistrée dans la série casablancaise (89,01%) [36].

3- Hépatites virales chroniques avec manifestations extrahépatiques :

Les tissus extra hépatiques infectés pourraient agir comme un réservoir pour VHC et jouaient un rôle tant dans la persistance VHC que dans la réactivation de l'infection, le virus se réplique et exprime ses protéines virales au niveau de ces tissus ce qui contribue à l'apparition de manifestations extrahépatiques associées à l'hépatite chronique [125].

3-1 Cryoglobulinémies mixtes :

Les cryoglobulinémies mixtes représentent la première des manifestations extrahépatiques associées au VHC [126], elles sont retrouvées chez 36 à 55% des patients [127].

Elles représentent la conséquence d'une vascularité à immuns complexes, touchant essentiellement les vaisseaux de petits calibres, avec un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire présent majoritairement autour de ces vaisseaux et infiltrant assez peu leur paroi [126].

Les manifestations cliniques sont les plus fréquentes sont cutanée, articulaires, neurologiques et rénales, cependant la majorité des patients ayant une cryoglobulinémie mixte restent asymptomatiques, alors que près du quart peuvent présenter des symptômes dont le substratum anatomique est en général une vascularite des petits vaisseaux [127].

Sur le plan biologique, la cryoglobulinémie est définie par la présence persistante dans le sang d'immunoglobulines anormales, précipitant à basse température et se dissolvant lors du réchauffement, une fois la cryoglobulinémie détectée, il faut compléter l'analyse par deux étapes indispensables : en premier lieu, le dosage quantitatif (appelé cryocrite ou cryoprécipité), en second lieu, le typage immunochimique, par immunofixation ou par immuno-empreinte (western-blot), qui permet le classement de la cryoglobuline et une orientation étiologique [128].

Selon la classification de BROUET, les cryoglobulinémies se repartissent en 3 groupes : les cryoglobulines de type I constituées d'une immunoglobuline monoclonale et les cryoglobulines mixtes constituée d'immunoglobuline polyclonales associées (type II) ou non (type III) à une immunoglobuline monoclonale [128].

On sait aujourd'hui que le VHC est l'agent étiologique principal des cryoglobulinémies mixtes de types II et III auparavant considérées comme essentielles [65].

3-2 Néphropathies glomérulaires:

Les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques sont, de loin, les plus fréquentes néphropathies glomérulaires chroniques décrites au cours de l'infection par le VHC [125].

La présentation la plus fréquente (40-55%) est une protéinurie non néphrotique, associée à une hématurie microscopique et un degré variable d'insuffisance rénale [128].

Cependant, l'analyse des différentes séries venant d'Europe du Sud, de Turquie ou de Hong Kong, zones géographiques où la prévalence du VHC est relativement importante, ne permettent pas de retenir un rôle clair du VHC dans la survenue des néphropathies glomérulaires en dehors de la présence d'une cryoglobulinémie mixte [126].

3-3 Porphyries cutanées tardives :

La porphyrie cutanée tardive est une pathologie rare caractérisée par une anomalie du métabolisme des porphyrines, liée à un déficit enzymatique en uroporphyrinogène decarboxylase [126].

On distingue deux types : une forme familiale à transmission autosomique dominante, caractérisée par un déficit enzymatique des hépatocytes et des érythrocytes et une forme sporadique où le déficit enzymatique n'est retrouvé qu'au sein des hépatocytes [126].

Cliniquement, elle se manifeste par une photosensibilité, une fragilité cutanée et la survenue d'une dermatose bulleuse des zones photoexposées [129].

Une récente méta-analyse des études de l'association VHC-porphyrie cutanée tardive concluait à une prévalence moyenne de 57% d'infection virale à VHC au cours de la forme sporadique et de 26% au cours de la forme familiale, les chiffres les plus élevés s'observent en Europe du Sud, en particulier en Espagne (69–91%) et en Italie (53–91%) [130].

3-4 Syndrome de Gougerot-Sjögren :

Plusieurs éléments ont suggéré des liens entre syndrome de Gougerot-Sjögren et infection par le VHC : fréquente association cryoglobulinémies mixtes-VHC, prévalence élevée du syndrome de Gougerot-Sjögren au cours des cryoglobulinémies essentielles, tropisme salivaire du VHC retrouvé dans la salive de près de 50% des patients [126].

Dans les cohortes de patients avec un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, les anticorps anti-VHC sont retrouvés chez 4 à 11% des patients en test Elisa, et en moyenne chez 6% en test RIBA [127].

La présentation clinique du Gougerot-Sjögren-VHC diffère peu du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire en dehors de la survenue plus fréquente de cryoglobulinémie et d'hypocomplémentémie, d'une moindre fréquence des anticorps anti-SSA/SSB et d'un profil cytokinique de type Th2 [127].

Un travail récent portant sur des souris transgéniques exprimant les protéines d'enveloppe du virus a montré que les lésions des glandes salivaires étaient de nature auto-

immune, probablement secondaires à un mimétisme moléculaire entre un ou des épitopes structuraux du VHC et des épitopes des glandes salivaires [65].

Le syndrome de Gougerot-Sjögren a été retrouvé chez un seul malade (1%) de notre série.

3-5 Lichen plan:

La prévalence des anticorps anti-VHC chez les malades atteints de lichen plan varie suivant les études, de 4% dans l'est de la France à 33% en Italie, voire 38% en Espagne [131].

Dans les quelques études avec une population témoin, la prévalence du lichen plan ne paraissait pas beaucoup plus élevée dans les populations anti-VHC positif que dans celles anti-VHC négatif (5% versus 1%) [131].

Une étude réalisée sur 136 malades bulgariens porteurs d'hépatite chronique C a trouvé que 5,9% des cas avaient un lichen plan associé [132].

Pilli et al. ont montré que la présence de cellules T spécifiques type CD4 et CD8 contre VHC au niveau des lésions de lichen plan oral suggère le rôle de ces cellules dans la pathogénie du lichen plan oral associé à l'infection par VHC [133].

Dans notre étude le lichen plan a été retrouvé chez 2 malades (2%).

3-6 Manifestations articulaires et musculaires:

Les manifestations rhumatologiques associées au VHC sont très fréquentes, elles représentent, dans une étude prospective chez 1614 malades atteints d'infection virale C, la première manifestation extra hépatique notée chez 23% des malades pour les arthralgies et 15% pour les myalgies [131].

En revanche, les arthrites vraies, en dehors des syndromes de cryoglobulinémie mixte, sont beaucoup plus rares [126].

La présentation clinique la plus habituelle est une polyarthrite symétrique non déformante, touchant essentiellement les petites articulations et pouvant mimer une polyarthrite rhumatoïde [134].

Il peut s'agir d'une forme mono ou oligoarticulaire intéressant surtout les grosses articulations [134].

Le liquide articulaire est inflammatoire et les radiographies ne mettent pas en évidence d'érosion articulaire [134].

Un seul malade (1%) de notre série avait des manifestations de polyarthrite rhumatoïde.

3-7 Manifestations endocriniennes :

Le rôle du VHC dans la survenue de désordres thyroïdiens de nature auto-immune n'est pas démontré, l'apparition d'anticorps anti-thyroïde, le plus souvent de type anti-thyroperoxydase, peut être observée au cours des traitements par l'IFN α [65].

Environ 13% de patients infectés de VHC ont une hypothyroïdie et jusqu'à 25% ont des anticorps anti-thyroïdiens [125].

Plusieurs études ont signalé une haute prédominance de cancer de thyroïde papillaire chez les patients avec l'infection VHC [125].

Les études prospectives ont montré une prévalence plus importante de diabète non insulino-dépendant chez les patients infectés par le VHC (14-33%) comparés à des patients infectés par le VHB (7-12%) et à des sujets non infectés par le VHB ou le VHC (6-11%) [127].

Les mécanismes favorisant la survenue de l'insulinorésistance et du diabète chez les patients infectés par le VHC restent encore mystérieux, le TNF- α et la protéine core du VHC pourraient jouer un rôle important [127].

D'autres manifestations peuvent être observées comportant un syndrome lymphoprolifératif, une fibrose pulmonaire, une thrombopénie auto-immune, des anticorps antitissus...

Une étude bulgarienne a analysé la prévalence des manifestations extrahépatiques cliniques et biologiques chez 136 patients avec l'infection VHC chronique, les résultats sont présentés dans le tableau XXI [132] :

Tableau XXI : Prévalence des manifestations cliniques et biologiques chez 136 patients atteints d'hépatite chronique C [132]

Manifestations cliniques	n (%)
Fatigue	81 (59,6)
Atteinte rénale	34 (25,0)
Diabète type 2	31 (22,8)
Paresthésie	27 (19,9)
Arthralgie	25 (18,4)
Purpura	24 (17,6)
Fibrose pulmonaire	21 (15,4)
Dysfonctionnement thyroïdien	20 (14,7)
Phénomène de Raynaud	16 (11,8)
Lymphome type B	12 (8,8)
Syndrome sec (xérostomie)	9 (6,6)
Lichen plan	8 (5,9)
Manifestations biologiques	
Cryoglobulinémie	51 (37,5)
Thrombocytopénie	4 (3,1)
Anticorps antinucléaires	25 (18,4)
Anticorps anti-muscles lisses	23 (16,9)
Anticorps antineutrophile cytoplasmique	18 (13,2)
anti-corps anti cardio-lipidiques	12 (8,8)
Total	
Au moins une manifestation extrahépatique	104 (76,5)

V. Evolution et complications de l'hépatite chronique C :

1- Cirrhose :

Le risque d'évolution vers la cirrhose est très variable et dépend de nombreux facteurs : le sexe masculin, l'âge élevé et la consommation d'alcool, d'autres facteurs associés à la cirrhose ne sont rapportés que dans quelques études : présence des allèles HLA DRB1*0405 et DQB1*0401, mutation hétérozygote du gène HFE, génotype 1b, élévation de l'activité sérique de l'ASAT, distribution désorganisée de la régénération hépatique lors de l'examen histologique, thrombopénie et élévation de l'activité sérique de la gammaglutamyl transférase [78].

Le délai de survenue d'une décompensation de la cirrhose par rapport à la contamination varie de 20 ans à 27,5 ans et l'incidence annuelle de décompensation de la cirrhose dans les 5 ans suivant le diagnostic de cirrhose est d'environ 4% [78].

Dans une étude rétrospective de 321 malades cirrhotiques, la probabilité à 15 ans de survenue d'un épisode d'hémorragie digestive était de 61,9%, celle d'un épisode d'encéphalopathie hépatique de 54,5%, celle de l'apparition de VO de 94,2% et celle d'un épisode de décompensation ascitique de 81,9% [78].

Dans notre série, parmi 41 patients admis pour cirrhose, 22 cas (53,65%) avaient une décompensation cirrhotique, on a aussi noté la survenue de cirrhose chez un seul malade après un délai de 6 ans du diagnostic (délai présumé de contamination de 26 ans)

2- Hypertension portale:

Il est défini par une pression portale supérieure à 15 mmHg ou mieux par une élévation de la différence de pression entre les territoires porte et cave au dessus de 5 mmHg (gradient de pression) [135].

La cirrhose entraîne un bloc intrahépatique et constitue la cause la plus fréquente de l'HTP. [135].

L'HTP se manifeste par une ascite, une circulation veineuse collatérale abdominale et une splénomégalie [99].

Elle peut être latente, nécessitant le recours à des examens complémentaires afin d'en étayer le diagnostic.

L'HTP reste la cause directe de l'hémorragie par rupture de VO ou gastriques et contribue au développement de l'ascite, de l'encéphalopathie hépatique et des complications pleuropulmonaires [136].

La prévalence des varices gastriques est de 25% au cours de l'HTP et 10% des hémorragies digestives hautes chez ces malades sont secondaires à une rupture de varices gastriques [137].

L'hypertension porto-pulmonaire est observée chez 2% des malades ayant une HTP [136].

Dans notre étude 33 patients ont présenté une HTP sur cirrhose.

3- Carcinome hépatocellulaire :

Le CHC est un des cancers les plus fréquents au monde (5e rang en termes d'incidence) et son incidence est en pleine expansion à cause de l'infection par le VHC [138].

C'est un cancer de pronostic défavorable puisqu'il est au troisième rang en termes de décès par cancer (près de 500 000 décès chaque année), après le cancer du poumon (1 000 000) et de l'estomac (600 000), aussi il est la première cause de décès chez les patients cirrhotiques [138].

Il est dû au VHC dans 25% [138].

La relation entre le CHC et l'infection par le VHC a pu être établie par plusieurs études, certaines protéines virales C participent probablement directement aux processus de cancérisation du foie : la protéine de capsid virale est capable à elle seule d'engendrer l'émergence de CHC dans différentes lignées de souris transgéniques [138].

Dans une étude marocaine réalisée sur 26 patients atteints de CHC, l'hépatite virale C a été observée dans 22/26 (84,6%) [139].

L'échographie est l'examen de référence pour le dépistage de CHC, elle n'a pas de morbidité propre, et l'acceptabilité de la répétition des examens par les malades est excellente [100].

Le dosage sérique de l'AFP est très utilisé en routine pour le dépistage du CHC, mais son intérêt clinique paraît limité, sa sensibilité est faible, car la prévalence d'une concentration sérique élevée d'AFP est directement corrélée à la masse tumorale : 80% des cas de petit CHC ne s'accompagnent pas d'une augmentation de la concentration sérique de l'AFP [100].

Le diagnostic de CHC est alors fondé sur la réalisation d'un ou plusieurs examens d'imagerie comportant l'injection d'un produit de contraste vasculaire (scanner, Imagerie par résonance magnétique, échographie de contraste), la mesure de la concentration sérique d'AFP (qui possède une valeur importante pour le diagnostic, alors qu'elle n'en a que peu pour le dépistage), et éventuellement la biopsie de la lésion focale guidée par l'imagerie [140].

L'hépatite virale chronique C

Les résultats d'une étude récente HALT-C ont montré clairement que le CHC peut se produire à une fréquence appréciable dans les patients avec fibrose avancée, mais qui n'ont pas de cirrhose [141].

Dans notre série, 4 cas (4%) de CHC sur cirrhose ont été diagnostiqués.

La comparaison de l'évolution des malades atteints d'hépatite chronique C recrutés et suivis dans des centres spécialisés est représentée dans le tableau XXII :

Tableau XXII : Évolution de malades atteints d'hépatite chronique C selon les études

Référence	Khan et al. (2000) Australie [142]	Forns et al. (2001) Espagne [143]	Notre série (2009) Maroc
Nombre de patients	455	94	100
Age lors du diagnostic	37 ans	43	57,19
Cirrhose lors du diagnostic	91(20%)	39	41(41%)
Suivi depuis le diagnostic	4,7 ans	20-27	4,31 ans*
Décompensation	44 (10%)	20 ans (20%)	22(53,65%)
CHC	15(3%)	7 (6%)	4 (4%)
Transplantation	4(0,9%)	non déterminées	-
Décès	17(3,6%)	25 (22%)	-

* pour 69 patients

VI. Diagnostiques différentiels :

1- Hépatites virales non C:

Les hépatites virales aiguës et chroniques réalisent le même tableau clinique, le diagnostic différentiel repose sur les marqueurs virologiques [87].

2- Hépatite auto-immune :

L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire du foie caractérisée par la présence d'auto anticorps sériques, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale et d'une

L'hépatite virale chronique C

infiltration lymphocytaire périportale qui n'est pas due à une autre cause (médicamenteuse, virale ou toxique) [144].

Elle représente moins de 6% des hépatites chroniques en France, elle est plus fréquente chez les femmes que les hommes avec un sex-ratio de 4/1 [144].

La maladie est diagnostiquée grâce à un ensemble de signes non spécifiques, tels qu'une asthénie (85% des cas), un ictère d'intensité variable (80%), une hépatomégalie (80%) ou des hépatalgies (50%) [145].

Dans environ 30% des cas, le mode de présentation est aigu et peut mimer un tableau d'hépatite virale, dans les autres cas, le début est insidieux et la maladie n'est pas reconnue avant un stade très évolué, dans la moitié des cas, des manifestations dysimmunitaires extrahépatiques telles que des arthralgies, une dysthyroïdie ou un diabète insulino-dépendant sont associées [145].

Biologiquement, une cytolyse hépatique avec des transaminases entre 5 et 10 fois la normale et une hypergammaglobulinémie polyclonale à prédominance d'immunoglobuline G sont classiquement observées [145].

Plusieurs autoanticorps ont été identifiés : anticorps anti-muscle lisse, et antinucléaire, anti KLM1 et des anticorps anti-cytokeratine.

Sur le plan histologique, l'atteinte est caractérisée par une inflammation lympho-plasmocytaire portale et péri portale avec nécrose d'intensité variable et avec la présence ou non d'une hépatite lobulaire, la présence d'une atteinte centrolobulaire sans atteinte portale a aussi été rapportée [144].

Il est fréquent d'observer des marqueurs d'auto-immunité au cours de l'hépatite virale C, la fréquence d'une coexistence hépatite auto-immune-hépatite C chronique est difficile à évaluer, cependant, selon l'étude de Czaja et al. aux USA en 1993, 4% des patients présentant une hépatite auto-immune avaient une sérologie VHC positive, alors que 11% des patients présentant un tableau atypique d'hépatite auto-immune ou une hépatite auto-immune ne répondant pas pleinement au traitement corticoïde, avaient une virémie VHC positive, inversement, 28% des

L'hépatite virale chronique C

patients, ayant une hépatite virale C chronique, présentent des anticorps antinucléaires et 11% des anticorps anti-muscles lisses [146].

Des formes frontières ou de recouvrement, notamment avec la cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante, sont possibles [147].

3- Hépatites médicamenteuses:

L'interrogatoire doit éliminer la prise antérieure de médicaments susceptibles d'induire l'apparition d'une hépatite chronique : amiodarone, acide tiénilique, alphaméthylidopa, chlorpromazine, clométacine, isoniazide, malléate de perhexilline...[87].

Généralement, les symptômes sont absents ou non spécifiques pendant une longue période, les transaminases sont augmentées ainsi que la concentration sérique des gammaglobulines [148].

Les anomalies histologiques consistent en une nécrose hépatocytaire périportale, une inflammation et une fibrose portale qui peuvent s'étendre toutes deux dans le parenchyme périphérique [148].

4- Hépatite alcoolique:

La présentation clinique de l'hépatite alcoolique est très variable [149], elle peut simuler l'hépatite virale chronique active surtout chez les femmes.

Sur le plan biologique, il existe une augmentation de l'activité sérique des transaminases, de la gammaglutamyl transférase, et de la bilirubine totale à prédominance conjuguée [149].

La biopsie hépatique est indispensable, elle montre des signes de souffrance hépatocytaire (clarification, ballonnisation et nécrose hépatocytaire), une infiltration hépatique à polynucléaires neutrophiles et des corps de Mallory [149].

VII. Traitement de l'hépatite virale chronique C :

1- Objectifs thérapeutiques :

1-1 Objectifs généraux : [3]

L'objectif primaire du traitement, quantifiable et considéré comme le critère de jugement principal dans les études cliniques évaluant les nouvelles molécules antivirales dans l'hépatite C sont :

- L'obtention d'une réponse virologique durable
- L'éradication virale pour à la résolution des symptômes et à l'arrêt de la progression vers une hépatopathie cirrhogène.

Si elle ne peut être obtenue, les objectifs secondaires de la thérapie visent à :

- Réduire la progression de la fibrose,
- Prévenir les complications, et à retarder le développement d'un CHC dans les cas où la cirrhose est constituée.

1-2 Différents types de réponse:

Le principal critère de jugement de l'efficacité du traitement est virologique [150].

En 2009, la mesure de la charge virale doit définitivement utiliser les techniques de PCR en temps réel offrant à la fois une quantification virale avec des seuils de sensibilité très bas de 10 et 15 UI/mL et une zone de linéarité étendue (>60 millions d'UI/ml) [151].

Les différents profils de réponse au traitement sont :

- La réponse est définie par un ARN du VHC non détectable par PCR en fin de traitement [150].
 - La non détection d'un ARN du VHC à la quatrième semaine définit la réponse virologique rapide [151].
 - La non détection d'un ARN viral à la douzième semaine définit la réponse précoce [151].
 - La non détection d'un ARN viral entre la semaine 12 et 24 définit la réponse lente [151].
-

- La réponse virologique prolongée (RVP) ou soutenue (RVS) définie par une charge virale négative 6 mois après l'arrêt du traitement [151,152]
- La rechute est définie par un ARN du VHC indétectable en fin de traitement, qui se repositif dans les 6 mois suivant la fin de la thérapie [3].

1-3 Facteurs prédictifs de la réponse virale :

Les modalités thérapeutiques dépendent des facteurs prédictifs de RVS [153], ainsi on distingue :

a- Facteurs liés aux patients :

Certaines caractéristiques cliniques des malades comme l'âge > 45 ans, sexe mâle [3], stéatose [154], le surpoids, l'insulinorésistance et la consommation chronique d'alcool peuvent avoir un impact négatif sur la réponse virologique [155].

Des études post-transfusionnelles, dans lesquelles les malades avaient généralement plus de 40 ans, ont montré qu'au moins 20% développaient une cirrhose après 15 à 20 ans d'évolution [156]. Au contraire, dans les études effectuées chez des femmes jeunes, infectées par des immunoglobulines anti-D, moins de 5% d'entre elles avaient développé une cirrhose après 15 à 20 ans d'évolution [157,158].

Actuellement on parle plus d'un syndrome métabolique regroupant le surpoids, stéatose et insulinoresistance.

Le surpoids diminue la RVS à la bithérapie pegylée qui passe de 62-66% chez les malades de moins de 65 kg, à 45-49% chez les patients de plus de 85 kg [155].

Cependant Hézode et al. ont suggéré que la stéatose n'influencerait pas l'issue virologique du traitement par elle-même, mais que certains facteurs de terrain et/ou métaboliques associés à la stéatose observée chez les malades infectés par un VHC de génotype non 3, principalement 1 ou 2, joueraient sans doute un rôle prédominant [159].

Une forte incidence de l'insulino-résistance a été retrouvée parmi les patients contaminés par le VHC qui ne répondent pas au traitement [160].

L'alcool pourrait perturber la réponse immunitaire vis-à-vis de l'infection par le VHC et pourrait entraîner une augmentation de la charge virale dans le sérum et le foie, comme cela a été rapporté par certaines études [156].

b- Facteurs liés au virus :

Le paramètre principal de la réponse virologique est le génotype viral, les génotypes 2 et 3 montrant un meilleur taux de réponse virologique que les patients infectés par le virus de génotype 1 [3].

Les résultats de Ferenci et al. montrent des taux de réponse virologique complète statistiquement plus élevés lorsque les valeurs-seuils d'ARN-VHC préthérapeutiques sont inférieures à 600 000 UI/ml (98% versus 74% si la charge virale est $> 600\,000$ UI/ml) [161].

Dans le génotype 1, la RVS était également plus élevée chez les patients ayant une fibrose $F \leq 2$ (90%) contre 79% chez ceux ayant un score de fibrose $F \geq 3$ [162].

La cinétique de la réponse virologique est un autre facteur prédictif essentiel de la réponse virologique :

- Ferenci et al. ont ainsi montré que lorsque la charge virale était négative à la semaine 12, la prédiction d'une RVS était de 67% contre 48 % lorsque la charge virale avait baissé d'au moins 2 log [163].
 - La rechute virologique est plus fréquente chez les patients ayant une réponse virologique lente (environ 25% des malades tous génotypes confondus) et n'ayant pas reçu un traitement suffisamment long [164].
 - Une étude randomisée prospective qui a comparé 48 semaines versus 72 semaines de traitement par IFN-PEG α -2b plus ribavirine chez des malades ayant une diminution de 2 log₁₀ de la charge virale à la 12e semaine mais ayant « négativé » leur ARN uniquement entre la 12e et la 24e semaine, la RVS était de 38% dans le bras « 72 semaines » contre 18% dans le bras « 48 semaines » [165].
-

2- Moyens thérapeutiques :

2-1 Interféron alpha :

a- **Caractéristiques et mode d'action** :

L'IFN α appartient à la famille des cytokines endogènes, produites sous l'effet de différents stimuli, notamment les infections virales [3].

Il agit par quatre mécanismes : [3]

- Un effet antiviral direct (inhibition de la réplication et de l'assemblage des particules du VHC).
- Un effet immunomodulateur (augmentation de l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et stimulation des lymphocytes CD4 et CD8).
- Une action antifibrosante par diminution du transforming growth factor beta.
- Une action antiproliférative.

b- **Différents types d'interféron alpha** :

On connaît 2 types d'IFN α :

- Les IFN α -2a et α -2b qui sont des protéines de 165 acides aminés, de faible poids moléculaire d'environ 19 kDa, rapidement éliminées de l'organisme, avec une demi-vie d'élimination moyenne de 4 à 9 heures selon les études [166], les deux IFN α 2a et 2b se distinguent par un acide aminé en position 23 [167].
- L'IFN PEG qui est le résultat de la liaison entre l'INF α et le polyéthylène glycol, l'association diminuant la clairance de l'IFN par les reins, elle augmente sa demi-vie et permet l'obtention d'une concentration plus stable du médicament [3], les deux molécules diffèrent par la qualité et la quantité de polyéthylène glycol conjugué à

l'IFN : polyéthylène glycol linéaire de 12 kD pour l' INF α 2b, et un polyéthylène glycol branché de 40 kD pour l'IFN α 2a [168].

c- Modalités thérapeutiques :

L'administration se fait par voie sous cutanée [3].

La posologie est en fonction du type de l'interféron et du protocole choisi :

- IFN α standard en monothérapie ou en association avec la ribavirine : 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 12 mois [169].
- IFN PEG : * en bithérapie, les posologies sont pour l'IFN PEG α 2b de 1 à 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par semaine, et de 180 μg par semaine (quelque soit le poids du patient) pour l'IFN PEG α 2a [168].

* en monothérapie, en cas de contre-indication à la ribavirine, l'IFN

PEG peut être utilisé à la dose de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$ pour IFN PEG α -2b ou à la dose de 180 $\mu\text{g}/\text{semaine}$ pour IFN PEG α -2a [168].

d- Contre indications :

Les contre-indications à l'IFN, absolues ou relatives, sont si nombreuses qu'elles ne doivent pas être prises en compte de façon dogmatique, mais adaptées à chaque malade [150].

Les contre indications du traitement par IFN α sont : [170]

- Cirrhose décompensée
- Hépatite auto-immune
- Dépression sévère non traitée
- Dysthyroïdie incontrôlée
- Coronaropathie instable
- Epilepsie non contrôlée
- Diabète non contrôlé
- Hypertension non contrôlée
- Grossesse

e- Effets secondaires :

Les effets secondaires sont le plus souvent temporaires et réversibles, spontanément ou après réduction ou espacement des doses [167].

Le plus fréquent est le syndrome pseudogrippal (fièvre, arthralgies, céphalées, frissons) [171].

Les autres effets secondaires possibles sont : une asthénie, un amaigrissement, une perte de cheveux, des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur avec une irritabilité, des difficultés de concentration, une sécheresse cutanée [171].

Certains effets secondaires rares peuvent être graves et doivent être anticipés :

- Les troubles psychiatriques : une dépression peut survenir dans environ 10% des cas, des décompensations de psychose préexistante peuvent survenir [171].
- Les dysthyroïdies : il peut survenir une hypo- ou une hyperthyroïdie [171].
- Les atteintes cardiaques : en particulier les troubles du rythme et troubles de la conduction et ischémie coronarienne [170].
- Les atteintes respiratoires : essentiellement les pneumopathies interstitielles se manifestant par un syndrome restrictif [170].
- Les atteintes auditives: Il s'agissait surtout de diminution de l'audition (35%) et d'acouphènes (29%) [170].
- Les atteintes ophtalmologiques : la rétinopathie et la névrite optique [170].

Dans l'ensemble des études, les effets secondaires observés avec l'IFN PEG sont superposables à ceux qui sont observés chez les malades traités par l'IFN non PEG, mais des différences quant à l'incidence de certains effets secondaires ont été observées [170], le syndrome grippal et les signes cutanés inflammatoires au point d'injection ainsi que la neutropénie sont un peu plus fréquents [171].

2-2 Ribavirine :

a- Mode d'action :

La ribavirine est un analogue de la guanosine qui après phosphorylation, peut être incorporé à l'ARN viral par l'ARN polymérase, interrompre la synthèse d'ARN et inhiber la réplication virale.

Elle interfère aussi avec la production de la guanosine triphosphate qui est nécessaire à la réplication virale et elle pourrait avoir un effet immunomodulateur en favorisant les réponses cellulaires du type Th1 [172].

b- Modalités thérapeutiques :

La ribavirine est utilisée à la dose de 800mg/j si le poids est inférieur à 65kg, 1000 mg/j si le poids est compris entre 65 et 85kg et 1200mg/j si le poids est supérieur à 85kg, dans la mesure où cela permet d'obtenir une dose relativement élevée (supérieure à 10,6 mg/kg) [169].

L'hypothèse d'un impact important des doses de ribavirine sur les taux de RVP émerge actuellement, le principe d'adaptation des doses selon le poids du patient est actuellement bien reconnu [3].

Par ailleurs, les données de l'étude de Manns et al. démontrent que l'administration de doses de Rebetol® supérieures à 10,6mg/kg permettrait d'obtenir une meilleure réponse au traitement (61% versus 50%) [173].

La ribavirine est administrée par voie orale, elle existe sous deux formes commercialisées, le Rebetol® et le Copegus® [3].

c- Contre indications :

Les principales contre indications à la ribavirine sont : [170]

- L'insuffisance rénale définie par une créatinine > 200µmol/l dans la mesure où elle va majorer l'anémie et rendre le traitement impossible.
- Les hémoglobinopathies congénitales et les anémies préexistantes (et les cardiopathies sévères du fait du risque d'anémie et donc du risque coronarien)
- La grossesse et l'allaitement.

d- Effets secondaires :

On distingue : [170]

- Effets secondaires non sévères : toux, dyspnée d'effort, insomnie, prurit, éruption cutanée, élévation de l'uricémie.
-

- Effets secondaires sévères : anémie hémolytique, tératogénicité, toxicité mitochondriale (chez les patients coinfectés par VHV/VIH).

2-3 Autres :

On distingue :

- L'interferon alfacon-1 ou infergen™ :

C'est un IFN consensus de 13 gènes codant des INF α sauvages ($\approx 88\%$ identiques aux INF α 2a/2b).

Des données montrent que l'interferon alfacon-1 en combinaison avec la ribavirine, il permet d'atteindre un taux de non répondeurs de 22% chez des patients infectés par un VHC de type 1 mais il n'a pas d'effet sur la prise du traitement [174].

Cette molécule est déjà autorisée aux États-Unis depuis 2002 et préconisée pour les patients difficiles à traiter.

- L'interféron conjugué à l'albumine (albuféron) :

Il a montré, dans des études de phase 2, une efficacité qui pourrait être légèrement supérieure aux IFN-PEG, mais avec une fréquence d'effets secondaires et un taux d'arrêt de traitement un peu supérieurs, les études de phase 3 en cours devraient probablement montrer une efficacité et une tolérance à peu près équivalentes des doses d'albuféron utilisées par rapport aux IFN-PEG [175].

- La viramidine :

C'est une prodrogue de la ribavirine transformée en ribavirine préférentiellement dans les hépatocytes du fait de leur richesse en désaminases [5].

En rapportant la dose de viramidine reçue au poids du patient, on observe que lorsque la quantité de viramidine reçue est supérieure à 23mg/kg, les résultats sont meilleurs comparés à la ribavirine [176].

Une étude de phase II montre que des doses plus importantes que celles actuellement utilisées (25mg/Kg) montre une efficacité plus importante avec toujours un bénéfice en terme de réduction du risque d'anémie [177].

- Les antiprotéase et l'antipolymérase :

Trois antiprotéases (BILN-2061, VX950 et SCH 503034) et une antipolymérase (NM283) ont été évaluées durant ces dernières années [3] :

- Le BILN-2061 fut la première antiprotéase effective, bloquant la réplication virale dans le modèle réplicon, cependant, la survenue d'une toxicité myocardique démontrée chez le chimpanzé a entraîné l'arrêt définitif de son développement [3].
 - Le telaprevir (VX950) : une étude de phase Ib, pratiquée par Reesing et al. sur 14 patients, a montré une importante réduction de la charge virale (4,65 log) après 14 jours de traitement, cependant, l'administration de telaprevir favorise l'émergence rapide de mutants capables de se répliquer sous traitement, cette résistance aux inhibiteurs des protéases NS3, décelée initialement in vitro, a par la suite été démontrée in vivo chez les patients sous VX950. Ces résultats impliquent que la molécule soit utilisée en association avec d'autres antiviraux de manière à éviter l'émergence de souches résistantes [178].
 - Le boceprevir (SCH 503034) est une molécule de petite taille, inhibiteur spécifique de la protéase virale NS3-NS4A, à une posologie de 400mg trois fois par jour, elle entraîne une diminution de la charge virale de 1,5 log, avec une bonne tolérance clinique [3].
 - La valopicitabine (NM283) : Il s'agit d'un analogue de nucléoside, ciblant le site catalytique de la polymérase du VHC, son activité a été observée dans une étude de phase IIb, chez 190 patients non répondeurs à un traitement précédent, les résultats intermédiaires à 3 mois ont montré que l'administration de valopicitabine (400-800 mg) pendant 7 jours, suivie d'un traitement par IFN-PEG, induisait chez 63-71% des patients traités une diminution de la charge virale de 2 log, résultats statistiquement significatifs par rapport au traitement combiné standard [179].
-

2-4 Protocoles :

Le traitement repose sur la bithérapie IFN-PEG α -2a ou α -2b + ribavirine qui permet un taux de RVS allant de 54 à 61% selon l'adhésion à la thérapeutique [180].

Des études multicentriques ont démontré la supériorité de l'efficacité de la bithérapie par IFN-PEG et ribavirine par rapport à l'INF standard et la ribavirine, le taux de réponse virologique, tous génotypes confondus, est de 55% (42-46% pour le génotype 1, et 76-82% pour les génotypes 2 et 3) [173,181].

La durée du traitement par IFN et ribavirine a été fixée de façon univoque en fonction du génotype viral (24 semaines pour génotype 2 ou 3 et 48 semaine pour le génotype 1) [151].

En l'absence de données suffisantes, la durée de traitement de 48 semaines a été suggérée pour les malades infectés par les génotypes 4, 5 ou 6 [150].

Actuellement, c'est la mesure de la décroissance du taux de l'ARN viral par un test quantitatif sensible comme la PCR en temps réel qui a permis d'individualiser le traitement définissant ainsi, pour chaque malade un traitement à la carte [151] (Figure 23).

Dans les situations faciles à traiter (génotype 2 ou 3, charge virale faible, fibrose modérée), le traitement est de 24 semaines, ce d'autant que l'ARN viral C est indétectable à la 4^{eme} semaine de traitement [182].

Dans les situations intermédiaires, la durée de traitement est plutôt de 48 semaines, enfin, dans les situations de réponse lente, avec un ARN viral détectable à la 4^{ème} semaine mais indétectable ou proche de l'indétectabilité à la 12^{ème} semaine de traitement, le bénéfice d'un traitement de 72 semaines fait peu de doute [182].

En cas d'échec lié à un traitement insuffisant, un traitement par bithérapie pégylée à doses optimales (en prévenant et en traitant les effets secondaires, et avec l'aide des cinétiques virales aux 4^{ème}, 12^{ème} et 24^{ème} semaines de traitement), permet d'espérer une efficacité virologique de 15 à 50% selon les traitements antérieurement reçus (IFN standard, bithérapie standard ou pégylée) et selon un type de réponse induite (rechute, réponse virologique lente ou non-réponse) [183].

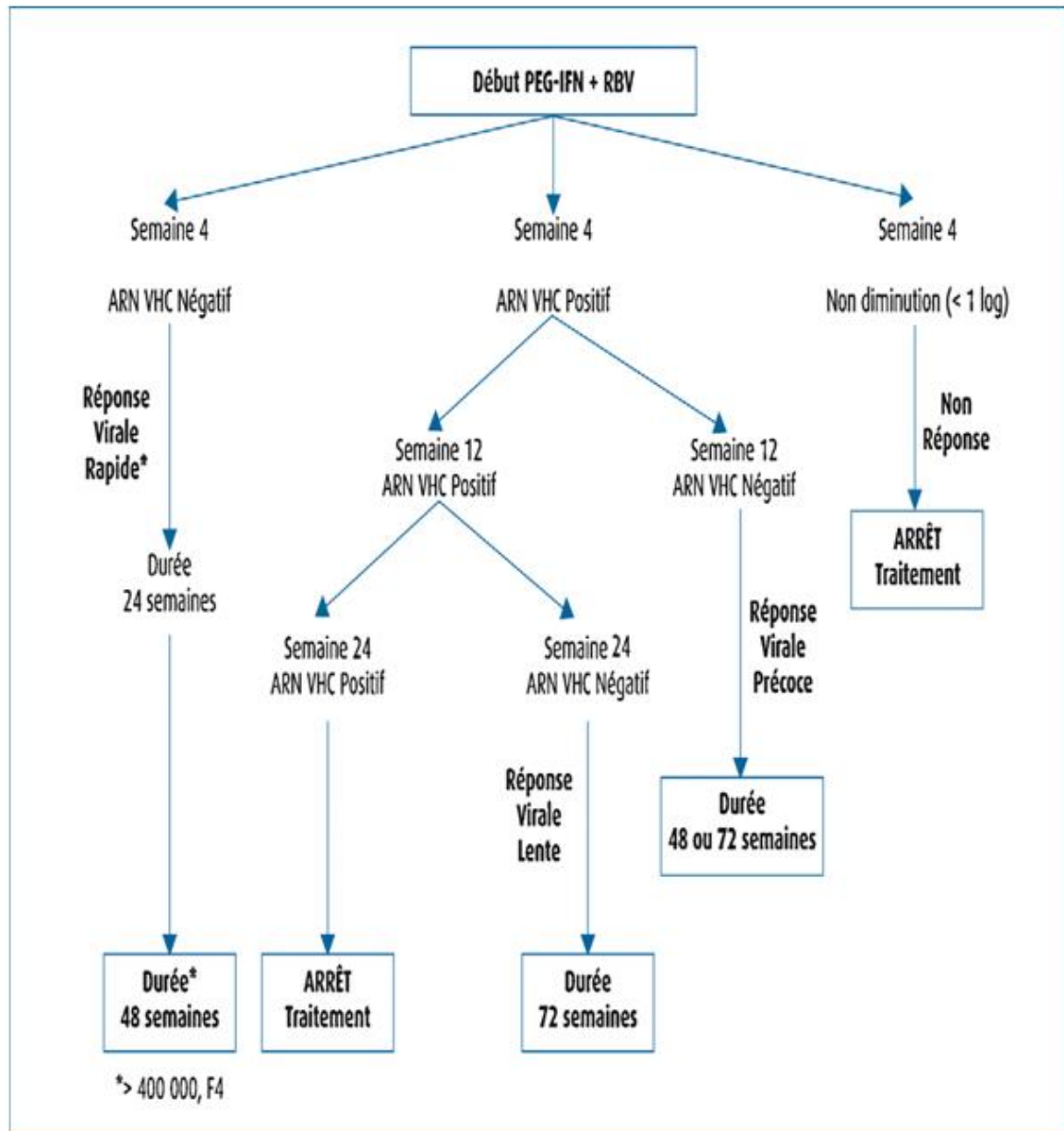


Figure 23: Nouvel algorithme fondé sur la rapidité de réponse virologique tout génotype confondu [151].

2-5 Transplantation hépatique :

La cirrhose décompensée ou le CHC liés à l'hépatite C constituent la première cause de transplantation hépatique aux Etats-Unis et en Europe [156].

On peut estimer que 20% environ des malades infectés par le VHC développent une cirrhose 20 ans après l'infection, 5% ont une cirrhose décompensée et 10% ont un CHC 30 ans

après la contamination, la transplantation hépatique ne concerne donc au plus que 15% des malades infectés par le VHC [184].

Elle représente donc l'unique traitement efficace lorsque l'hépatite chronique C a occasionné une cirrhose et que du fait des complications de la cirrhose, le pronostic vital est en jeu au terme de quelques mois [184].

La réinfection du greffon par le VHC est considérée comme systématique mais son pronostic est variable d'un patient à l'autre, dans cette situation la retransplantation doit en conséquence être envisagée rapidement, elle est cependant grevée d'une lourde mortalité (jusqu'à 50% à un an) [185].

Aux difficultés techniques se superposent des conditions cliniques précaires : infections, dénutrition, insuffisance rénale toxique et fonctionnelle [185].

3- Indications du traitement de l'hépatite chronique C :

3-1 Traitement des patients naïfs :

L'indication repose en fait principalement sur le risque évolutif de la maladie, c'est-à-dire le risque de cirrhose qui dépend de la rapidité d'évolution de la fibrose [169].

Les malades dont l'étude histologique met en évidence une activité et/ou une fibrose ($A \geq 2$ et/ou $F \geq 2$ selon le score Métavir) sont des candidats au traitement [186].

Cependant, la décision du traitement doit prendre en compte de nombreux paramètres, tels que l'existence de symptômes liés à l'hépatite C (essentiellement l'asthénie), l'âge du malade, son état général, l'existence ou non d'une élévation de l'activité des aminotransférases, les autres circonstances médicales pouvant diminuer l'espérance de vie ou contre-indiquer l'utilisation de l'IFN ou de la ribavirine, les effets secondaires, parfois sévères, et la diminution de la qualité de vie pendant le traitement doivent également être pris en compte [169].

L'existence de manifestations extra-hépatiques (en particulier vascularites) ou une forte demande du patient peuvent aussi faire envisager un traitement [107].

3-2 Traitement des patients répondeurs –rechuteurs :

Plusieurs études ont démontré un bénéfice à reprendre une bithérapie antivirale chez les patients rechuteurs [3].

La conférence de consensus française a retenu qu'un retraitement associant IFN-PEG et ribavirine (par analogie aux résultats observés avec la bithérapie utilisant l'IFN standard) doit être proposé aux patients ayant rechuté après un traitement par IFN en monothérapie [171].

3-3 Traitement des patients non répondeurs :

La non réponse être due à 2 situations bien différentes qui peuvent conditionner la stratégie thérapeutique future à adopter chez un malade [187]:

1) Soit il existe une véritable résistance virologique qui est retrouvée chez environ 12% des patients naïfs.

2) Soit il y a eu échec en raison d'un traitement insuffisant (comorbidité, traitement par monothérapie, réductions des doses, arrêt prématuré...).

Chez un malade non répondeur, l'indication du retraitement dépend de [175]:

- L'existence de symptômes liés à l'hépatite C, de la motivation du patient et de son état général.
 - La tolérance observée lors du traitement précédent et de la diminution éventuelle de la dose d'IFN-PEG et/ou de la dose de ribavirine.
 - La sévérité de la maladie : le retraitement doit être surtout considéré chez les malades ayant une fibrose sévère ou une cirrhose (F3 ou F4), il est discuté chez les malades ayant une fibrose modérée (F2), il n'est pas, a priori, indiqué en cas de fibrose minime (F1).
 - La probabilité d'obtenir une éradication virale avec un traitement mieux conduit ou de la probabilité d'obtenir une amélioration de la maladie hépatique.
-
-

3-4 Formes particulières :

a- Les cirrhotiques :

Les études s'adressant spécifiquement aux malades cirrhotiques sont peu nombreuses [188].

Le taux de RVP après une bithérapie pegylée varie de 40 à 45%, légèrement inférieur par rapport aux malades non cirrhotiques [188].

Une seule étude prospective randomisée a évalué de façon spécifique l'efficacité et la tolérance du IFN-PEG chez les malades ayant une fibrose en pont ou une cirrhose, 271 malades ont participé à cette étude multicentrique internationale : 212 (78%) avaient une cirrhose Child-Pugh A et 59 une fibrose en pont, 58% étaient infectés par un génotype 1, ces malades ont été traités pendant 48 semaines soit par IFN α -2a 3 MU 3x /semaine, soit par IFN-PEG α 2a 90 μ g ou 180 μ g 1x/semaine : chez les 212 malades ayant une cirrhose, la RVP était respectivement de 7% (5/67), 14% (11/76) et 32% (22/69) dans les groupes IFN α , IFN-PEG 90 μ g et 180 μ g [189].

Chez les malades répondeurs, il existe souvent une amélioration histologique avec une diminution de l'activité et parfois même une réversion de la cirrhose [188].

Poynard et al. ont étudié l'impact du traitement antiviral sur l'histologie chez 3010 malades inclus dans 4 essais multicentriques internationaux et ayant eu une biopsie avant et après traitement, 153 malades avaient une cirrhose avant traitement, après le traitement, 49% des malades (n = 75) n'avaient plus de cirrhose, parmi ces malades, 23 avaient une fibrose F3, 26 une fibrose F2, 23 une fibrose F1 et 3 n'avaient plus de fibrose détectable, la réversion de la cirrhose était corrélée à la diminution de l'activité histologique, au type de traitement (bithérapie) et à l'existence d' une RVP qui était le seul facteur associé à la régression retrouvé en analyse multivariée [190].

La tolérance clinique du traitement chez les malades cirrhotiques est voisine de celle observée chez les malades non cirrhotiques [188].

Le bénéfice du traitement en terme de prévention du CHC est discuté [188].

La transplantation hépatique est indiquée soit en cas de cirrhose "décompensée", soit en cas de CHC (lésion unique < 5 cm ou 3 nodules < 3 cm) [107].

L'hépatite virale chronique C

Elle s'adresse en priorité aux malades ayant une hépatopathie terminale compliquée d'insuffisance hépato-cellulaire irréversible.

La récurrence du VHC après transplantation survient dans la quasi-totalité des cas [107], parmi les facteurs impliqués dans la sévérité de la réinfection on cite : [185]

- Receveurs de race non blanche
- Age du donneur élevé
- Donneur vivant (controverse)
- Nombre de mismatches dans le système HLA faible
- VHC de génotype 1 (peu de données disponibles)
- Quasi-espèce du VHC homogènes en post-greffe
- Traitements immunosuppresseurs entraînant une déplétion sévère en cellule T
- Niveau élevé d'expression du récepteur aux LDL par hépatocytes

Chez les malades immunodéprimés du fait d'une transplantation hépatique, la cirrhose sur le greffon survient jusqu'à 30% des malades dans les 5 ans qui suivent la transplantation [156].

Les principales complications suite à la transplantation hépatique sont représentées dans la figure 24 [191]:

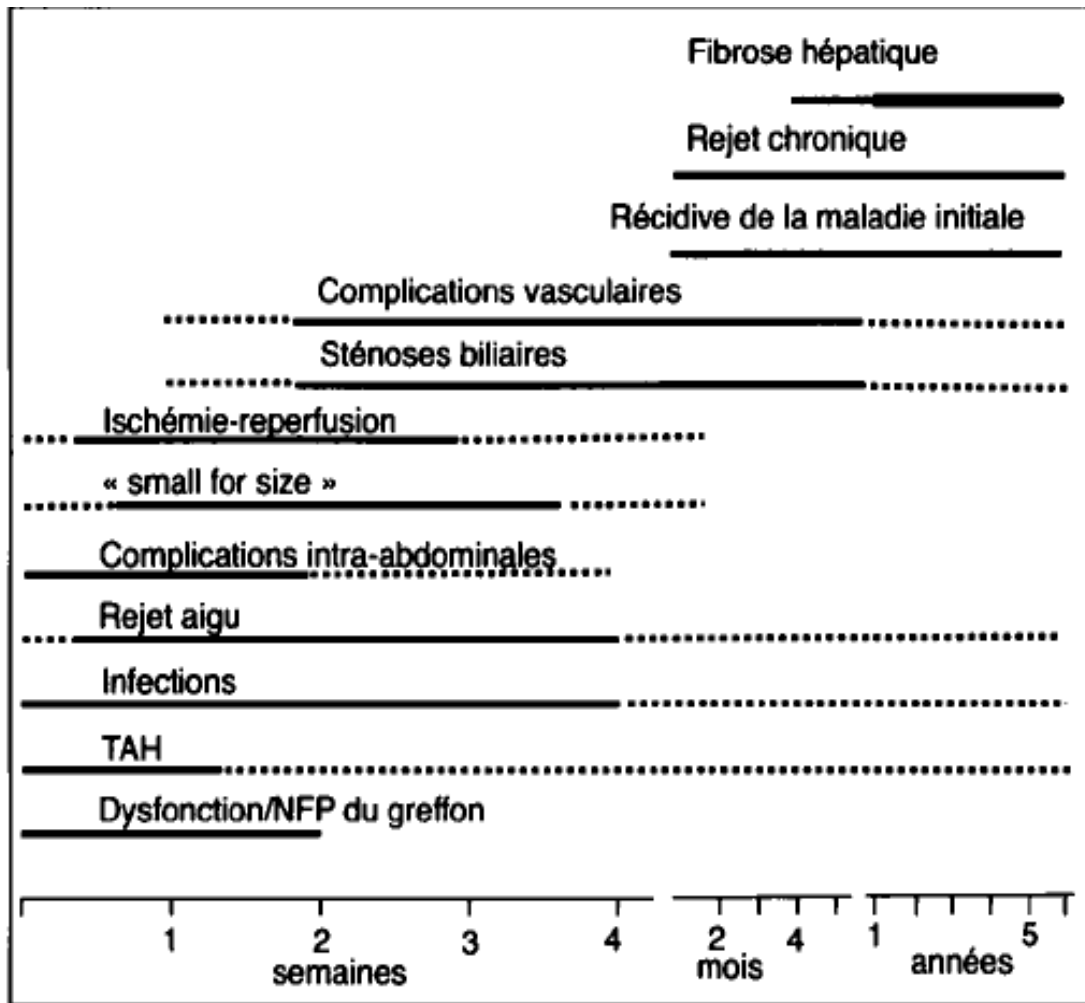


Figure 24 : Principales complications après transplantation hépatique [191].

Cependant il semble qu'une meilleure efficacité puisse être attribuée à l'association IFN-PEG-ribavirine : dans une étude réalisée sur 53 patients atteints d'hépatite C sur greffe hépatique, traités par IFN-PEG α ribavirine pendant 48 semaines (79% génotype 1), la RVS a été vu dans 19 patients (de 35%), les patients avec le génotype 2/3 avaient un taux de RVS mieux que ceux avec le génotype 1 (87% contre 23%) [192].

Dans notre étude 12 malades (12%) cirrhotiques ont été traités, 9 malades (75% ont gardé une RVS et 3 malades (25%) ont rechuté.

b- Les malades atteints d'hémopathie :

Chez les malades thalassémiques, la prévalence du VHC est importante, entre 25 et 75%, en rapport avec les transfusions multiples [193].

La prévalence du VHC chez les malades hémophiles est forte (49–90%), en rapport avec les multiples transfusions et l'administration de facteurs de coagulation [193].

La tolérance et l'efficacité du traitement d'IFN ne sont pas modifiées par la présence de l'hémopathie, en revanche, l'administration de ribavirine est généralement contre-indiquée chez de tels patients en raison de l'anémie hémolytique qu'elle provoque sur un terrain déjà fragilisé, elle peut cependant être envisagée sous stricte surveillance hématologique et compensation par augmentation de la fréquence des transfusions [3].

c- Les malades ayant une néphropathie :

L'infection à VHC est très fréquente chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale (3 à 80% selon les pays et les différents centres) [194].

Un souci complémentaire chez les dialysés porteurs chroniques de VHC est le risque de réactivation de l'infection et de l'hépatite chronique après la transplantation, favorisé par l'immunosuppression qui, sans aucun doute, majore l'évolution de l'hépatite et sa sévérité avec un développement accéléré de cirrhoses et de cancers du foie [3].

Chez les malades dialysés non candidats à la transplantation rénale, l'indication d'un traitement par l'IFN, dont les résultats semblent meilleurs que dans la population générale, sera restreinte aux maladies hépatiques actives et fibrosantes [193].

L'étude de Casanovas-Taltavull et al. a porté sur le devenir de 29 malades hémodialysés non cirrhotiques candidats à la greffe rénale traités par l'IFN α pendant 6 mois à la dose de 3 MU après chaque séance d'hémodialyse, puis par 1,5 MU après chaque séance d'hémodialyse pendant les 6 mois suivants : 64% des malades avaient un ARN du VHC négatif persistant après traitement, une greffe rénale a été réalisée chez 14 malades, 8 malades parmi les 9 répondeurs à long terme gardaient une virémie indétectable après un suivi moyen de 41 mois [195].

Dans une étude récente , 6 malades traités de 6 à 12 mois par bithérapie avec un monitoring très minutieux de la ribavirine pour atteindre des doses circulantes de 10 à 15mmol équivalant à une dose totale de 170 à 300mg/j ont été évalués, l'éradication de l'ARN-VHC a été obtenue chez 3 malades sur 6, mais de fortes doses d'érythropoïétine ont été indispensables [196].

Dans notre série, on avait 3 malades en insuffisance rénale chronique sous hémodialyse, un seul malade a été traité par IFN standard et il a présenté une rechute, après il a été retraité avec une bonne évolution.

d- Les malades ayant une maladie psychiatrique :

Chez les patients ayant une maladie psychiatrique, le traitement ne sera envisagé qu'en présence d'une hépatopathie sévère et sous réserve d'une stabilisation des troubles psychiatriques en raison du risque d'apparition ou d'aggravation d'une manifestation psychiatrique grave [171].

L'information du patient et de son entourage est indispensable, notamment sur les risques de dépression sévère, une évaluation préalable ainsi qu'un suivi rapproché en association avec un psychiatre sont nécessaires [171].

En cas d'antécédent dépressif, un traitement antidépresseur préventif peut être discuté [171].

e- Les sujets coinfectés VIH/VHC :

L'un des freins majeurs à l'instauration d'un traitement anti-VHC chez les patients coinfectés, réside dans la crainte des effets indésirables [116].

Chez un patient dont l'infection VIH est bien contrôlée, le traitement de référence par bithérapie est parfaitement envisageable, après avoir vérifié sa compatibilité avec le traitement anti-VIH et le statut immunologique, dès F2 voire F1, le traitement peut être instauré, avec une dose adaptée à la tolérance et à la réponse virologique [116].

Dans l'étude RIBAVIC comparant la bithérapie pégylée à la bithérapie standard chez les sujets coinfectés incluant 40% de fibrose extensive ou de cirrhose, 82% des patients ayant une négativation de leur PCR à la 4ème semaine sont devenus répondeurs virologiques prolongés alors que 94% de ceux gardant une virémie détectable n'ont pas été répondeurs virologiques prolongés. Par comparaison à la 12ème semaine de traitement, les chances d'une RVP étaient de 71% pour les patients ayant une réduction significative de leur charge virale et le risque d'absence de RVP de 99% pour ceux n'en ayant pas [197].

4- Surveillance :

4-1 Surveillance des patients non traités:

Ce suivi s'adresse aux patients pour lesquels l'indication du traitement n'a pas été retenue ainsi qu'à ceux qui l'ont refusé [107].

Deux situations différentes peuvent être distinguées : [107]

- Le patient n'a pas de lésions ou des lésions minimales à la PBH, le risque évolutif est faible, mais justifie une surveillance qui comporte un examen clinique et un dosage semestriel des transaminases, une nouvelle PBH n'est pas préconisée avant 5 ans sauf en cas d'augmentation des transaminases ou d'existence de cofacteurs favorisant la progression de la fibrose.
- Le patient a des transaminases normales à des examens répétés et n'a pas eu de PBH, si les transaminases restent normales, une surveillance clinique et un contrôle semestriel des transaminases suffisent, en cas d'augmentation des transaminases, une PBH doit être rediscutée si un traitement est envisagé.

Les malades ayant une hépatite chronique C avec une activité des aminotransférases normale de façon répétée représentent au moins 25% des porteurs chroniques du VHC [198].

Il importe d'une part de contrôler les co-morbidités pouvant favoriser la détérioration hépatique mais aussi de maintenir une surveillance stricte de façon à identifier le tiers de patients environ qui vont s'aggraver, justifiant l'intervention thérapeutique précoce [183].

Dans notre étude cette catégorie représente 4%.

4-2 Surveillance des patients traités :

Surveillance de l'efficacité et modulation des durées de traitement repose sur des critères biochimiques et virologiques.

Chez les malades ayant initialement des transaminases élevées, leur normalisation ou leur diminution est un critère d'efficacité en cours de traitement et après son arrêt [153].

Mais les critères essentiels sont virologiques, quel que soit le génotype, l'ARN-VHC est recherché quantitativement avant le début du traitement, qualitativement à la fin du traitement et six mois après son arrêt par une technique sensible [153].

Ainsi, pour les infections liées au génotype 1, une évaluation virologique est réalisée à la semaine 12, et si elle montre une disparition ou une réduction de plus de deux log₁₀ de l'ARN-VHC, le traitement est poursuivi [153].

De même, un ARN-VHC toujours détectable à la semaine 24 traduit une probabilité nulle d'obtenir une RVP (valeur prédictive négative, 100%) [180], en l'absence de réponse virologique précoce à la semaine 12, ou la persistance de l'ARN-VHC à la semaine 24, un arrêt du traitement peut être proposé si l'objectif est d'obtenir une réponse virologique [153].

Pour les génotypes 2, 3, 4, 5 et 6, l'évaluation est effectuée à la 24ème semaine et si la charge virale est négative, le traitement sera poursuivi 48 semaines pour les génotypes 4, 5 et 6 [153].

L'évolution de la charge virale en fonction de la réponse virologique est représentée dans la figure 25 [199] :

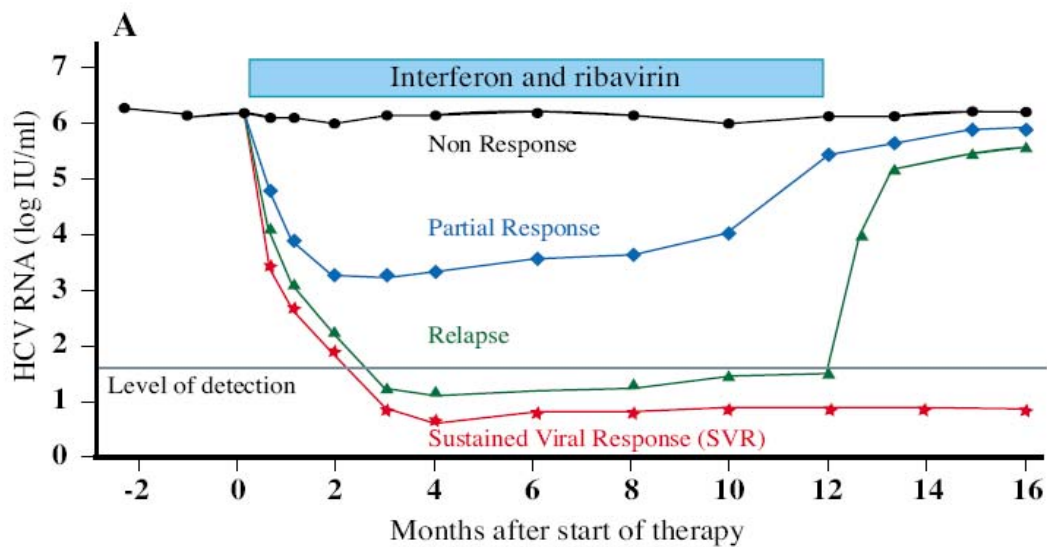


Figure 25 : Evolution de la charge virale en fonction de type de réponse [199].

La bithérapie antivirale engendre des effets secondaires multiples, variables dans leur survenue et leur sévérité, la quasi totalité des patients sous IFN-PEG souffre de troubles secondaires au traitement, et 9 à 17% présentent des effets sévères nécessitant un arrêt de la thérapie [3].

La surveillance biologique implique une numération formule sanguine bimensuelle durant le premier mois, puis mensuelle, ainsi qu'une mesure trimestrielle de la thyroid stimulating hormone, de la créatinine et de l'acide urique [3].

Dans l'ensemble des études, les effets secondaires observés avec l'IFN-PEG sont superposables à ceux qui sont observés chez les malades traités par l'IFN non PEG [170].

Tableau comparatif des principaux effets indésirables de l'IFN-PEG α -2b + ribavirine dans la série de Fried [181] et notre série.

Tableau XXIII: Comparaison des effets secondaires.

Effets secondaires	Fried et al. 2002 [181] N=451	Notre série N=54
Syndrome pseudogrippal	47	29,6
Asthénie	54	24,1
Lésion cutanée	21	20,4
Trouble de sommeil	37	14,8
Dépression	22	7,4
Anorexie	21	7,4
Alopecie	28	1,9

5- Résultats :

Avec le traitement actuel associant l'IFN-PEG et la ribavirine, environ 50% des malades ont une RVP, et 50% des malades ne répondent pas au traitement ou présentent une rechute après avoir répondu pendant le traitement [175].

Le pourcentage de malades non répondeurs varie selon le génotype : environ 60% en cas de génotype 1, 40% en cas de génotype 4, 30% en cas de génotype 3 et 20% en cas de génotype 2 [175].

Dans les études d'enregistrement de l'IFN-PEG α -2a, de IFN-PEG α -2b et de la ribavirine, le pourcentage de rechute était de 18% chez les malades ayant présenté une réponse virologique en fin de traitement [173,181].

Une étude a évalué l'hypothèse qu'un traitement de 24 semaines chez 235 patients infectés par le VHC de génotype 1, l'analyse des données révèle globalement une réponse inférieure à celle des thérapies classiques, cependant, le taux de RVS après 24 semaines de traitement était de 89% et comparable à celui des patients traités durant 48 semaines (85%) chez les patients avec une charge virale préthérapeutique basse (< 600 000 UI/ml) et une réponse virologique précoce (ARN-VHC négatif à la 4ème semaine) [200].

Une étude randomisée prospective qui a comparé 48 semaines versus 72 semaines de traitement par IFN-PEG α -2b plus ribavirine chez des malades ayant une diminution de 2 log₁₀ de la charge virale à la 12^{ème} semaine mais ayant « négativé » leur ARN uniquement entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine, la RVS était de 38% dans le bras « 72 semaines » contre 18% dans le bras « 48 semaines » [165].

La comparaison des résultats du traitement de notre étude avec l'étude de Fried [181] et Manns [173] :

Tableau XXIV : Taux de réponse virologique prolongée aux traitements

étude	Nombre (%)	Génotype 1 (%)	Génotype2(%)
Fried et al.2002 [181]	56	46	76
Manns et al. 2001[173]	61	48	88
Notre étude N=50	88	76,9	91,9

L'étude REPEAT a comparé plusieurs stratégies thérapeutiques chez des malades non répondeurs à un traitement par IFN-PEG α -2b > 1 μ g/kg/semaine + ribavirine > 800 mg/j pendant au moins 12 semaines, au total, 950 malades non répondeurs ont été randomisés dans les 4 bras thérapeutiques suivants : 1) IFN-PEG α -2a 360 μ g/semaine en une injection pendant 12 semaines puis IFN-PEG α -2a 180 μ g/semaine pendant 60 semaines (317 malades, hommes 64%, âge moyen 48,1 ans, génotype 1 91%, cirrhose 25%) ; 2) IFN-PEG α -2a 360 μ g/semaine en une injection pendant 12 semaines puis IFN-PEG α -2a 180 μ g/semaine pendant 36 semaines (156 malades, hommes 60%, âge moyen 48,8 ans, génotype 1 91%, cirrhose 29%) ; 3) IFN-PEG α -2a 180 μ g/semaine pendant 72 semaines (156 malades, hommes 69%, âge moyen 49,4 ans, génotype 1 91%, cirrhose 30%) ; 4) IFN-PEG α -2a 180 μ g/semaine pendant 48 semaines (313 malades, hommes 68%, âge moyen 48,5 ans, génotype 1 91%, cirrhose 28%) : le retraitement par induction n'apportait pas de bénéfice supplémentaire en termes de RVS, en regroupant les malades traités respectivement 72 semaines et 48 semaines, la RVS était significativement supérieure chez les malades traités 72 semaines par rapport à ceux traités 48 semaines (16% vs 8%, p=0,0006), en cas d'ARN VHC détectable (> 50 UI/ml) à la 12^{ème} semaine, la RVS était très

L'hépatite virale chronique C

faible quel que soit le schéma thérapeutique (2 à 6%), les arrêts de traitement étaient moins nombreux dans les bras 48 semaines (27% vs 42–43% dans les bras 72 semaines) [201].

Les résultats une étude multicentrique internationale testant l'efficacité du IFN-PEG α -2b 1,5 μ g/kg/semaine plus ribavirine (de 800 à 1400mg/j) chez plus de 2200 malades ayant une fibrose \geq F2 et ayant présenté soit une non-réponse, soit une rechute après un traitement associant l'IFN α (standard ou pegylée) et ribavirine sont représentés dans le tableau XXV [202] :

Tableau XXV : Pourcentages de la RVS après retraitement par PEG-INF α -2b plus ribavirine [202].

Non répondeurs à :		Rechuteurs à :					
	IFN-PEG-2b N=280	IFN-PEG-2a N=196	IFN α N=903	IFN-PEG2b N=180	IFN-PEG-2a N=164	IFN α N=300	
Tous les malades	7%	6%	18%	32%	34%	43%	
Genotype1	F2	8%	4%	18%	37%	42%	
	F3	4%	2%	16%	29%	10%	28%
	F4	5%	2%	8%	18%	20%	26%
Genotype2/3	F2	57%	50%	68%	75%	50%	76%
	F3	50%	33%	39%	63%	62%	67%
	F4	0%	33%	40%	36%	58%	59%

VIII. Aspects psychosociaux de l'hépatite chronique C :

Les études effectuées chez les personnes contaminées par le VHC ont constamment trouvé une altération de la qualité de vie en comparaison à celle d'un groupe de sujets sains [203].

L'atteinte de la qualité de vie chez les personnes contaminées par le VHC porte surtout sur les composantes physiques, mais aussi mentales et émotionnelles [203].

L'impact de la connaissance du diagnostic d'hépatite à VHC a pu être étudié sur une cohorte de malades contaminés entre 1971 et 1975, les sujets informés avaient une qualité de vie plus sévèrement altérée, la connaissance du diagnostic et des risques encourus (cirrhose, CHC) de même que les questions posées par les risques de contamination ont probablement joué un rôle important dans l'altération de la qualité de vie [204].

Dans une enquête prospective multicentrique, 599 malades ont été inclus par 189 hépato-gastroentérologues hospitaliers ou libéraux de Janvier 1997 à Janvier 1999 confirme que la RVP est associée à une amélioration de la qualité de vie des malades, les malades non-répondeurs ont toutefois une perception positive de l'évolution de leur état de santé, ces observations pourraient, à côté des progrès thérapeutiques, encourager certains malades réticents à se traiter et pourrait être un argument supplémentaire d'indication thérapeutique chez les malades présentant des lésions histologiques minimales [205] (Figure 26) :

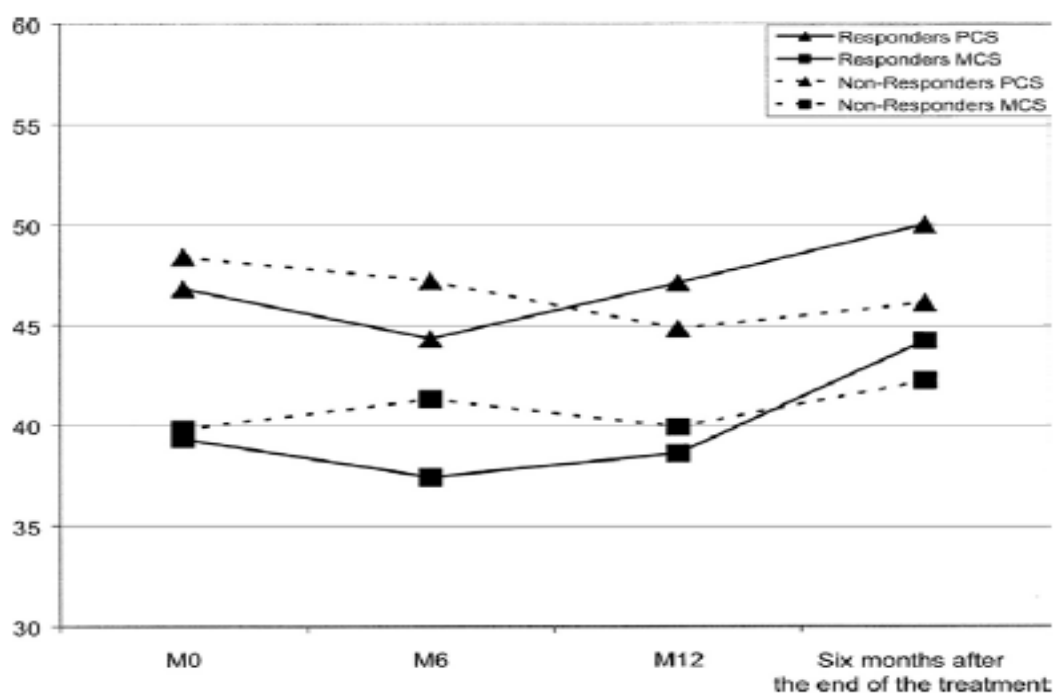


Figure 26 : Evolution des scores de composante physique globale (PCS) et composante psychique globale (MCS) chez les malades répondeurs et non-répondeurs [205].

Cependant, les effets indésirables observés sous traitement par IFN- ribavirine donnent un éclairage complémentaire sur l'altération de la qualité de vie due à la thérapeutique et en

L'hépatite virale chronique C

particulier : l'asthénie (physique, psychique et aussi sexuelle, peu étudiée), la fièvre, les frissons, les myalgies et arthralgies, l'alopécie, l'anxiété, l'irritabilité, un état dépressif, les troubles de la concentration, une labilité émotionnelle, anémie, neutropénie [203].

IFN-PEG $\alpha 2a$ associé à la ribavirine a aussi été comparé au traitement IFN standard-ribavirine : la qualité de vie était significativement moins altérée sous IFN-PEG $\alpha 2a$ -ribavirine, dès les premières semaines et sur les 24 semaines étudiées avec une différence restant significative pour la composante physique [203].

L'amélioration de la qualité de vie passe par :

- Des conseils d'hygiène de vie donnés régulièrement (hydratation suffisante, activité physique, conseils diététiques, etc.).

- Une surveillance des symptômes psychiatriques (notamment les idées suicidaires) et de la fatigue est recommandée par une écoute attentive de tous les intervenants.

- Les réseaux de soins et les associations de malades qui jouent un rôle important dans le soutien des patients traités.

- Des actions de formation sont encouragées pour la mise en place et le renforcement de tels réseaux impliquant des intervenants de différentes origines (médecin généralistes, hépato-gastro-entérologues, infirmier(e)s, psychologues, travailleurs sociaux, etc.).

- L'éducation à l'auto-injection est un facteur important pour l'autonomie des Patients, cependant, certains d'entre eux peuvent préférer avoir recours à un(e) infirmier(e) pour l'administration de leur traitement.

- L'intégration de la mesure de la qualité de vie dans tous les essais thérapeutiques sur l'infection par le VHC est recommandée [107]

A l'instar de pays étrangers et étant donné l'ampleur du problème des hépatites virales en général dans notre pays, la création d'association de malades atteints d'hépatites est essentielle et permettrait une meilleure prise en charge.

IX. Perspectives d'avenir :

Le premier challenge c'est de trouver des procédés moins invasifs que la biopsie hépatique, comme les marqueurs sanguins de fibrose, qui devraient être développés afin d'apprécier la sévérité de l'atteinte hépatique [171].

Le second challenge est d'améliorer l'efficacité des traitements, bien que l'association de la ribavirine à l'IFN-PEG soit sans aucun doute un progrès important, les résultats restent insatisfaisants avec environ 45% de patients non répondeurs [171].

1- Gène-shuffled interferon alpha :

Développé par Maxygen. cette molécule est issue d'un mélange au hasard de gènes d'IFN α naturels, et à puissance anti-virale et immunomodulatrice renforcée par rapport aux molécules existantes, elle a été pégylée par Roche Pharma [5].

Ils présentent in vitro une activité antivirale dix fois plus importante que l'IFN α ou consensus [206].

2- Inducteurs oraux de l'IFN α :

Ces molécules sont des agonistes des récepteurs Toll-like, elles sont censées induire une cascade de réactions dans les cellules infectées qui aboutit à la production d'INF α endogène, créant ainsi un état anti-viral dans la cellule [5].

Les agonistes des récepteurs Toll-like 7 ont démontré sur un petit nombre de malades une efficacité antivirale C [207].

Le CP10101 est un agoniste des récepteurs Toll-like 9 qui semble augmenter l'efficacité de la bithérapie IFN-PEG /Ribavirine [208].

3- Alternatives à la ribavirine :

Les tentatives pour développer des molécules ayant les propriétés de la ribavirine avec moins d'anémie ont été assez décevantes [5].

La lévovirine, forme lévogyre de la ribavirine, a été rapidement abandonnée du fait de son inefficacité [5].

Le mérimépodib (VX497 de Vertex) a montré un effet significatif seul et en association avec l'IFN et la ribavirine in vitro (réplicon), mais des résultats préliminaires modestes in vivo [175].

4 - Inhibiteurs de l'entrée et la morphogénèse :

Des inhibiteurs de la protéine P7 qui possèdent une activité de canal ionique et qui pourraient être impliqués dans la morphogénèse et l'entrée virale sont actuellement en évaluation pré-clinique, de même que des inhibiteurs de l'hélicase NS3.

Une nouvelle classe de molécules dérivées des sucres, les sucres-iminés, inhibent la sécrétion des virions et diminuent l'infectiosité des particules virales néoformées dans les modèles in vitro.

Une étude de phase IIa avec le celgosivir (Migenix) en association avec une bithérapie pégylée montre une réponse virologique précoce à 12 semaines supérieures à la bithérapie pégylée chez des patients de génotype 1 non répondeurs [209].

5- Traitements immunomodulateurs :

Plusieurs molécules immunomodulatrices comme la thymosine alfa1, le dihydrochlorure d'histamine en association avec une bithérapie ont montré des résultats chez les patients non répondeurs [210,211].

De même l'immunisation passive par des immunoglobulines spécifiques ou des anticorps monoclonaux ont montré des résultats encourageants à confirmer dans les études de phase II pour prévenir la récurrence virale chez les patients transplantés [212].

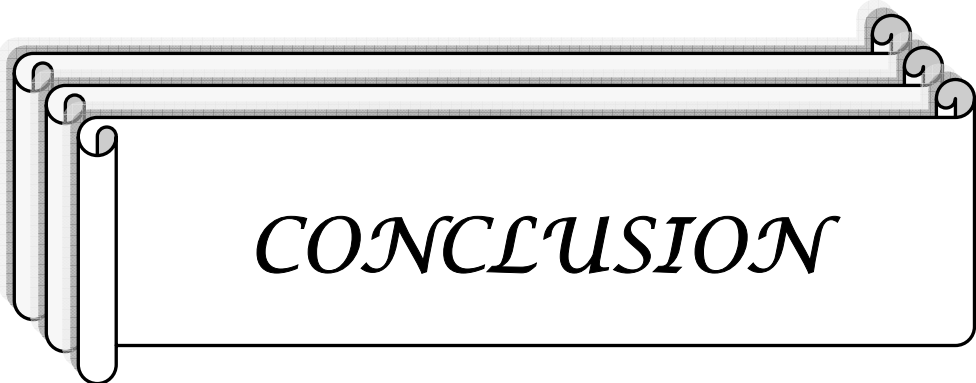
6- Vaccination :

Les études pré cliniques et cliniques montrent que les vaccins thérapeutiques basés sur plusieurs formes de protéines recombinantes du VHC avec différents adjuvants peuvent réguler la réponse immunitaire cellulaire et humorale chez les patients VHC [213].

Pour la première fois il a été montré qu'un vaccin contre le VHC était capable d'induire une réponse T protégeant le chimpanzé d'une hépatite aiguë induite par un virus hétérologue. Dans cette étude, la suppression de la virémie aiguë chez des chimpanzés vaccinés est le résultat du développement massif de lymphocytes T CD8+ aux niveaux périphériques et intra-hépatiques qui réagissent de façon croisée avec le vaccin et les épitopes du virus [214].

Deux perspectives de vaccins sont alors envisageables dans un délai raisonnable (<5 années):

- Un vaccin préventif capable de maximiser les réponses cellulaires et humorales en cherchant une protection par des anticorps neutralisants cross réactifs par un cocktail d'immunogènes dérivés des différentes souches du VHC
- Un vaccin thérapeutique qui permettrait de stimuler les réponses immunitaires des patients déjà infectés, s'ajoutant aux traitements actuels et futurs qui jamais ne seront pas optimaux du fait de l'émergence de mutants résistants.



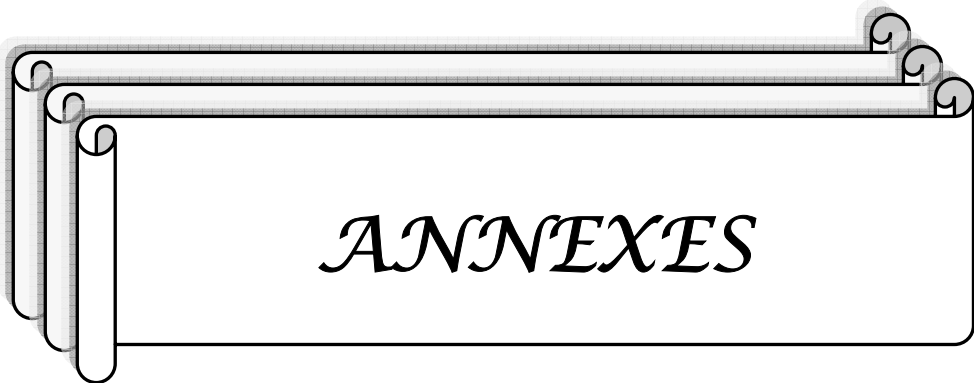
L'hépatite virale C est l'une des maladies infectieuses les plus fréquentes dans le monde, elle pose un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale vu le risque d'évolution grave vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Cette étude rétrospective descriptive de 100 dossiers de patients porteurs d'hépatite chronique C nous a permis de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives et a révélé les caractéristiques suivantes :

- L'âge de diagnostic de l'hépatite virale C à la cinquième décennie était le plus prédominant.
- Une légère prédominance féminine a été notée.
- Les soins dentaires informels occupaient la première place parmi les modes de transmission du VHC, suivis par la chirurgie.
- La découverte de l'hépatite chronique C était fortuite dans la majorité des cas.
- Les porteurs chroniques du VHC sont le plus souvent asymptomatiques.
- La majorité de nos patients étaient des porteurs d'hépatite virale modérée ou sévère
- Les génotypes 1 et 2 étaient majoritaires, ceci correspond aux données de la littérature.
- 41% de nos patients ont été diagnostiqués au stade de cirrhose, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce permettant aux patients de bénéficier d'une prise en charge adéquate.

Une meilleure connaissance des facteurs de progression de la fibrose devrait permettre l'amélioration de la prise en charge des malades.

La bithérapie IFN- PEG et ribavirine constitue le traitement de référence, toutefois le coût du traitement rend inaccessible cette thérapeutique à un large nombre de patients, d'où la nécessité des mesures préventives qui restent la meilleure arme disponibles pour lutter contre l'extension de l'hépatite C.



ANNEXE 1

CHU Mohamed VI

Fiche n° ...

Service de Gastroentérologie

N° d'entrée

EPIDEMIOLOGIE ET EVOLUTION DE VHC

I) Identité :

-Nom :

-Prénom :

-Sexe :

-Age :

-Profession :

-Résidence : Urbaine Rurale

-Statut marital : Célibataire Marié(e)

- Date d'entrée :

-Date de sortie :

II) Facteurs de risque :

-Transfusion sanguine : oui non si oui quelle date :

-Comportement sexuel à risque : oui non si oui quelle date :

-Soins dentaires informels : oui non

-Habitudes toxiques : Toxicomanie IV : oui non

-Chirurgie : oui non

-Tatouage : oui non

-Percement : oui non

-Acupuncture : oui non

-Rasage collectif : oui non

-Hémodialyse : oui non

-Suture : oui non

L'hépatite virale chronique C

-Fibroscopie : oui non

-Curetage à répétition : oui non

-Cas similaire d'HVC dans la famille : oui non

-Aucun facteur de risque : oui non

III) Antécédent :

-Ictère : oui non

-Diabète : oui non

-VHB : oui non

-VIH : oui non

-Alcoolisme : oui non

IV) Histoire de la maladie :

-Délai entre diagnostic et la consultation : * < 1 an : * ≥ 1 an - < 2 ans :

* ≥ 2 ans - < 5 ans : * ≥ 5 ans :

-Motif de consultation :

*Découverte fortuite : -don de sang : oui non -bilan : oui non

*Asthénie : oui non

*Douleur abdominale : oui non

*Ictère : oui non

*Hématémèses : oui non

*Ascite : oui non

*splénomégalie : oui non

*autres :

V) Délai présumé d'évolution avant le diagnostic :

VI) Examen clinique :

L'hépatite virale chronique C

-Poids :

Taille :

-AEG : oui non

-Ictère : oui non

-Ascite : oui non

-HPM : oui non

-Syndrome d'HTP : *SPM : oui non *CC : oui non

-Signe d'IHC : oui non

-Autres :

VII) Paraclinique :

1) Bilan biologique :

a-Anomalies fonctionnelles hépatiques :

- Enzymes hépatiques :-ALAT :N 2N 3N

-ASAT :N 2N 3N

- Bilirubine totale : normale anormale

-Bilirubine conjuguée : normale anormale

-Bilirubine non conjuguée : normale anormale

-GGT : normale anormale

-PAL : normale anormale

-α foetoprotéine : normale augmentée

-Sd d'IHC : TP : Albuminémie : Gammaglobuline :

b-Marqueurs virologiques de l'HVC :

-Ac anti-HVC : positifs négatifs

-ARN HVC : positifs négatifs

-Génotype : 1 2 autres

-Charge virale (UI/ml) : * <600000 : * >600000 :

c-Marqueurs virologiques de l'HVB :

-Ag HBs : positif : négatif :

L'hépatite virale chronique C

-Ac antiHBC : positifs : négatifs :

-Ag HBe : positif négatif :

-Ac antiHBe : positifs négatifs :

-Charge virale (copies/ml) : <10⁴ [10⁴-10⁵] : [10⁵-10⁷] : > 10⁷ :

-Sérologie VIH : positive négative

2) Echographie abdominale :

-Normale : oui non

-Etat du foie : *Hétérogène : oui non

*Dysmorphique : oui non

*Steatosique : oui non

*Calcification : oui non

*Nodulaire : oui non

*Hépatomégalie : oui non

*Atrophie : oui non :

-Splénomégalie : oui Non

-Ascite : oui non :

-Tronc porte dilaté : oui non

-Circulation collatérale : oui non :

3) Fibroscopie digestive haute :

-Faite : oui non

-Varices oesophagiennes : oui non si oui : Stade : I : II : III :

-Varices cardiotuberositaires : oui non si oui : Stade : I : II : III :

-Gastropathie hypertensive : oui non :

4) Ponction biopsie hépatique :

-Faite : oui non

-Activité : A0 : A1 : A2 : A3 :

-Fibrose : F0 : F1 : F2 : F3 : F4 :

5) Fibrotest :

L'hépatite virale chronique C

-Fait : oui non

-Si oui : le stade : F0 : F0-F1 : F1 : F2 : F2-F3 : F3-F4 : F4 :

VIII) Complications :

-Cirrhose : oui non Si oui : *Decompensée : oui non

* Stade : A : B : C : Non précisé :

-Carcinome hépatocellulaire : oui non

-Hypertension portale : oui non

IX) Prise en charge :

-Indication au traitement : oui non

-Contre indication au traitement : oui non

-Le traitement par : *PEG-interferon α -2a+ Ribavirine :

*PEG-interferon α -2b+Ribavirine :

*Interferon standard :

-Durée du traitement : *6mois : *1 an :

-Effets secondaires :

*Syndrome pseudogrippal :

*Asthénie :

*Toux :

*Amaigrissement :

*Anorexie :

*Trouble de sommeil :

*Dépression :

*Dysthyroïdie :

*Lésions cutanées :

*Alopécie :

*Thrombopénie :

*Anémie :

*Leucopénie :

*Hyperuricémie :

*Autres :

-Arrêt définitif du traitement : oui non :

-Arrêt transitoire du traitement : oui : non :

X) Résultats à la fin du traitement :

- Réponse complète :

-Non réponse :

L'hépatite virale chronique C

XI) Evolution avec délai :

-Stable : oui non

-Rechute : oui non si oui : nombre : 1 2 3

-Cirrhose : oui non si oui : délai de survenu :années

-Décompensation œdématoascitique : oui non si oui : nombre : 1 2 3

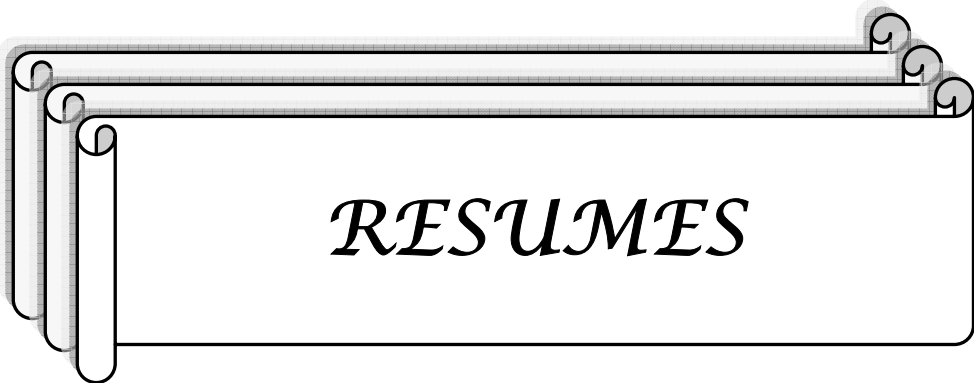
-Carcinome hépatocellulaire : oui non si oui : délai de survenu :années

ANNEXE 2 (Scores de Knodell et Métavir)

Knodell	METAVIR
Score de fibrose	
0 absence de fibrose	F0 absence de fibrose
1 fibrose portale exclusive	F1 fibrose limitée à l'espace porte
3 fibrose en pont	F2 fibrose atteignant la lame avec quelques septas.
4 cirrhose	F3 fibrose envahissant le lobule avec plusieurs septas et ponts
	F4 cirrhose
Score d'activité	
Nécrose périportale	
0 absence	A0 absence d'activité
1 minime	A1 activité minime
3 modérée	A2 activité modérée
4 sévère	A3 activité sévère
5 modérée+ nécrose en pont	
6 sévère + nécrose en pont	
10 nécrose multilobulaire	
Nécrose lobulaire	
0 absence	
1 minime	
3 modérée	
4 sévère	
Inflammation portale	
0 absence 1 minime	
3 modérée 4 sévère	

ANNEXE 3 : Score de CHILD-PUGH

	1 point	2points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Importante
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	<28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40à 50	< 40



RESUME

L'hépatite virale C constitue un problème de santé publique, Selon l'OMS, 170 millions de personnes sont infectés par le VHC, ces personnes sont exposées au risque de passage de l'infection à VHC à la chronicité avec les risques survenue de complications tel que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Notre travail consiste en une analyse rétrospective de 100 cas porteurs chroniques du VHC, colligés au service de gastroentérologie et d'hépatologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, entre Juin 2004 et Décembre 2007. Le but de notre étude est de tracer les profils épidémiologique et évolutif du portage chronique du VHC dans notre contexte.

Nos résultats concernent 100 patients, 56 femmes et 44 hommes avec un âge moyen de 57,19 ans, la découverte de l'hépatite chronique C est faite le plus souvent de façon fortuite, lors d'un don de sang (22%) ou lors d'un bilan (17%).

Dans notre étude les soins dentaires informels (38%) et la chirurgie (32%) étaient les facteurs de risque de transmission les plus incriminés.

L'examen clinique était normal chez la majorité (64%) de nos malades, 18% avaient une ascite et 10% une splénomégalie.

Les génotypes 2 et 1 étaient présents respectivement dans 58,9% et 35,6% des cas.

La majorité des patients sont des porteurs d'hépatite virale modérée ou sévère non compliquée (50% des cas), 9% ont une hépatite virale minime, 41% des cas ont été diagnostiqués au stade de cirrhose et 4% de nos patients présentaient déjà une complication grave : le CHC au moment du diagnostic.

Le traitement antiviral n'a pas été possible que dans 54 cas en raison du coût élevé ou du stade avancé de la maladie contre indiquant le traitement.

La réponse était favorable dans 94,33% des cas, avec une réponse virologique prolongée dans 88% dans cas.

Dans la littérature, la tranche d'âge la plus touchée est au alentour des 45 ans, avec une nette prédominance masculine.

L'hépatite virale chronique C

Les principaux modes de contamination par le VHC sont la toxicomanie et les gestes parentéraux à visée diagnostique ou thérapeutique.

La maladie est dans la majorité des cas complètement asymptomatique et découverte devant une élévation des transaminases, lors d'un don du sang, ou à l'occasion d'une fatigue ou lors d'un dépistage, des manifestations extra-hépatiques peuvent être parfois révélatrices.

Le profil évolutif des patients infectés par le VHC a considérablement été modifié, grâce au développement thérapeutique, permettant une diminution significative de la morbidité et de la mortalité liées à ce virus.

La décision du traitement prend en compte de nombreux paramètres, environ 50% des malades ont une RVP, et 50% des malades ne répondent pas au traitement ou présentent une rechute.

Les recommandations futures devront prendre en compte le délai nécessaire pour obtenir une virémie indétectable et la durée de négativation virale afin de pouvoir offrir à chaque malade les meilleures chances d'obtenir une éradication virale.

SUMMURY

Hepatitis C virus infection is a global public health problem, According to the WHO, 170 million persons are infected with HCV, these persons are exposed to the risk of developing chronic HCV infection with risks of complications occurred such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma .

Our work is a retrospective analysis of 100 cases of chronic hepatitis C gathered at the department of gastroenterology and hepatology of Mohammed VI University Hospital Complex of Marrakech from June 2003 to December 2007. Our study aims at drawing the epidemiological profile and the outcome of chronic hepatitis C in our context.

Our results are about 100 patients, 56 are women whereas 44 of them are men with a mean age of 57,19 years. The virus was discovered, fortuitously, 22% were diagnosed at blood donation, 17% at the time of a check-up.

The most common risk factors in our study are informal dental treatment (38%), and surgical intervention (32%).

Clinical examination were normal in the majority of our cases (64%), 18% had ascite and 10% had splenomegaly.

Genotypes 2 and 1 were respectively present at 58,9% and 35,6% of cases.

The majority of patients were carriers of moderate or severe viral hepatitis (50%), 9% had mild chronic hepatitis, 41% were diagnosed at cirrhosis stage, and 4% patients had already hepatocellular carcinoma at the time of diagnosis.

The antiviral treatment was not possible that in 54 cases owing to the high cost or the advanced stadium of the illness against pointing out the treatment.

A favorable response was in 94,33% of cases with a sustained virological response in 88% of cases.

In literature, the most affected age group is in around of the 45 years, with a net masculine predominance.

L'hépatite virale chronique C

The principal modes of contamination by HCV are intravenous drug use and diagnosis or therapeutic parenteral gestures.

The majority of cases are asymptomatic and discovered in front of an elevation of transaminases, after a blood donation, or in opportunity of fatigue or after a screening, extra-hépatitic manifestations can sometimes reveal the disease.

The Evolutive profile of the patients infected by VHC was considerably changed, thanks to the therapeutic development, allowing a significant reduction of morbidity and mortality linked to this virus.

The decision of the treatment takes into account many parameters, about 50% of the patients have sustained viral response, and 50% don't respond to treatment or relapse.

Future recommendations will have to take into account the necessary delay to acquire an undetectable virémia and length of viral négativation to be able to give to every patient the best chances to acquire a viral eradication.

ملخص

يطرح الالتهاب الكبدي الفيروسي (س) مشكلا عويصا بالنسبة للصحة العمومية ، فحسب المنظمة العالمية للصحة، تم احصاء 170 مليون شخص مصاب بالفيروس الكبدي (س) ومعرضون لتطور المرض الى التهاب الكبد المزمن مع احتمال ظهور مضاعفات كالتشمع الكبدي و سرطان الكبد.

يتعلق عملنا بتحليل استرجاعي ل 100 حالة اصابة مزمنة بالتهاب الكبد الفيروسي(س) بمصلحة الجهاز الهضمي و الكبد بالمركز الاستشفائي محمد السادس بمراكش في الفترة المتراوحة ما بين يونيو 2003 و شتنبر 2007، من خلال هذه الدراسة قمنا بتحديد الصور الوبائية و السريرية و التطورية للحمل المزمن لفيروس الالتهاب الكبدي (س) .

تهم نتائجنا 100 مريضا تمثل النساء 56 منهم، بينما يمثل الرجال 44 و ذلك بمعدل عمر يبلغ 57,19 سنة.

اكتشاف المرض يحدث عامة عن طريق الصدفة، اثناء التبرع بالدم (22%) من الحالات، او اثناء القيام بفحوصات عامة (17%) من الحالات.

اهم طرق انتقال العدوى التي عثر عليها كانت علاج الاسنان الغير الرسمي (38%) و الخضوع للجراحة (32%).

اغلب الحالات (64%) لا تظهر عليها علامات مرضية اثناء الكشف السريري، بينما وجدت علامات الحبن عند (18%) من المرضى و تضخم الطحال عند 10% .

الصفين 2 و 1 وجدا تباعا لدى 9, 58 % و 35,6 % من الحالات.

اغلب مرضانا كانوا حاملين لالتهاب متوسط أو شديد غير معقد (50%)، 9 حالات (9%) كان لديهم التهاب خفيف، بينما تم تشخيص 41% من الحالات في مرحلة التشمع الكبدي، وجدت مضاعفة خطيرة عند تشخيص المرض لدى 4% من المرضى تمثلت في سرطان الكبد.

العلاج بمضادات الفيروسات لم يكن ممكناً إلا لدى 54 حالة وذلك نظراً للتكلفة الباهظة للعلاج أو للمراحل المتقدمة للمرض التي يمنع معها العلاج.

الاستجابة للعلاج كانت جيدة لدى 94,33% من الحالات مع استجابة فيروسية طويلة لدى 88% من الحالات.

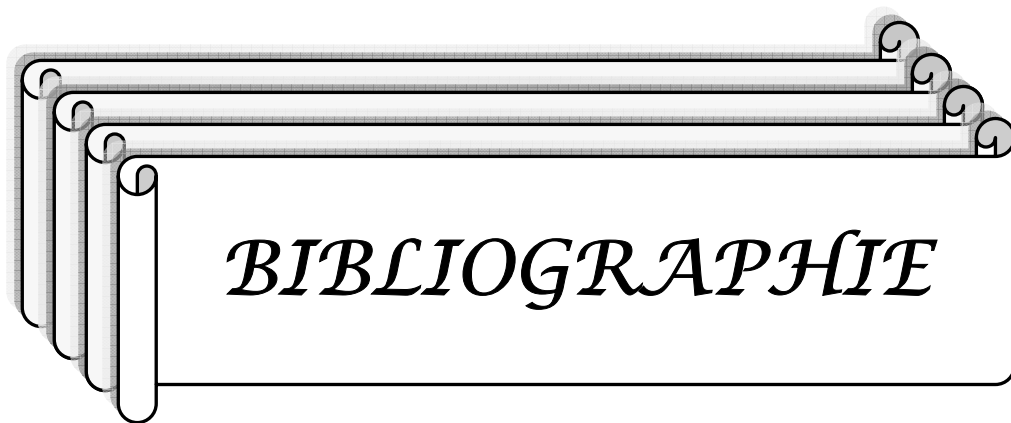
حسب الإصدارات، يُصاب المرء بالعدوى في حوالي 45 سنة، معظمهم من الذكور. أهم طرق انتقال العدوى تتمثل في تعاطي المخدرات حقناً وأعمال التشخيص أو العلاج عن طريق الوريد.

في أغلب الأحيان لا تظهر علامات المرض، ويحدث اكتشافه أثناء ارتفاع مستويات أنزيمات الترانس أميناز، أثناء التبرع بالدم أو في حالة العياء، أو أثناء القيام بفحص للاكتشاف المبكر، كما قد تقود أعراض خارج الكبد إلى اكتشاف المرض.

لقد تحسنت الصورة التطورية للمرضى، وذلك راجع إلى تطور العلاج، الشيء الذي ساهم في انخفاض معدل المراضة و الوفاة المرتبطة بهذا الفيروس .

اتخاذ قرار العلاج مرتبط بجوانب عديدة، سجلت استجابة طويلة لدى حوالي 50% من المرضى بينما سجلت عدم استجابة أو نكسة علاجية لدى 50% من المرضى.

على التوصيات المستقبلية أخذ الاجل اللازم للحصول على انعدام الحمية و مدته بعين الاعتبار، وذلك من اجل منح كل مريض افضل الحظوظ للقضاء على الفيروس.



BIBLIOGRAPHIE

1. **BENOUDA A, BOUJDIYA Z, AHID S, ABOUQAL R, ADNAOUI M.**
Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie.
Pathologie Biologie 2008;doi:10.1016/j.patbio.2008.07.006
 2. **BENJELLOUN S, BAHBOUHI B, SEKKAT S, BENNANI A, HAD N, BENSLIMANE A.**
Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups.
Res. Virol. 1996;147:247-55
 3. **FOURNIER C, SOUVIGNET C, MERLE P, MIALHES P, LACK P, TREPO C.**
Traitement de l'hépatite C.
EMC hépatologie 2008 [7-015-B-50]
 4. **HALFON P, BOURLIERE M, PENARANDA G, CACOUB P.**
Les marqueurs sanguins non invasifs de fibrose hépatique au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.
La Revue de médecine interne 2006;27:751-61
 5. **PAWLITSKY JM.**
Nouvelles stratégies thérapeutiques dans l'hépatite chronique C.
Gastroenterol Clin Biol 2006;30:1009-11
 6. **VOISSET C, DUBUISSON J.**
Functional hepatitis C virus envelope glycoproteins.
Biology of the Cell 2004;96:413-20
 7. **HELLE F, COCQUEREL L.**
L'entrée du virus de l'hépatite C dans ses cellules cibles.
Virologie 2008;12(2):105-16
 8. **PAVIO N, TAYLOR DR, LAI MM.**
Detection of a novel unglycosylated form of hepatitis C virus E2 envelope protein that is located in the cytosol and interacts with PKR.
Journal of virology 2002;76(3):1265-72
-

9. **PAWLOTSKY JM.**
Le virus de l'hépatite C.
Médecine/Sciences 2002;18:303-14

 10. **MAJEAU N, GAGNE V, BOLDUC M, LECLERC D.**
Signal peptide peptidase promotes the formation of hepatitis C virus non-enveloped particles and is captured on the viral membrane during assembly.
Journal of General Virology 2005;86:3055-64

 11. **KIM KH, HONG SP, KIM K, PARK MJ, KIM KJ, CHEONG J.**
HCV core protein induces hepatic lipid accumulation by activating SREBP1 and PPARc.
Biochemical and Biophysical Research Communications 2007;355:883-8

 12. **FISCHER R, BAUMERT T, BLUM HE**
Hepatitis C virus infection and apoptosis
World J Gastroenterol 2007;13(36):4865-72

 13. **SATO Y, KATO J, TAKIMOTO R, TAKADA K, KAWANO Y, MIYANISHI K et al.**
Hepatitis C virus core protein promotes proliferation of human hepatoma cells through enhancement of transforming growth factor a expression via activation of nuclear factor-kB
Hepatitis 2006;55:1801-8.

 14. **KANDA T, STEELE R, RAY R, RAYL RB**
Small interfering RNA targeted to hepatitis C virus 5 nontranslated region exerts potent antiviral effect
Journal of virology 2007;81(2):669-76

 15. **KIM YK, KIM CS, LEE SH, JANG SK**
Domains I and II in the 5' Nontranslated Region of the HCV genome are required for RNA replication
Biochemical and Biophysical Research Communications 2002;290:105-12

 16. **PENIN F, DUBUISSON J, REY FA, MORADPOUR D,PAWLOTSKY JM**
Structural biology of hepatitis C virus
Hepatology 2004;39:5-19
-

17. **STEINMANN E, PENIN F, KALLIS S, PATEL AH, BARTENSCHLAGER R, PIETSCHMANN T**
Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions
Plos pathogens 2007;3(7):962–71

 18. **DUBUISSON J, PENIN F, MORADPOUR D**
Interaction of hepatitis C virus proteins with host cell membranes and lipids
Trends in Cell Biology 2002;12(11):517–23

 19. **JONES CT, MURRAY CL, EASTMAN DK, TASSELLO J, RICE CM**
Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus
Journal of virology 2007;81(16):8374–83

 20. **DENG L, NAGANO-FUJII M, TANAKA M, NOMURA-TAKIGAWA Y, IKEDA M, KATO N et al**
NS3 protein of hepatitis C virus associates with the tumour suppressor p53 and inhibits its function in an NS3 sequence-dependent manner
Journal of General Virology 2006;87:1703–13

 21. **YU X, QIAO M, ATANASOV I, HU Z, KATO T, LIANG TJ, ZHOU ZH**
Cryo-electron microscopy and three-dimensional reconstructions of hepatitis C virus particles
Virology 2007;367:126–34

 22. **THIERS V, TUVERI R, BRECHOT C**
Epidémiologie moléculaire du virus de l'hépatite C
Revue Française des Laboratoires 2000;320:41–8

 23. **ZEIN NN**
Clinical significance of hepatitis C virus genotypes
Clini. Microbiol. Rev 2000;13(2):223–35

 24. **DJEBBI A, SADRAOUI A, TRIKI H**
Comparaison de différentes méthodes de génotypage du virus de l'hépatite C
Annales de Biologie Clinique 2003;61;6:689–95
-

25. **ASSELAH T, RUBBIA-BRANDT L, MARCELLIN P, NEGRO F**
Steatosis in chronic hepatitis C: Why does it really matter?
Gut 2006;55:123-30

 26. **CACOUB P, OHAYON V, SEKKAT S, DUMONT B, SBAI A, LUNEL F et al.**
Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C au Maroc
Gastroenterol Clin Biol 2000;24:169-73

 27. **ROUDOT-THORAVAL F**
Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B138-B143

 28. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS)**
WHO Weekly epidemiological record
2002;77:41-8

 29. **MARCELLIN P**
L'hépatite C en 2007 « Des progrès. Peut-on mieux faire... »
Gastroenterol Clin Biol 2007;31:453-456

 30. **SEKKAT S, KAMAL N, BENALI B, FELLAH H, AMAZIAN K, BOURQUI A et al.**
Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc
Néphrologie & Thérapeutique 2008;4:105-10

 31. **KAMAR N, IZOPETC J, ROSTAING L**
Prévalence et incidence du virus de l'hépatite C en hémodialyse : dépistage et prévention
Néphrologie & Thérapeutique 2008;4:89-91

 32. **ARMSTRONG GL, WASLEY A, SIMARD EP, MCQUILLAN GM, KUHNERT WL, ALTER MJ**
The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002
Ann Intern Med. 2006;144:705-14.
-

33. **BELL BP, Manos MM, ZAMAN A, TERRAULT N, THOMAS A, NAVARRO VJ et al.**
The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: Results from population-based surveillance
Am J Gastroenterol 2008;103:2727-36

 34. **BLANCHET E, DEFOSSEZ G, VERNEAU A, INGRAND I, SILVAIN C, BEAUCHANT M**
Epidémiologie et prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C dans la Région Poitou-Charentes :Etude transversale comparative 1997-2000
Gastroenterol Clin Biol 2003;27:1026-30

 35. **MEFFRE ET C, LARSEN C, PERIN A, BOURAOUI L, DELAROCQUE-ASTAGNEAU L**
Surveillance de l'activité de dépistage et contrôle de dépistage de l'hépatite C au sein du réseau de laboratoires Rena-VHC, France, 2000-2001
BEH 2003, n°16-17 :86-89

 36. **SABRO A, ALAOUI R**
L'hépatite C : à propos de 73 cas :1994-1998.
Thèse de l'université Hassan II 2000;N°:264.

 37. **DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, PILLONEL J, DE VALK H, PERRA A, LAPERCHE S, DESENCLOS JC.**
Les modes de transmission du virus de l'hépatite C : approches méthodologiques
Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54:1S5-1S14

 38. **NGO Y, MAUGAT S, DUONG QT, NGUYEND TNH, ASTAGNEAU P**
Risque d'hépatite C lié à des pratiques traditionnelles : une étude cas témoins à Ho-Chi-Minh-Ville, Vietnam
Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 2007;55:107-12

 39. **PILLONEL J, LAPERCHE S**
Risque résiduel de transmission du VIH, du VHC et du VHB par transfusion sanguine entre 1992 et 2002 en France et impact du dépistage génomique viral
Transfusion Clinique et Biologique 2004;11:81-6

 40. **BOULAAJAJ K, ELOMARI Y, ELMALIKI B, MADKOURI B, ZAID D, BENCHEMSI N**
Infections virales : VHC, VHB et VIH chez les hémodialyses, CHU Ibn-Rochd, Casablanca
Néphrologie & Thérapeutique 2005;1:274-84
-

41. **DHINGRA N, HAFNER V**
La sécurité transfusionnelle à l'échelle internationale : le rôle de l'OMS
Transfusion Clinique et Biologique 2006;13:200-02
 42. **YAZDANPANA H Y, DE CARLI G, MIGUERES B, LOT F, CAMPINS M, COLOMBO C et al.**
Facteurs de risque de transmission accidentelle du VHC au personnel soignant au décours d'un accident exposant au sang : une étude cas-témoins européenne
Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54:1S23-1S31
 43. **ABITEBOUL D**
Risques infectieux professionnels pour le personnel de santé
EMC Toxicologie – Pathologie professionnelle 2006;16-546-A-10
 44. **EMMANUELLI J, JAUFFRET-ROUSTIDE M, BARIN F**
Epidémiologie du VHC chez les usagers de drogues, France, 1993-2002
BEH 2003, n°16-17:97-99
 45. **RAZALI K, THEIN HH, BELL J, COOPER-STANBURY M, DOLAN K, DORE G et al.**
Modelling the hepatitis C virus epidemic in Australia
Drug and Alcohol Dependence 2007;91:228-35
 46. **JAUFFRET-ROUSTIDE M, EMMANUELLI J, DESENCLOS JC**
L'impact limité de la réduction des risques sur la transmission du VHC chez les usagers de drogues : L'exemple de l'étude ANRS-Coquelicot
Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54:1S53-1S59
 47. **BRUANDET A, LUCIDARME D, DECOSTER A, ILEF D, HARBONNIER J, JACOB C et al.**
Incidence et facteurs de risque de la séroconversion au virus de l'hépatite C dans une cohorte d'usagers de drogue intraveineux du nord-est de la France
Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54:1S15-1S22
 48. **MELE A, SPADA E, SAGLIOCCA L, RAGNI P, TOSTIL ME, GALLO G et al.**
Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy
Journal of Hepatology 2001;35:284-9
-

49. **RADI S**
Débats de presse, scandale et mise en place d'une politique de prévention. À propos de l'hépatite C en Égypte
Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54:1S45-1S52
50. **GHOSN J, LERUEZ-VILLE M, CHAIX ML**
Transmission sexuelle du virus de l'hépatite C
Presse Med 2005;34:1034-8
51. **ALTER MJ, KRUSZON-MORAN D, NAINAN OV, MCQUILLAN GM, GAO F, MOYER LA et al.**
The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994
The New England Journal of Medicine 1999;341(8):556-62
52. **ALARY M, JOLY JR, VINCELETTE J, LAVOIE R, TURMEL B, REMIS RS**
Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C virus in a prospective cohort study of men who have sex with men
American Journal of Public Health 2005;95(3):502-5
53. **DELLUC C, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, LEROUX G, IMBERT G, HUONGA DL et al.**
Pathologies hépatiques et grossesse
La Revue de médecine interne 2008 ;doi:10.1016/j.revmed.2008.09.012
54. **BARJOAN EM, BONGAIN A, LAFFONT C, PRADIER C, DELLAMONICA P**
Infection à VHC et grossesse
Médecine et maladies infectieuses 2005;35:S20-S21
55. **HUET C, DABIS F**
Transmission intra-familiale du virus de l'hépatite C dans le contexte de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine : actualités et implications pour le dépistage
Med Mal Infect 2000;30:769-72
56. **PLANCOULAIN S, MOHAMED MK, ARAFA N, BAKR I, REKACEWICZ C, TREGOUET DA et al.**
Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection
Hepatology Gut 2008;57:1268-74.
-

57. **BROUTIN S, BOUTON V, SINÈGRE M, MARCELLIN P**
Histoire naturelle et diagnostic de l'hépatite C
J Pharm Clin 2006;25(1):49-56
58. **HAND WL, VASQUEZ Y**
Risk factors for hepatitis C on the Texas-Mexico border
Am J Gastroenterol 2005;100:2180-5
59. **MEDHAT A, SHEHATA MA, MAGDER LS, MIKHAIL N, ABDEL-BAKI L, NAFEH M et al.**
Hepatitis C in a community in upper Egypt : risk factors for infection
Am. J. Trop. Med. Hyg. 2002;66(5):633-8
60. **RAMAROKOTO CE, RAKOTMANANA F, RATSITORAHINA M, RAHARIMANGA V, RAZAFINDRA-TSIMANDRESY R, RANDEMANANA R et al.**
Seroprevalence of hepatitis C and associated risk factors in urban areas of antananarivo, Madagascar
BMC Infectious Diseases 2008;8:25
61. **HOURCADE S, BURBAUD F, LOUSTAUD-RATTI V**
Prise en charge des patients traités par antiviraux pour hépatite C en région Limousin
Rev Med Ass Maladie 2005;36(3):217-26
62. **FAFI-KREMER S, ZEISEL MB, SCHVOERER E, SOULIER E, HABERSETZER F, WOLF P et al.**
Anticorps neutralisants dirigés contre le virus de l'hépatite C
Gastroentérol Clin Biol 2008;32:491-8
63. **ZARSKI JP, SOUVIGNET C**
Physiopathologie de l'infection virale C
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B154-B162
64. **PAWOTSKY JM**
Virus de l' hépatite C : interactions virus-hôte et diagnostic biologique
Méd Mal Infect 2000;30(1):14-20
-

65. **PAWLOTSKY JM**
Virus de l'hépatite C et réponse immunitaire
Gastroenterol Clin Biol 2001;25:B123-B133
66. **CHEN SL, MORGAN TR**
The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection
Int. J. Med. Sci. 2006;3(2):47-52
67. **MODI AA, LIANG TJ**
Hepatitis C: a clinical review
Oral Diseases 2008;14:10-4.
68. **NGUYEN-KHAC E**
L'hépatite C aiguë en 2005
Gastroenterol Clin Biol 2005;29:1149-56
69. **HOOFNAGLE JH**
Hepatitis C: The clinical spectrum of disease
Hepatology 1997;26(3):15s-20s
70. **MIALHES P, TREPO C**
L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C
Méd Mal Infect 2000;30(1):8-13
71. **TRINCHET JC**
Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B144-B153
72. **MOUSSALLI J, RATZIU V**
Prise en charge des hépatites virales en ville.
EMC Traité de Médecine Akos 2008;4-1271
73. **CALES P**
Mesure de la fibrose hépatique
EMC Hépatologie 2004;1:99-106
-

74. **BEDOSSA P**
Mécanismes et cofacteurs de la fibrose au cours de l'infection virale C chronique
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B163–B167
75. **MASSARD J, RATZIU V, THABUT D, MOUSSALLI J, LEBRAY P, BENHAMOU Y, POYNARD T**
Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C
Journal of Hepatology 2006;44:S19–S24
76. **MONTO A, PATEL K, BOSTROM A, PIANKO S, POCKROS P, MCHUTCHISON JG, et al.**
Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C–related fibrosis
Hepatology 2004;39;3:826–34
77. **MARTINEZ–SIERRA C, ARIZCORRETA A, DIAZ F, ROLDAN R, MARTIN–HERRERA L et al.**
Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus
Clinical Infectious Diseases 2003;36:491–8
78. **DE LÉDINGHEN V**
Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B9–B22
79. **CASTERA L, HEZODE C, ROUDOT–THORAVAL F, BASTIE A, ZAFRANI ES, PAWLOTSKY JM et al**
Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies
Liver disease, Gut 2003;52:288–292
80. **FARTOUX L, CHAZOILLERES O, WENDUM D, POUPON R, SERFATY L**
Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C
Hepatology 2005;41(1):82–7
81. **POYNARD T, RATZIU V, CHARLOTTE F, GOODMAN Z, MCHUTCHISON J, ALBRECHT J**
Rates and risk factors of liver fbrosis progression in patients with chronic hepatitis C
Journal of Hepatology 2001;34:730–9
-

82. **ZARSKI JP, DOFFOEL M, FILOCHE B, MARCELLIN P, SAMUEL D, BEDOSSA B**
Hépatite C, cirrhose et carcinome hépatocellulaire
Gastroentérol clin et biol 2008;32:S117-S120
83. **MARCELLIN P, PEQUIGNOT E, DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, GANNE N, HILLON P, BOVET M**
Evidence for high rates of HCV and HBV related mortality in FRANCE: A large-scale national survey
Journal of Hepatology 2006;44;2:S174
84. **POL S, VALLET-PICHARD A, FONTAINE H**
Rôle des virus dans l'hépatocarcinogénèse
EMC hépatologie 2002;7-005-A-50
85. **BUFFET C**
Hépatite chronique virale C
Revue Française des Laboratoires 2003;358:25-30
86. **TEUBER G, SCHAFFER A, RIMPEL J, PAUL K, KEICHER C, SCHEURLEN M, ZEUZEM S, KRAUS MR**
Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis
Journal of Hepatology 2008;49:923-9
87. **POL S, MALLET V, DHALLUIN V, FONTAINE H**
Hépatites virales
EMC maladies infectieuses 2007;8-065-F-10
88. **HOOFNAGLE JH**
Course and Outcome of Hepatitis C
Hepatology 2002;36;(5):S21-S29
89. **TRINCHET JC, GRANDO-LEMAIRE V**
Diagnostic de cirrhose
Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D121-D128
-

90. **BENINI F, PIGOZZI MG, POZZI A, BERCICH L, REGGIANI A, QUATTROCCHI D et al.**
Elevation of serum gamma-glutamyltranspeptidase activity is frequent in chronic hepatitis C, and is associated with insulin resistance
Digestive and Liver Disease 2009;doi:10.1016/j.dld.2008.11.016
91. **ANAES**
Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus Février 2001
Gastroenterol Clin Biol 2003;27:177-200
92. **LECHERBONNIER JPJ, GOUARIN S, DINA J, VABRET A, FREYMUTH F**
Dépistage de l'hépatite C : performances analytiques trousse commerciale automatisée (CMIA-ARCHITECT® anti-VHC)
Pathologie Biologie 2007;55:512-20
93. **ZACHARY P, ULLMANN M, DJEDDI S, WENDLING MJ, SCHVOERER E, STOLL-KELLER F, GUT JP**
Évaluation de deux trousse commerciales EIA pour le diagnostic de l'hépatite C dans les conditions d'un laboratoire de virologie
Pathologie Biologie 2004;52:511-6
94. **HMAIED F, BEN MAMOU M, ARROUJI Z, SLIM A, BEN REDJEB S**
Intérêt du dépistage combiné de l'antigène de capsid et des anticorps du virus de l'hépatite C dans la réduction de la fenêtre sérologique
Pathologie Biologie 2007;55:121-6
95. **DUBROUS P, TERRIER F, GARDET V, AIT-AMEUR M, HUGARD L**
Antigénémie du virus de l'hépatite C : quel intérêt pour le laboratoire de biologie clinique ?
Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2005;20:408-13
96. **LUNEL-FABIANI F, PAYAN C**
Outils virologiques dans le diagnostic et le suivi des hépatites C
Gastroenterol Clin Biol 2003;27:718-26
-

97. **PIVERT A, LUNEL F**
Intérêt de la charge virale au cours de l'hépatite C
Antibiotiques 2006;8:79-84
98. **HALFON P, CACOUB P**
Quantification virale du virus de l'hépatite C : présent et avenir
Rev Med Interne 2000;21:174-81
99. **CALES P, PILETTE C, CROQUET V, VUILLEMIN E, OBERTI F**
Diagnostic de la cirrhose du foie
EMC Hépatologie 2000;7-034-B-10
100. **TRINCHET JC, GANNE-CARRIÉ N**
Faut-il dépister le carcinome hépatocellulaire ?
Gastroenterol Clin Biol 2006;30:880-6
101. **SAWADOGO A, DIB N, CALES P**
Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications
Réanimation 2007;16:557-62
102. **HALFON P, BOURLIERE M, PENARANDA G, CACOUB P**
Intérêt et limites des méthodes non invasives de prédiction de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C : une alternative à la biopsie hépatique
Presse Med. 2007;36:457-66
103. **NOUSBAUM JB, CADRANEL JF**
Reste-t-il encore une place pour la ponction biopsie hépatique au cours de l'infection chronique par le virus C ?
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:319-320
104. **RICHARD E, CHAILLON A**
Évaluation de l'atteinte hépatique
Actualités pharmaceutiques 2008;480:14-15
-

105. **NOUSBAUM JB, CADRANEL JF, BONNEMAISON G, BOURLIÈRE M, CHICHE L, CHOR H et al.**
Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:848-78
106. **FABRE M, LAZURE T**
Anatomopathologie des hépatites virales
EMC Hépatologie 2002;7-015-B-70
107. **ANAES**
Traitement de l'hépatite C: Texte du consensus (Maison de la Chimie, Paris, 27-28 février 2002)
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B303-B311
108. **ZARSKI JP, BEDOSSA P, BRONOWICKI JP, DOFFOEL M, POYNARD T**
Utilisation des marqueurs non invasifs de fibrose dans la prise en charge de l'hépatite C
Gastroenterol Clin Biol 2007;31:4S34-4S39
109. **FONTANGES T, BAILLY F, TREPO E, CHEVALLIER M, MAYNARD-MUET M, NALET B et al.**
Discordance between biochemical markers of liver activity and fibrosis (Actitest®—Fibrotest®) and liver biopsy in patients with chronic hepatitis C
Gastroenterol Clin et Biol 2008;32:858-65
110. **DE LEDINGHEN V, POYNARD T, WARTELE C, ROSENTHAL E**
Évaluation non-invasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C
Gastroenterol Clin et Biol 2008;32:S90-S95
111. **CASTÉRA L, VERGNIOL J, FOUCHER J, LE BAIL B, CHANTELOUP E, HAASER M et al.**
Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C.
Gastroenterology 2005;128:343-50.
112. **GUECHOT J**
Évaluation non invasive de la fibrose hépatique au cours des hépatites chroniques virales C
Presse Med. 2006;35:1317-26
-

113. **ZIOL M, HANDRA-LUCA A, KETTANEH A, CHRISTIDIS C, MAL F, KAZEMI F et al.**
Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C.
Hepatology 2005;41:48-54.
114. **LEE LP, DAI CY, CHUANG WL, CHANG WY, HOU NJ, HSIEH MY et al.**
Comparison of liver histopathology between chronic hepatitis C patients and chronic hepatitis B and C-coinfected patients
Journal of Gastroenterology and Hepatology 2007;22:515-7
115. **RAZA SA, CLIFFORD GM, FRANCESCHI S**
Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma : a systematic review
British Journal of Cancer 2007;96:1127-34
116. **CACOUB P, SENE D, ROSENTHAL E, POL S**
Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine et le virus de l'hépatite C
Gastroentérol clin et biol 2008;32:S82-S89
117. **CACOUB P, POL S**
Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C (VHC) :épidémiologie, gravité, nouveaux aspects thérapeutiques
La revue de médecine interne 2005;26:267-70
118. **ROSENTHAL E, PIALOUX G, BERNARD N, PRADIER C, REY D, BENTATA M et al.**
Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virusinfected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC joint study group network (MORTAVIC 2003 Study)
Journal of Viral Hepatitis 2007;14:183-8
119. **LANTERNIER F, ROULOT D, BENTATA M, POL S, VIARD JP, GORDIEN E et al.**
Risks factors of liver fibrosis in a cohort of intravenous drug users coinfectd with HIV and HCV at the HAART era: the role of mixed steatosis
Gastroenterol Clin Biol 2007;31:822-7
-

120. **HAURY B, TORTAY I, POUILLARD A, HOLSTEIN J, PARIS O, LEPAGE E**
Les nouveaux cycles de traitement pour hépatite C chronique dans les établissements de santé, France, 1999–2001
BEH 2003, n° 16–17:94–96
121. **LARREY D**
Hépatite C à transaminases normales : traiter ou pas ?
TSH 2002;4(14):777–8
122. **PRADAT P, ALBERTI A, POYNARD T, ESTEBAN JI, WEILAND O, MARCELLIN P**
Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a european collaborative study
Hepatology 2002;36:973–7
123. **PERSICO M, PERSICO E, SUOZZO R, CONTE S, DE SETA M, COPPOLA L et al.**
Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels
Gastroenterology 2000;118:760–4
124. **MENDES LSC, NITA ME, ONO–NITA SK, MELLO ES, DA SILVA LC, AF ALVES V, CARRILHO FJ**
Prognostic factors for progression of liver structural lesions in chronic hepatitis C patients
World J Gastroenterol 2008;14(16):2522–8
125. **GALOSSO A, GUARISCO R, BELLIS L, PUOTI C**
Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection
J Gastrointestin Liver Dis 2007;16(1):65–73
126. **CACOUB P**
Manifestations extra hépatiques associées au virus de l'hépatite C
Med Mal Infect 2000;30(1):34–42
-

127. **SENE D, SAADOUN D, LIMAL N, PIETTE JC, CACOUB P**
Actualités des manifestations extrahépatiques associées au virus de l'hépatite C
La Revue de médecine interne 2007;28:388-93
128. **CACOUB P, SENE D, SAADOUN D**
Les cryoglobulinémies
La Revue de médecine interne 2008;29:200-8
129. **BESSIS D, MARQUE M, DEREURE O**
Porphyries cutanées
EMC Dermatologie 2007;98-240-A-10
130. **GISBERT JP, GARCIA-BUEY L, PAJARES JM, MORENO-OTERO R.**
Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and metaanalysis.
J Hepatol 2003;39:620-7.
131. **CACOUB P**
Traitement des manifestations extrahépatiques associées au virus de l'hépatite C
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B210-B219
132. **STEFANOVA-PETROVA DV, TZVETANSKA AH, NAUMOVA EJ, MIHAILOVA AP, HADJIEV EA et al.**
Chronic hepatitis C virus infection: Prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients
World J Gastroenterol 2007;13(48):6518-28
133. **PILLI M, PENNA A, ZERBINI A, VESCOVI P, MANFREDI M, NEGRO F et al.**
Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response
Hepatology 2002;36(6):1446-52
134. **LORMEAU C, FALGARONE G, ROULOT D, BOISSIER MC**
Manifestations rhumatologiques de l'infection chronique virale C
Revue du rhumatisme 2006;73:1287-92
-

- 135. BERREBI W.**
Hépatologie gastroenterologie.
Editions Estem 2006:150.
- 136. ANAES**
Complications de l'hypertension portale chez l'adulte
Gastroenterol Clin Biol 2004;28:142-52
- 137. OBERTI F, LESUR G**
Traitement endoscopique de l'hypertension portale
Acta Endoscopica 2005;35(2):549-50
- 138. MERLE P**
Épidémiologie, histoire naturelle et pathogenèse du carcinome hépatocellulaire
Cancer/Radiothérapie 2005;9:452-7
- 139. ELKIHAL L, AFIFI R, BENZZOUZ M, MARCHIO A, PINEAU P, BENJELLOUN S, ESSAIDs EL FEYDI A**
Carcinome hépatocellulaire : Profil d'expression génétique et corrélations cliniques dans une étude prospective Marocaine
www.snfge.asso.fr 2007
- 140. TALWALKAR JA, GORES GJ**
Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma
Gastroenterology 2004;127:S126-S132
- 141. SHERMAN M**
Hepatitis C and hepatocellular carcinoma: grist for the mill
Gastroenterology 2009;136(1):39-42
- 142. KHAN MH, FARRELL GC, BYTH K, LIN R, WELTMAN M, GEORGE J et al.**
Which patients with hepatitis C develop liver complications?
Hepatology 2000;31:513-20
-

143. **FORNS X, AMPURDANES S, SANCHEZ-TAPIAS JM, GUILERA M, SANS M, SAANCHEZ-FUEYO A et al.**
Long-term follow-up of chronic hepatitis C in patients diagnosed at a tertiary-care center
J Hepatol 2001;35:265-71
144. **DUCLOS-VALLEE JC, BALLOT E, HUGUET S, JOHANET C**
Hépatites autoimmunes
Gastroenterol Clin Biol 2005;29:1236-43
145. **DUCLOS-VALLÉE JC, JOHANET C, SEBAGH M, SAMUEL D, YAMAMOTO AM**
Hépatites auto-immunes : Aspects physiopathologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques
Ann. Med. Interne 2001;152(6):371-82
146. **CZAJA AJ, CARPENTER HA, SANTRACH PJ, MOORE SB, TASWELL HF, HOMBURGER HA.**
Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe autoimmune hepatitis in the United States.
J Hepatol 1993;18:342-52.
147. **PARIENTE A**
Hépatites chroniques
AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 1998;4-0362
148. **LARREY D**
Maladies hépatiques médicamenteuses. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et cliniques
EMC Hépatologie 2003;7-015-M-40
149. **MATHURIN P, DHARANCY S, MALAPEL M, DELTENRE P, TEXIER F, PARIS JC**
Hépatite alcoolique : données physiopathologiques et perspectives thérapeutiques
Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D103-D111
150. **POL S, FONTAINE H, VALLET-PICHARD A**
Traitements des infections par le virus de l'hépatite C
Gastroenterol Clin Biol 2001;25:289-301
-

- 151. HALFON P, OUZAN O**
Monitoring virologique optimal de l'hépatite C en 2009 : la durée du traitement dépend de la rapidité de la réponse virologique et de la durée de négativation
Presse Med 2009;10.1016/j.lpm.2008.12.013
- 152. CHAILLON A, LECOQ AL, SCHNEPF N, FAURE S**
Le traitement de l'hépatite C chronique
Actualités Pharmaceutiques 2008;47(480):16-20
- 153. VOCHELLE V, TREPO C, MERLE P**
Traitement des hépatites virales chroniques
Réanimation 2007;16:618-25
- 154. POYNARD T, YUEN MF, RATZIU V, LAI CL**
Viral hepatitis C
Lancet 2003;362:2095-100
- 155. BRONOWICKI JP, LARREY D, TRAN A, PERRONNE C, DENISE J, CADRANEL JF, TREPO C**
Hépatite C : quelle stratégie en cas d'échec thérapeutique ?
Gastroenterol Clin et Biol 2008;32:S109-S116
- 156. ASSELAH T, BOUDJEMA H, FRANCOZ C, SOBESKY R, VALLA D, BELGHITI J, MARCELLIN P et al.**
Hépatite C et transplantation hépatique histoire naturelle et traitement ou comment améliorer la prise en charge ?
Gastroenterol Clin Biol 2006;30:1281-95
- 157. KENNY-WALSH E**
Clinical outcomes after hepatitis infection from contaminated anti-D immune globulin
N Engl J Med 1999;340:1228-33.
- 158. WIESE M, BERR F, LAFRENTZ M, PORST H, OESEN U**
Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: A 20-year multicenter study
Hepatology 2000;32(1):91-6
-

- 159. ASSELAH T, RIPAULT MP, MARCELLIN P**
Quelle est la signification de la stéatose dans l'hépatite chronique C ?
Gastroenterol Clin Biol 2003;27:1073-5
- 160. TARANTINO G, CONCA P, SORRENTINO P, ARIELLO M**
Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis
Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006;21:1266-8
- 161. FERENCI P, BERGHOLZ U, LAFERL H, SCHERZER TM, MAIERON A, GSCHWANTLER M et al.**
24 week treatment regimen with peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (copegus) in HCV genotype 1 or 4 superresponders
J Hepatol 2006;44(2):S8
- 162. ZARSKI JP**
Peut-on raccourcir le traitement de l'hépatite virale chronique C ?
Hépatogastro 2007;14(5):335-8
- 163. FERENCI P, FRIED MW, SHIFFMAN ML, SMITH CI, MARINOS G, GONÇALES FL JR et al.**
Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin.
J Hepatol 2005;43:425-33.
- 164. ZEUZEM S, PAWLITSKY JM, LUKASIEWICZ E, VON WAGNER M, GOULIS I, LURIE Y, et al.**
International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C.
J Hepatol 2005;43:250-7.
- 165. PEARLMAN BL, EHLEBEN C, SAIFEE S**
Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders
Hepatology 2007;46(6):1688-94
-

- 166. MACQUIN-MAVIER I, HEZODE C, DHUMEAUX D**
Les interférons pégylés : bases pharmacologiques
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:742-7
- 167. ARNAUD R**
Les différents interférons : pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires
Revue de medecine interne 2002;23(4):449s-458s
- 168. CACOUB P, BENHAMOU Y**
Place des interférons dans le traitement des infections par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C
Revue de médecine interne 2002;23(4):459s-474s
- 169. MARCELLIN P, BOYER N**
Traitement des malades atteints d'hépatite chronique C n'ayant jamais été traités
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B194-B201
- 170. GOURNAY J, RICHOU C**
Traitement de l'hépatite chronique C : effets secondaires, tolérance et qualité de vie
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B60-B75
- 171. ASSELHAL T, BOYER N, MARCELLIN P**
Traitement de l'hépatite C
EMC Hépatologie 2003;7-015-B-51
- 172. FELD JJ, HOOFNAGLE JH**
Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C
Nature 2005;436(18):967-72
- 173. MANNS MP, MCHUTCHISON JG, GORDON SC, RUSTGI VK, SHIFFMAN M, REINDOLLAR R et al.**
Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial
Lancet 2001;358:958-65
-

174. **CORNBERG M, HADEM J, HERRMANN E, SCHUPPERT F, SCHMIDT HHJ, REISER M et al.**
Treatment with daily consensus interferon (CIFN) plus ribavirin in non-responder patients with chronic hepatitis C : A randomized open-label pilot study
Journal of Hepatology 2006;44:291-301
175. **MARCELLIN P, BOURLIÈRE M, PAWLOTSKY JM, OUZAN D**
Malades atteints d'hépatite chronique C non répondeurs : définitions de la non-réponse et stratégies thérapeutiques
Gastroenterol Clin Biol 2007;31:4S13-4S19
176. **BENHAMOU Y, POCKROS P, RODRIGUEZ-TORRES M, GORDON S, SHIFFMAN M, LURIE Y et al.**
The safety and efficacy of viremagine plus pegylated interferon alpha-2b versus ribavirin plus pegylated interferon alpha-2b in therapy-naïve patients infected with HCV : phrase 3 results
J hepatol 2006;44(2):S273
177. **POORDAD F, LAWITZ E, CHUN E, HAMMOND J**
Treatment week 12 results of weight-based taribavirin versus weight-based ribavirin, both with peginterferon alfa-2b, in naïve chronic hepatitis C, genotype 1 patients
Journal of Hepatology 2008;48(2):S373
178. **SARRAZIN C, KIEFFER TL, BARTELS D, HANZELKA B, MÜH U, WELKER M et al.**
Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir
Gastroenterology 2007;132:1767-77
179. **O'BRIEN CG, RODRIGUEZ-TORRES E.**
Randomized trial of valopicitabine (NM283), alone or with peginterferon, vs retreatment with peginterferon plus ribavirin in hepatitis C patients with previous nonresponse to peginterferon-ribavirin: first interim results.
Hepatology 2005;42(1):234A.
180. **ZARSKI JP, LEROY V, HILLERET MN**
Tolérance et adhérence au traitement de l'hépatite C
Antibiotiques 2007;9:221-5
-

181. **FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY KR, SMITH C, MARINOS G, GONÇALES FL, HÄUSSINGER D, et al.** Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection
N Engl J Med 2002;347(13):975-82
182. **POL S, MARCELLIN P**
Prise en charge de l'hépatite C en 2008
Gastroentérol Clin et Biol 2008;32:S71-S73
183. **POL S, MARCELLIN P**
Prise en charge de l'hépatite C en 2008
Gastroentérol Clin et Biol 2008;32:S121-S124
184. **DURAND F**
Hépatite C et transplantation hépatique
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B82-B90
185. **SCHVOERER E, THUMANN C, SOULIER E, ROYER C, FAFI-KREMER S, BRIGNON N et al.**
Récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) après transplantation du foie pour hépatopathie due au VHC : facteurs liés à l'hôte et facteurs viraux impliqués dans la survenue et la gravité de la récurrence de l'hépatite virale C
Pathologie Biologie 2006;54:556-60
186. **HEZODE C, DHUMEAUX D**
Traitement de l'hépatite chronique virale C : présent et futur proche
Gastroenterol Clin Biol 2000;24:533-5
187. **BRONOWICKI JP, NANI A, BARRAUD H**
Prise en charge des hépatites chroniques virales C ne répondant pas au traitement
Gastroentérol Clin et Biol 2009;doi:10.1016/j.gcb.2009.02.015
188. **BRONOWICKI JP**
Traitements antiviraux au cours de la cirrhose virale C
Gastroenterol Clin Biol 2006;30:899-902
-

189. **HEATHCOTE EJ, SHIFFMAN ML, COOKSLEY WGE, DUSHEIKO GM, LEE SS, BALART L et al.**
Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis
N Engl J Med 2000;343:1673-80
190. **POYNARDE T, MCHUTCHISON J, MANNS M, TREPO C, LINDSAY K, GOODMAN Z et al.**
Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C
Gastroenterology 2002;122:1303-13
191. **CALMUS Y, CONTI F, VAUBOURDOLLE M**
Le suivi biologique avant et après transplantation hépatique
Revue Francophone des Laboratoires 2006;387:79-86
192. **HANOUNEH IA, MILLER C, AUCEJO F, LOPEZ R, QUINN MK, ZEIN NN**
Recurrent hepatitis C after liver transplantation: On-treatment prediction of response to peginterferon/ribavirin therapy
Liver transplantation 2008;14:53-8
193. **BOURLIERE M, HAFLON P, PORTAL I**
Hépatite chronique C Traitement des groupes particuliers
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B238-B247
194. **FABRIZI F, POORDAD FF, MARTIN P**
Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease
Hepatology 2002;36(1):3-10
195. **CASANOVAS-TALTAVULL T, BALIELLAS C, BENASCO C, SERRANO T, CASANOVA A, PEREZ JL et al.**
Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation
The American journal of gastroenterology 2001;96(4):1170-7
196. **BRUCHFELD A, LINDAH K, REICHARD O, CARLSSON T, SCHVARCZ R**
Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients
Journal of Viral Hepatitis 2006;13:316-21
-

197. **CARRAT F, BANI-SADR F, POL S, ROSENTHAL E, LUNEL-FABIANI F, BENZEKRI A et al.**
Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients A randomized controlled trial
JAMA. 2004;292(23):2839-48
198. **SERFATY L**
Traitement des malades ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C et des "transaminases normales"
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B202-B205
199. **SALLIE R**
Replicative homeostasis III: implications for antiviral therapy and mechanisms of response and non-response
Virology Journal 2007;4:29
200. **ZEUZEM S, BUTI M, FERENCI P, SPERL J, HORSMANS Y, CIANCIARA J et al.**
Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia
Journal of Hepatology 2006;44:97-103
201. **JENSEN DM, FREILICH B, ANDREONE P, DIBISCEGLIE A, BRANDAO-MELLO CE, et al.**
Pegylated interferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin (RBV) in prior non-responders to pegylated interferon alfa-2b (12KD)/RBV: final efficacy and safety outcomes of the repeat study
Hepatology 2007;46;(4):291A-291A
202. **POYNARD T, SCHIFF E, TERG R, OTERO RM, FLAMM S, SCHMIDT W et al.**
Sustained viral response (SVR) is dependent on baseline characteristics in the retreatment of previous alfa interferon /ribavirin (I/R) non-responders (NR): final results from EPIC3 program.
J Hepatol 2008;48:S369
203. **COUZIGOU P**
Qualité de vie des personnes malades atteintes d'hépatite chronique C effet des traitements
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B257-B263
-

204. **RODGER AJ, JOLLEY D, THOMPSON SC, LANIGAN A, CROFTS N**
The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life
Hepatology 1999;30(5):1299–1301
205. **DESMORAT H, COMBIS JM, PRADAT P**
Assessment of quality-of-life in chronic hepatitis C : effect of treatment
Gastroenterol Clin Biol 2003;27(12):1084–90
206. **BRIDEAU-ANDERSEN A, HUANG X, SUN SC, CHEN T, STARK D, SAS I et al.**
Directed evolution of novel gene shuffled interferon alphas for the treatment of hepatitis C
J Hepatol 2006;44(2):S10
207. **HORSMANS Y, BERG T, DESAGER JP, MUELLER T, SCHOTT E, FLETCHER SP et al.**
Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection
Hepatology 2005;42(3):724–34
208. **MCHUTCHISON JG, GHALIB R, LAWITZ E, KWO P, FREILICH B, MUIR A et al.**
Early viral response to CPG 10101, in combination with pegylated interferon and/or ribavirin, in chronic HCV genotype 1 infected patients with prior relapse response
J Hepatol 2006;44(2):S269
209. **KAITA K, YOSHIDA E, KUNIMOTO D, ANDERSON F, MORRIS S, MAROTTA P et al.**
Phase proof of concept study of celgosivir in combination with peginterferon α -2b and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 1 non-responder patients
Journal of Hepatology 2007;46:S56–S57
210. **POO JL, SÁNCHEZ-AVILA F, KERSHENOBICH D, GARCÍA-SAMPER X, GONGORA J, URIBE M**
Triple combination of thymalfasin, peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior interferon and ribavirin treatment: 24-week interim results of a pilot study
Journal of Gastroenterology and Hepatology 2004;19:S79–S81
211. **LURIE Y, NEVENS F, APROSINA ZG, FEDOROVA TA, KALININ AV, KLIMOVA EA et al.**
A multicentre, randomized study to evaluate the safety and efficacy of histamine dihydrochloride and interferon- α -2b for the treatment of chronic hepatitis C
Journal of Viral Hepatitis 2002;9:346–53
-

- 212. EREN R, LANDSTEIN D, TERKIELTAUB D, NUSSBAUM O, ZAUBERMAN A, BEN-PORATH J et al.**
Preclinical evaluation of two neutralizing human monoclonal antibodies against hepatitis C virus (HCV): a potential treatment to prevent HCV reinfection in liver transplant patients
Journal of virology 2006;80(6):2654-64
- 213. SUGAUCHI F, WANG RYH, QIU Q, JIN B, ALTER HJ, SHIH JWK**
Vigorous hepatitis C virus-specific CD4+ and CD8+ T cell responses induced by protein immunization in the presence of montanide ISA720 plus synthetic oligodeoxynucleotides containing immunostimulatory cytosine-guanine dinucleotide motifs
The Journal of Infectious Diseases 2006;193:563-72
- 214. FOLGORI A, CAPONE S, RUGGERI L, MEOLA A, SPORENO E, ERCOLE BB et al.**
A T-cell HCV vaccine eliciting effective immunity against heterologous virus challenge in chimpanzees
Nature medicine 2006;12(2):190-7
-