

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

*ANNEE: 2009*

*THESE N°: 91*

**Les résultats thérapeutiques  
et leurs facteurs prédictifs au cours  
de l'hépatite virale c chronique  
a propos de 89 cas**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mme. Hafsa OUAFI**

*Née le 22 Mars 1983 à Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Médecine

**MOTS CLES:** Hépatite virale C – Réponse virologique prolongée – Charge virale –  
Génotype viral – Facteurs prédictifs.

JURY

**Mr. J. CHAARI**

Professeur de Médecine Interne

**Mr. D. GHAFIR**

Professeur de Médecine Interne

**Mr. A. AL BOUZIDI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Mr. A. AOURAGH**

Professeur Agrégé de Médecine Interne <sub>1</sub>

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



الله نور السماوات والأرض مثل نوره كمشكاة فيها  
مصباح المصباح في زجاجة الزجاج كأنها كوكب دري  
يوقد من شجرة مباركة زيتونة لا شرقية ولا غربية  
يكاد زيتها يضيء ولو لم تمسه نار نور على نور يهدي  
الله لنوره من يشاء ويضرب الله الأمثال للناس  
والله بكل شيء عليم



سورة  
النور  
الآية: 34



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

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie  
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

**Novembre 1983**

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENS Aid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*  
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib  
58. Pr. DAFIRI Rachida  
59. Pr. FAIK Mohamed  
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine  
61. Pr. HERMAS Mohamed  
62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
65. Pr. ADNAOUI Mohamed  
66. Pr. AOUNI Mohamed  
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
70. Pr. CHAD Bouziane  
71. Pr. CHKOFF Rachid  
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
74. Pr. HACHIMI Mohamed  
75. Pr. KHARBACH Aïcha  
76. Pr. MANSOURI Fatima  
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
78. Pr. SEDRATI Omar\*  
79. Pr. TAZI Saoud Anas  
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa  
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
88. Pr. BENSOUDA Yahia  
89. Pr. BERRAHO Amina  
90. Pr. BEZZAD Rachid  
91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
93. Pr. CHERRAH Yahia  
94. Pr. CHOKAIRI Omar  
95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
97. Pr. KHATTAB Mohamed  
98. Pr. NEJMI Maati  
99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Nouredine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

**Mars 1994**

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAOUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*  
139. Pr. HDA Ali\*  
140. Pr. HASSAM Badredine  
141. Pr. IFRINE Lahssan  
142. Pr. JELTHI Ahmed  
143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
145. Pr. MOSSERDAQ Rachid\*  
146. Pr. OULBACHA Said  
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumatologie Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

**Mars 1994**

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
151. Pr. ABDELHAK M'barek  
152. Pr. BELAIDI Halima  
153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
157. Pr. CHAMI Ilham  
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
159. Pr. EL ABBADI Najia  
160. Pr. HANINE Ahmed\*  
161. Pr. JALIL Abdelouahed  
162. Pr. LAKHDAR Amina  
163. Pr. MOUANE Nezha

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

**Mars 1995**

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
167. Pr. BARGACH Samir  
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
171. Pr. CHAARI Jilali\*  
172. Pr. DIMOU M'barek\*  
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes  
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
176. Pr. FERHATI Driss  
177. Pr. HASSOUNI Fadil  
178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
182. Pr. BENOMAR ALI  
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
184. Pr. ER RIHANI Hassan  
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 1996**

189. Pr. AMIL Touriya\*  
190. Pr. BELKACEM Rachid  
191. Pr. BELMAHI Amin  
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

**Novembre 1997**

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.R.L.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Novembre 1998**

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

**Janvier 2000**

240. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumo-phtisiologie

241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 245. Pr. CHAOUI Zineb  
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
 251. Pr. GHANNAM Rachid  
 252. Pr. HAMMANI Lahcen  
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 257. Pr. TACHINANTE Rajae  
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

**Novembre 2000**

259. Pr. AIDI Saadia  
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 262. Pr. BENAMR Said  
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
 265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
 266. Pr. CHERTI Mohammed  
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 268. Pr. EL HASSANI Amine  
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 270. Pr. EL KHADER Khalid  
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 274. Pr. MANSOURI Aziz  
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
 280. Pr. AOUD Aicha  
 281. Pr. BALKHI Hicham\*  
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 284. Pr. BENAMAR Loubna  
 285. Pr. BENAMOR Jouda  
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 287. Pr. BENNANI Rajae  
 288. Pr. BENOUACHANE Thami  
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid  
 291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Said  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

**Décembre 2002**

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUIJLAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

#### Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*

Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique

393. Pr. TIJAMI Fouad  
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale  
Cardiologie

**Janvier 2005**

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
420. Pr. RAGALA Abdelhak  
421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
422. Pr. SBIHI Souad  
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam  
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

**Avril 2006**

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
426. Pr. AFIFI Yasser  
427. Pr. AKJOUJ Said\*  
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
430. Pr. BENCHEIKH Razika  
431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
436. Pr. DOGHMI Nawal  
437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
438. Pr. FELLAT Ibtissam  
439. Pr. FAROUDY Mamoun  
440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie  
Dermatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne

- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya\*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phthisiologie  
 Pneumo-Phthisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*



**A mes très chers parents :**

Dr S. Elmalih et Mr A. Ouafi,

*Aucune expression ne saurait dévoiler la profondeur des sentiments et du respect que j'éprouve à votre égard. Vous étiez toujours là à me soutenir et à m'encourager. J'espère que vous soyez toujours fiers de moi.*

*Avec le sentiment de ma profonde affection, de ma grande considération et de mon éternelle reconnaissance, je vous dédie ce travail en gage de mon amour sans bornes.*

*Je vous aime très fort et je prie dieu qu'il vous protège et vous donne santé, bonheur et prospérité.*

**A mes très chers sœurs et frère,**  
**A ma grande sœur Karima et son mari Hicham,**

*Chère sœur, tu étais toujours là à m'écouter, me conseiller et m'encourager. Que ce travail soit le témoin de mon amour et mon respect. Je te souhaite tout le bonheur dans ta vie professionnelle et conjugale.*

**A mon cher Sâad,**

*Aucune expression ne saura décrire notre profond attachement. J'espère qu'on restera complices pour toujours. Je te souhaite bonne vie et bonne chance.*

**A ma petite sœur Fatima Ezzahra,**

*Adorable petite sœur que tu es, je te dédie ce modeste travail en témoignage de mon amour et mon solide attachement. Je te souhaite toute la réussite dans tes études et tout le bonheur.*

## A ma petite famille

### A mon cher mari,

*Ta présence dans ma vie m'a donné force et courage. Tu étais là à me soutenir, m'encourager et me consoler. Je pris dieu tout puissant qu'il te protège et te procure santé et bonheur.*

*Que ce travail soit l'expression de mon amour et de mon respect.*

### A mon très cher Akram,

*Je t'aime très fort mon petit fils et je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite. Je te dédie ce travail et j'espère que tu seras fier de ta maman.*

### A mon cher fœtus,

*Ce travail est le fruit d'un effort et d'une patience mutuels. En attendant ta naissance, je pris dieu tout puissant qu'il te protège et te procure santé et bonheur et je te demande, mon bébé, pardon de t'avoir mêlé dans un stress pareil sans avoir ton accord.*

## A ma grande famille

### A la mémoire de mes grands parents,

*Haj Hmida Elmalih, Haj Ahmed Ouafi et ma grand-mère Zineb.*

*Que dieu tout puissant vous accorde sa sainte miséricorde.*

### A ma grand-mère Hajja Sfia Ouafi

### A mes chères tantes, leurs époux et épouses,

*Fatiha, Latifa, Rachida et Hafida Elmalih et à Jmiâa, Fatima, Nadia et Amina Ouafi.*

### A mes chers oncles, leurs époux et épouses

*Haj Salah, Hassane, Abderrahim, Abdelaziz Elamlah et à Said Ouafi.*

### A tous mes cousins, cousines, leurs époux et épouses

*Vous m'avez toujours témoigné votre affection et attachement. Que ce travail soit le témoignage de l'estime et l'expression de mon sincère amour.*

*Je vous dédie ce travail en guise de mon solide attachement. Puisse dieu vous comble de bonheur et de réussite.*

**A ma toute ma belle famille ;**

**La famille Amzile et Bakhkhar**

*Aucune expression ne saura décrire nôtre attachement. J'espère qu'on restera complices pour toujours. Je vous souhaite bonne vie et bonne santé.*

*Un grand merci pour mes beaux parents ; Hajja Khaddouj et Haj Amzile et pour Hajja Mahjouba, Taoufik, Latifa et Aîcha.*

**A mes chers amis ;**

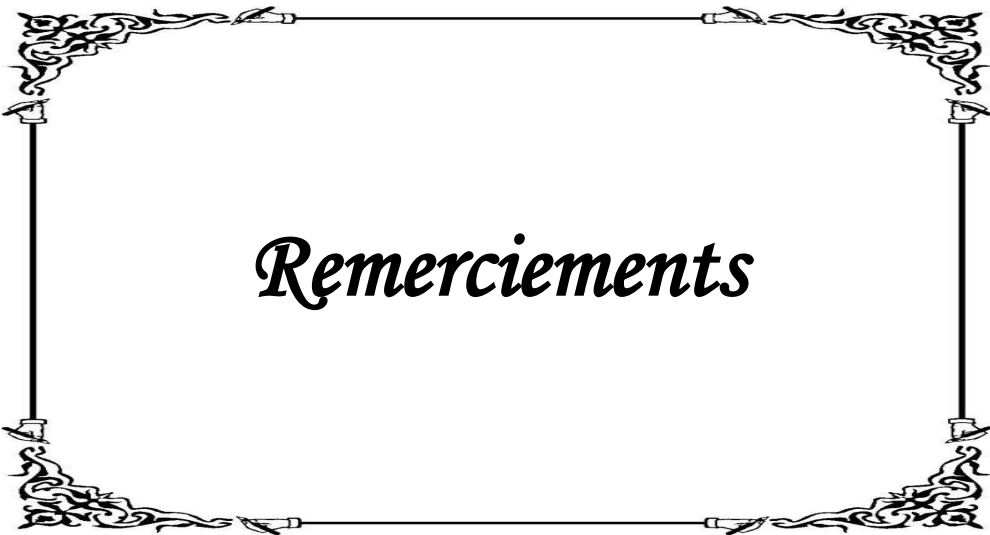
*Hanane, Asmae, Amal, Elmehdi, Amine, Zineb, Houda et Leila*

*Une dédicace spéciale pour Dr Elqatni, Dr Omri et Dr Jira. Je vous remercie pour votre contribution dans la réalisation et la critique de ce travail.*

**A toute la famille.**

**A tous ceux qui m'ont chers et j'ai omis  
involontairement de citer.**

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



*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur le professeur J. CHAARI*

*Professeur en médecine interne.*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous grande estime.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute considération.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*  
*Monsieur le professeur D. GHAFIR*  
*Professeur en médecine interne.*

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

*Vous nous avez guidé tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils. Nous vous remercions pour votre patience et pour votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude, notre respect et notre admiration pour votre compétence et la clarté de votre raisonnement qui nous ont séduits lors du stage effectué dans votre unité et durant lequel on a énormément appris.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur A. ALBOUZIDI*  
*Professeur en anatomie pathologie.*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur A. AOUAGH*  
*Professeur agrégé en médecine interne*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très reconnaissants de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire en l'assurance de notre profond respect et nos hautes considérations.*



- AFP : Alpha foeto-protéine
- ALAT : Alanine Amino Transférase.
- Anti-KLM1 : Auto-anticorps Anti -liver kidney microsome antibody.
- Anti-SLA : Auto-anticorps Anti-Soluble Liver Antigen
- Anti-TPO : Auto-anticorps anti-thyroperoxidase.
- ARN : Acide Ribonucléique.
- ASAT : Aspartate Amino Transférase
- ATCD : Antécédents
- CHC : Carcinome Hépatocellulaire.
- CI : Charge Virale Initiale.
- ECG : Electrocardiogramme
- EPO : Erythropoïétine
- F : Sexe Féminin.
- GB : Globules blanches.
- GGT : Gamma glutamyl transpeptidase.
- GR : Globules Rouges.
- G-CSF : le granulocyte-colony stimulating factor.
- Hb : Hémoglobine.
- HOMA : *Homeostasis Model Assessment*
- HVB : Hépatite Virale B
- HVC : Hépatite Virale C.
- IFN Peg : Interféron pégylé.
- IFN st : Interféron standard.
- IMC : Indice de Masse Corporelle.
- IV : Intra-veineux.
- Log : Logarithme décimal.
- M : Sexe Masculin.
- PAL : Phosphatases alcalines.

- PBF : Ponction Biopsie du Foie.
- PCR : Polymerase Chain Reaction.
- PNN : Plynuléaires neutrophiles.
- PQ : Plaquettes.
- Rib : Ribavirine
- RVS : Réponse Virologique Soutenue.
- TP : Taux de Prothrombine
- VHB : Virus de l'Hépatite B.
- VHC : Virus de l'Hépatite C.
- VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine acquise

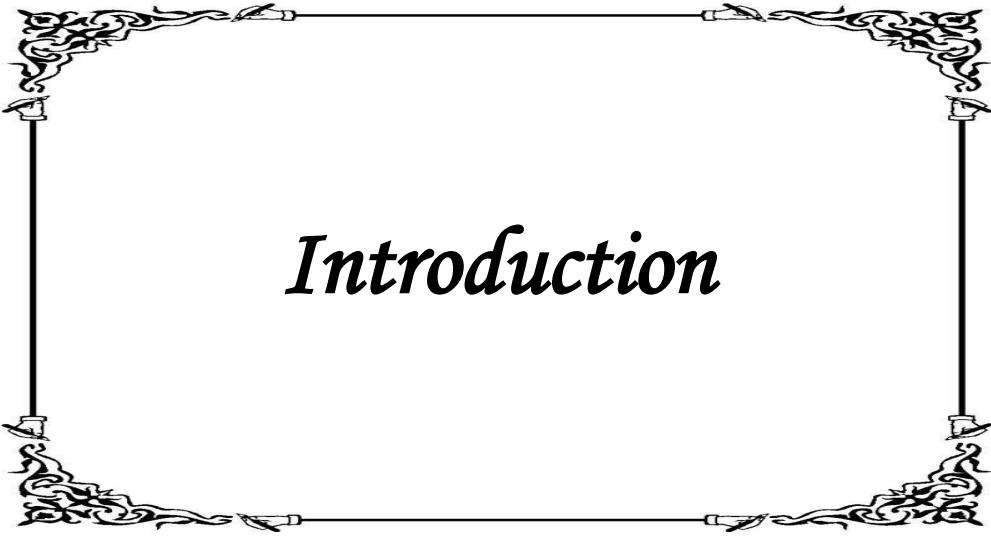


<b>Introduction</b> .....	1
<b>Matériel et méthodes</b> .....	4
<b>I- Matériel d'études</b> .....	5
<b>II- Méthodes d'étude</b> .....	5
<b>III- Fiche d'exploitation</b> .....	6
<b>Résultats</b> .....	11
<b>I- Etude épidémiologique</b> .....	12
I-1 : Répartition selon l'âge .....	12
I-2 : Répartition selon le sexe .....	12
I-3 : Fréquence des facteurs de risque associés .....	13
<b>II- Etude sérologique</b> .....	14
II-1 : Répartition selon la charge virale initiale .....	14
II-2 : Répartition selon le génotype viral .....	15
<b>III- Etude histologique</b> .....	16
III-1 : Moyens d'étude histologique.....	16
III-2 : Répartition selon le degré initial de la fibrose hépatique .....	17
<b>IV- Traitement</b> .....	19
IV-1 : Effectif de patients pris en charge en fonction du temps.....	19
IV-2 : Bilan pré thérapeutique .....	20
IV-2-1 : Bilan clinique .....	20
IV-2-2 : Bilan biologique .....	21
IV-2-3 : Echographie hépatique .....	22
IV-2-4 : Bilan lésionnel .....	22
IV-3 : Modalités thérapeutiques .....	22

IV-4 : Tolérance du traitement antiviral .....	24
IV-4-1 : Les effets secondaires du traitement antiviral.....	26
IV-4-2: Influence des effets secondaires sur l'observance thérapeutique .....	27
<b>V- Résultats thérapeutiques .....</b>	<b>28</b>
V-1 : Etude globale .....	28
V-2 : Résultats thérapeutiques en fonction des facteurs liés à l'agent pathogène .....	31
V-2-1 : Répartition des résultats en fonction du génotype viral .....	31
V-2-2 : Répartition des résultats en fonction de la charge virale initiale .....	32
V-2-3 : Répartition des résultats en fonction de la charge virale à 12 semaines de traitement.....	33
V-3 : Résultats thérapeutiques en fonction des facteurs liés à l'hôte.....	34
V-3-1 : Résultats thérapeutiques en Fonction du sexe .....	34
V-3-2 : Résultats thérapeutiques en fonction de l'âge.....	35
V-3-3 : Résultats thérapeutiques en fonction du stade initial de l'atteinte hépatique .....	36
V-3-4 : Résultats thérapeutiques en fonction des pathologies associées .....	37
V-4 : Résultats thérapeutiques en fonction du schémas thérapeutique Utilisé.....	38
<b>Discussion .....</b>	<b>39</b>
<b>I- L'histoire naturelle de l'infection par le Virus de l'Hépatite C .....</b>	<b>40</b>
I-1 : Modes de transmission.....	40
I-2 : Evolution naturelle de l'infection par le VHC .....	40
<b>II- Le diagnostic de l'infection par le VHC.....</b>	<b>42</b>
<b>III- Le traitement de l'hépatite virale C chronique .....</b>	<b>43</b>
III-1 : Les objectifs thérapeutiques.....	43
III-2 : Les moyens thérapeutiques.....	44
III-3 : Les modalités et indications thérapeutiques.....	47

III-3-1 : La bithérapie antivirale.....	47
III-3-2 : La monothérapie antivirale.....	48
III-3-3 : La durée du traitement.....	50
<b>IV- Les contre indications du traitement .....</b>	<b>52</b>
<b>V- Le dépistage et la gestion des effets secondaires du traitement .....</b>	<b>53</b>
V-1 : Les effets secondaires .....	55
V-1-1 : Les effets secondaires hématologiques.....	55
V-1-2 : Les effets secondaires endocriniens.....	56
V-2 : Moyens de gestion des effets secondaires.....	57
V-2-1: La gestion des effets secondaires hématologiques .....	57
V -2-2 : La gestion des autres effets secondaires .....	58
<b>VI- Les résultats thérapeutiques.....</b>	<b>58</b>
VI-1 : Les moyens d'évaluation thérapeutique.....	58
VI-2 : Les facteurs prédictifs de la réponse virale soutenue .....	59
VI-2-1 : Les facteurs prédictifs de la réponse virale soutenue relatifs au traitement.....	60
VI-2-2: Les facteurs prédictifs de la réponse virale soutenue relatifs à l'agent viral.....	62
VI-2-2-1 : Le génotype viral.....	62
VI-2-2-2 : La charge virale initiale .....	63
VI-2-3 : Les facteurs prédictifs de la réponse virale soutenue relatifs à l'hôte .....	64
<b>Conclusion .....</b>	<b>67</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>71</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>78</b>





Le virus de l'hépatite virale C a probablement émergé au début du XX<sup>e</sup> siècle pour diffuser ensuite chez l'homme avec le développement de la transfusion sanguine, les soins médicaux et ensuite avec l'usage de médicaments par voie intraveineuse.

Le diagnostic d'hépatite «non-A, non-B» était jusqu'à l'an 1988 un diagnostic d'exclusion : il s'agissait d'hépatite n'ayant pas les marqueurs sérologiques de l'hépatite A et de l'hépatite B. Depuis, des progrès importants ont été réalisés dans la connaissance de l'épidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite C et dans la prise en charge thérapeutique des malades infectés par ce virus. Le diagnostic repose, désormais, sur l'identification de l'ARN viral par la PCR.

Au cours des dernières années, l'hépatite virale C chronique s'est imposée comme un problème de santé publique majeur, l'incidence du cancer primitif du foie, jusque là le cinquième cancer au monde en terme d'incidence, va tripler d'ici l'an 2020. Par conséquent, il est primordial de disposer de traitements capables de contrôler les infections chroniques à VHC pour prévenir les complications létales. [42]

Les schémas thérapeutiques de l'hépatite virale C chronique ont connu une évolution considérable au fil des années ; de l'abstention thérapeutique des années 70 et 80 chez les patients atteints d'hépatite « non-A non-B » à la constitution d'approches thérapeutiques pour contrôler l'infection. Le traitement antiviral a reposé successivement sur l'interféron standard, la bithérapie associant l'interféron standard à la ribavirine et actuellement sur l'interféron pégylé et la ribavirine. Cette bithérapie est devenue rapidement le traitement de référence de l'hépatite chronique C.

Quoique ces approches thérapeutiques aient modifié l'histoire de l'infection virale C et amélioré le pronostic des malades infectés, les résultats thérapeutiques dépendraient de plusieurs facteurs prédictifs liés au virus et au malade qu'il faut définir et maîtriser afin d'optimiser la guérison.

A ces approches thérapeutiques; vont s'associer, dans un futur proche, le développement de stratégies thérapeutiques combinant les antiviraux et l'immunothérapie et, à plus long terme, des approches vaccinales prophylactiques et thérapeutiques.

Le service de médecine B de l'hôpital militaire et d'instruction Mohammed V est parmi les services nationaux de médecine qui assurent le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite virale chronique C. Une série de patients atteints d'hépatite virale chronique C admis et traités au sein de cette formation a constitué une opportunité pour réaliser une étude analytique dont le but est :

- ✚ de situer notre série dans un cadre épidémiologique,
- ✚ d'étudier les schémas thérapeutiques utilisés, leur évolution et leurs effets secondaires,
- ✚ d'évaluer les résultats thérapeutiques
- ✚ et d'énumérer les principaux facteurs prédictifs de la réponse virologique prolongée.



*Matériel*  
*Et*  
*Méthodes*

## **I- MATERIEL D'ETUDE :**

Notre matériel d'étude est représenté par une série rétrospective de 89 patients atteints d'hépatite chronique C, admis et pris en charge au service de médecine B de l'hôpital militaire et d'instruction Mohammed V durant la période allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2001 au 31 Décembre 2008.

## **II- METHODES D'ETUDE :**

Dans notre étude, les différents paramètres épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutifs émanant des dossiers médicaux, ont été transcrits sur des fiches d'exploitation. Ensuite, une application informatique englobant les différentes données a été développée sur le logiciel Microsoft Access afin de faciliter l'analyse et l'illustration.

Dans un premier temps, nous avons dénombré les patients pris en charge selon leur profil pré thérapeutique et selon le schéma thérapeutique dont ils ont bénéficié et nous avons également suivi les moyens et les modalités thérapeutiques en fonction du temps.

Dans un deuxième temps, nous avons essayé d'évaluer les résultats thérapeutiques en fin de traitement selon les critères d'évaluation internationaux.

Enfin, et grâce aux données statistiques, nous avons essayé, d'après l'analyse de nos résultats et ceux de la littérature, de définir les principaux facteurs prédictifs de la bonne réponse virologique.

### III- FICHE D'EXPLOITATION :

- Nom et prénom : ..... - n° de dossier : .....

- Date de naissance : ..... - Sexe : M  F .

- Poids (KG) : ..... - Taille (m) : .....- Tour de taille (cm) : .....

- IMC : Maitreux  Normal  Surpoids

Obésité  Obésité morbide

- Habitudes toxiques : Tabac  Alcool  Drogues par injection IV

- Tares associées : \* VIH : Non  Oui

\* HVB : Non  Oui ,

Profil sérologique : .....

\* Autres : .....

- Prise médicamenteuse : .....  
.....

\*\*\*\*\*

- Date de diagnostic : .....

- Charge virale initiale : \* ..... UI/mL.

\* ..... Log.

- Génotype viral : 1  2  3  4  5  6

- Biopsie hépatique :- résultats histologiques .....

- Score de Métavir : .....

- Fibrotest ou fibroscan : .....

- Score initial de fibrose hépatique :

- Hépatite chronique à transaminases normales

- Hépatite chronique minime (F0, F1)

- Hépatite chronique modérée (F2)

- Hépatite chronique sévère (F3)

- Cirrhose (F4) ou CHC

## Bilan Pré thérapeutique :

Date : .... / ..... / .....

### - Hémogramme :

Hb (g/dl) : .....  
GR (/mm<sup>3</sup>) : .....  
GB (/mm<sup>3</sup>) : .....  
PNN (/mm<sup>3</sup>) : .....  
PQ (/mm<sup>3</sup>) : .....

### - Ionogramme sanguin :

Glycémie (g/l) : .....  
Créatinine (mg/l) : .....  
Uricémie (mg/l) : .....

- Cryoglobulinémie : .....  
- Ferritinémie : .....  
- Bilan lipidique : .....  
- Bilan thyroïdien : .....  
- Protéinurie de 24H : .....

### - Bilan immunologique :

- Anti-TPO : .....  
- Anti-SLA : .....  
- Anti-nucléaires : .....  
- Anti-KLM1 : .....  
- Anti-muscles lisses : .....

### - Bilan hépatique :

- ALAT : .....  
- GGT : .....  
- PAL : .....  
- Bilirubine : .....  
- AFP : .....  
- TP : .....

- Echographie abdominale : .....

- Sérologie HIV : .....

- Sérologie HVB : .....

- Insulinémie : ..... HOMA : ..... > 3  < 3

- Test de grossesse (pour la patiente et l'épouse du patient) :

- ECG : Normal  Anormal  .....

- ATCD psychiatriques : Non  Oui  .....

2/5

## Fiche Thérapeutique

- **Date de début du traitement** : .....

- **Date de fin de traitement** : .....

- **Durée du traitement** :      24sem                       48sem

- **Schéma thérapeutique utilisé** :

\* INF standard en monothérapie

\* INF pégylé en monothérapie

\* Ribavirine en monothérapie

\* INF standard + Ribavirine

\* INF pégylé &-2a + Ribavirine

\* INF pégylé &-2b+ Ribavirine

- **doses thérapeutiques** :

→ INF standard: ..... MUI/j.

→ INF pégylé &-2a: .....μg/sem

→ INF pégylé &-2b : ..... μg/Kg/sem.

→ Ribavirine: 800mg/j       1000mg/j       1200mg/j

# Surveillance Thérapeutique

## **\*\*\* L'efficacité thérapeutique :**

- Charge virale à 12 semaines de traitement :
  - < 2 Log la charge initiale
  - > 2 Log la charge initiale
  
- Date de négativation de la charge virale : .....

## **\*\*\* Survenue d'effets secondaires :**

<u>Effets secondaires</u>	<u>Date de survenue</u>	<u>Moyen de gestion de l'effet secondaire</u>
* syndrome pseudo grippal		
* Troubles psychiatriques		
* Toxidermie		
* Troubles digestifs		
* Troubles hématologiques		
* Dysthyroïdie		
* Hyper uricémie		
* Diabète		
* Autres		

## **\*\*\* Profil post Thérapeutique :**

- Réponse virologique prolongée  : réponse précoce  / réponse rapide   
/ réponse lente
  
- Rechute
  
- Non réponse virologique

**Fiche d'exploitation du résultat du traitement par bithérapie des  
hépatites chroniques virales c**

INF standard   
 INF standard et Ribavirine   
 INF pégylé   
 INF pégylé et Ribavirine

Sexe : M F

Genotype: Age :

Nom: Prénom: Métavir:

Date de début de traitement :

	JO	1 sem	2 sem	3 sem	4 sem	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois	7 mois	8 mois	9 mois	10 mois	11 mois	12 mois	M+6	M+12	M+18	M+24	M+72	
Bilan initial																						
HB																						
GB																						
PNN																						
Pqtes																						
TP																						
ALAT																						
ARN quantitatif																						
Glycémie																						
créatinine																						
TSH																						
Ac urique																						
Métavir																						
Fibrotest																						
Fibroscan																						
Fibrotest																						
Dose INF peg																						
Dose Riba																						
AFP																						
ECHO																						
FODG																						

- La réponse virologique soutenue est définie par la disparition de l'ARN HCV sérique à six mois après l'arrêt du traitement.
- La non-réponse virologique au traitement antiviral de l'hépatite C est définie par une diminution de l'ARN virale de moins de 2 log à S12 du traitement.
- Les répondeurs rechuteurs : sont définis par l'absence de détection de l'ARN du VHC sérique pendant le traitement, suivi de sa détection après l'arrêt du traitement.
- Les répondeurs lents : sont définis par la diminution de l'ARN de plus de 2 log à S12 mais reste détectable
- Répondeurs rapides : sont définis par un ARN négatif à S4 du traitement.
- Répondeurs précoces : sont définis par un ARN négatif à S12 du traitement

- Traitement reçu pleine dose (≥80%) : oui  non  précisez
- Traitement reçu pour une durée suffisante (≥80%) : oui  non
- Recul :
- Tolérance : précisez
- Anémie : oui  non  ; Leucopénie: oui  non
- Thrombopénie: oui  non  ;
- Trouble psychiatrique: oui  non

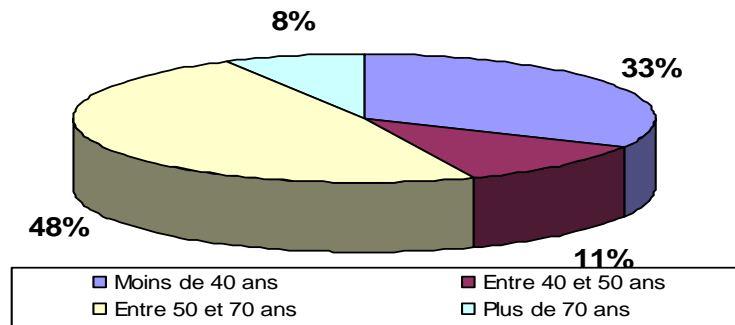


*Résultats*

## I- ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

### I-1 : Répartition selon l'âge :

Nous avons réparti, à l'aide du graphique suivant, les patients traités pour hépatite virale C chronique selon leur âge à l'admission.



Graphique n°1 : répartition des patients selon la tranche d'âge.

On note que la tranche d'âge **entre 50 et 70 ans** représente 48% de la série et que le taux des patients âgés de moins de 40 ans atteint le un tiers de la série. L'âge moyen dans notre série est de 56 ans avec des âges extrêmes de 26 à 80 ans.

### I-2 : Répartition selon le sexe :



Graphique n°2 : répartition selon le sexe

On constate que les 2/3 de la série sont représentés par le sexe masculin avec un sex-ratio de 5/3. Cette **prédominance masculine** serait relative au milieu militaire dont on a tiré notre série.

### I-3 : Fréquence des facteurs de risque associés :

Parmi les facteurs cliniques et para cliniques qui risquent d'influencer l'élan évolutif d'une hépatite virale chronique C, cinq tares ont été diagnostiquées et rapportées sur le tableau suivant :

*Tableau n° I : Effectif des facteurs de risque associés*

<u>Tares associées</u>	<u>Effectif</u>	<u>Taux %</u>
<u>Diabète</u>	10	19,10 %
<u>Co infection HVB</u>	12	13,48 %
<u>Obésité</u>	2	11,24 %
<u>Tabac</u>	2	2,25 %
<u>Alcool</u>	17	2,25 %

Le bilan glycémique et la sérologie complète de l'hépatite virale B font partis de l'examen systématique chez tout patient atteint d'hépatite virale C chronique et candidat à un traitement antiviral. Les résultats de ce dépistage, rapportés sur le tableau, objectivent, parmi les patients traités, **19 % de diabétiques** et **13,5 % d'infections par le VHB** associées.

L'insulinorésistance est actuellement considérée comme le tronc commun reliant l'environnement à l'éclosion de pathologies comme la stéatose ou la stéato-hépatite, le diabète de type 2 et les pathologies coronariennes.

Le dosage de la glycémie à jeun et de l'insulinémie nous a permis de calculer le HOMA, qui est un nouveau paramètre permettant l'appréciation de l'insulinorésistance et du déficit insulinosécrétoire et qui peut être calculé par la formule suivante : [Glycémie à jeun (mmol/l) x Insulinémie (μUI/ml)] / 22.5

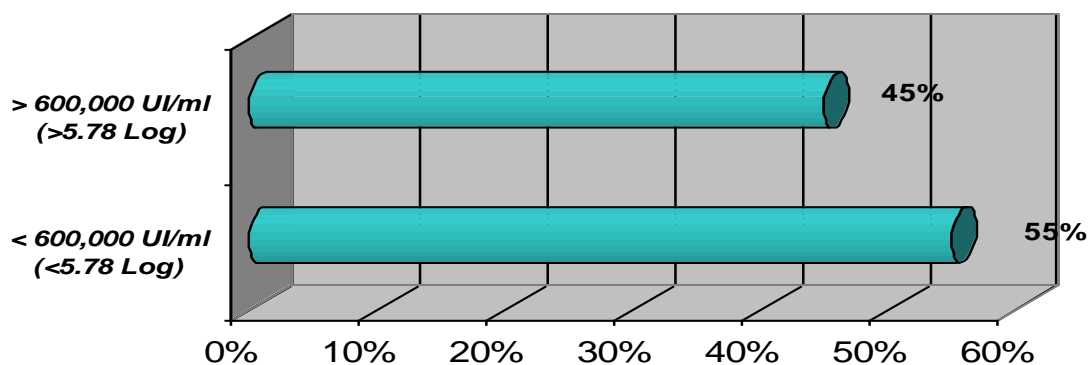
## II - ETUDE SEROLOGIQUE :

L'étude sérologique implique la réalisation de tests de 3 ordres : les tests qualitatifs (recherche de l'ARN du VHC par la PCR), quantitatifs (détermination de la charge virale initiale) et la détermination du génotype viral.

### II-1 : Répartition selon la charge virale initiale :

La charge virale initiale constitue un élément pronostique majeur. La mesure de cette valeur est réalisée à l'aide de la PCR, cette technique aboutit à un grand nombre de copies du génome viral permettant ainsi la détection qualitative et quantitative de l'ARN du VHC dans le sang.

Dans notre série, nous avons pris la valeur de 600.000 UI/ml (5.78 Log) pour définir deux tranches de charge virale. Cette valeur constitue, dans de récentes études, une limite-seuil entre une charge virale initiale dite faible et une charge virale initiale dite élevée. [11, 14]



Graphique n°3 : Répartition selon la charge virale initiale

Le graphique nous objective une légère prédominance des charges virales initiales élevées (> 600.000 UI/ml) par rapport aux charges virales initiales faibles (<600.000 UI/ml), 55% versus 45%.

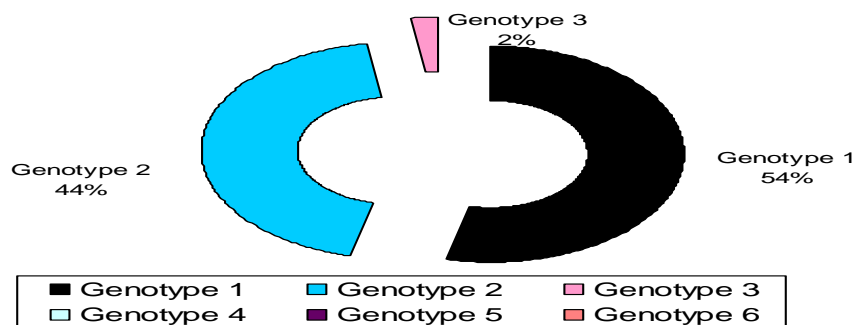
## II-2 : Répartition selon le génotype viral :

Plusieurs méthodes de génotypage viral ont été décrites : l'étude du polymorphisme de restriction, la PCR spécifique de type, l'hybridation inverse et le séquençage après clonage.

L'hybridation inverse des produits de PCR avec une gamme de sondes spécifiques de types permet de typer et de sous-typer plus de 95% des virus. Cette technique est de loin la technique la plus utilisée en clinique.

La variabilité génomique a permis de distinguer différents types, sous-types et isolats du VHC. Il existe au moins six génotypes principaux numérotés de 1 à 6, séparés en sous-types auxquels sont attribuées des lettres (1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a...). Cette variabilité génomique a des implications cliniques directes aussi bien sur le plan pathogénique que thérapeutique.

Nous avons trié, nos patients, selon leur génotype viral, les résultats sont résumés sur le graphique ci-dessous.



*Graphique n°4 : Répartition selon le génotype viral*

On note que **les génotypes 1 et 2 sont les plus fréquents**, ils représentent, respectivement, 54% et 44% dans notre série. Le génotype 3 est rare. Par ailleurs, on remarque une absence des génotypes 4, 5 et 6.

### III- ETUDE HISTOLOGIQUE :

#### III-1 : Moyens d'étude histologique.

La biopsie hépatique est un examen clé dans l'étude de l'impact de l'hépatite virale C chronique sur l'histologie hépatique, elle est l'examen de référence. Cependant, plusieurs marqueurs non invasifs ont été développés et proposés comme alternative à la biopsie hépatique, ils ont pour but d'étudier l'indication thérapeutique, d'évaluer le traitement, et de dépister une éventuelle cirrhose. Trois tests sont actuellement disponibles pour le diagnostic de la fibrose : le FibroTest, le FibroScan et le FibroPec, un quatrième plus performant vient de s'ajouter : le FibroMetre.

Le FibroTest est de loin le plus utilisé en pratique, il est demandé comme alternative à la biopsie hépatique dans 92%. Il propose une alternative non invasive pour la mesure de la sévérité de la fibrose chez les malades atteints d'hépatite virale C chronique, il est calculé à l'aide d'une combinaison de cinq marqueurs sériques simples à mesurer : l'alpha 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, la bilirubine totale et la GGT. L'ActiTest évalue en plus le degré nécrotico-inflammatoire et fait appel au dosage des transaminases. Ces paramètres sont ajustés selon l'âge et le sexe du patient.

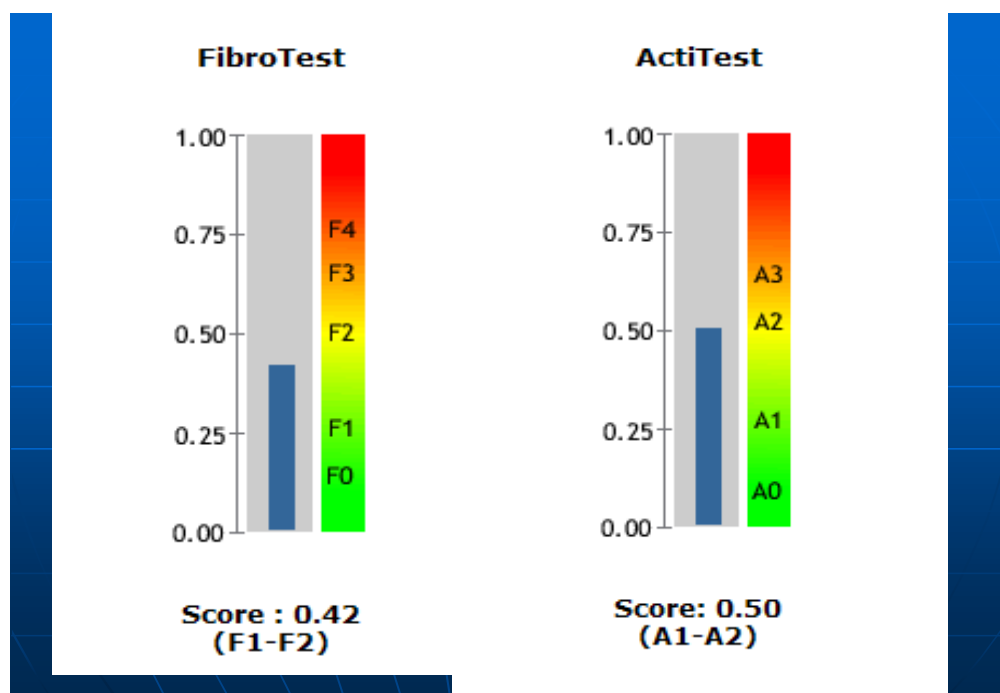
Plusieurs scores semi quantitatifs ont été développés en parallèle, ils ont l'avantage d'être rapides et simples à coter, ils offrent une bonne reproductibilité inter et intra observateurs et permettent de suivre l'évolution de l'hépatopathie spontanée ou après traitement avec des échelles de valeur.

**Le score de Métavir** est parmi les scores les plus communément utilisé, il réunit les activités nécrotico-inflammatoires d'une part et la fibrose d'autre part cotées respectivement de 0 à 3 et de 0 à 4 sous les sigles A et F. Un score de fibrose à 4 signe la présence d'une cirrhose. [26, 30].

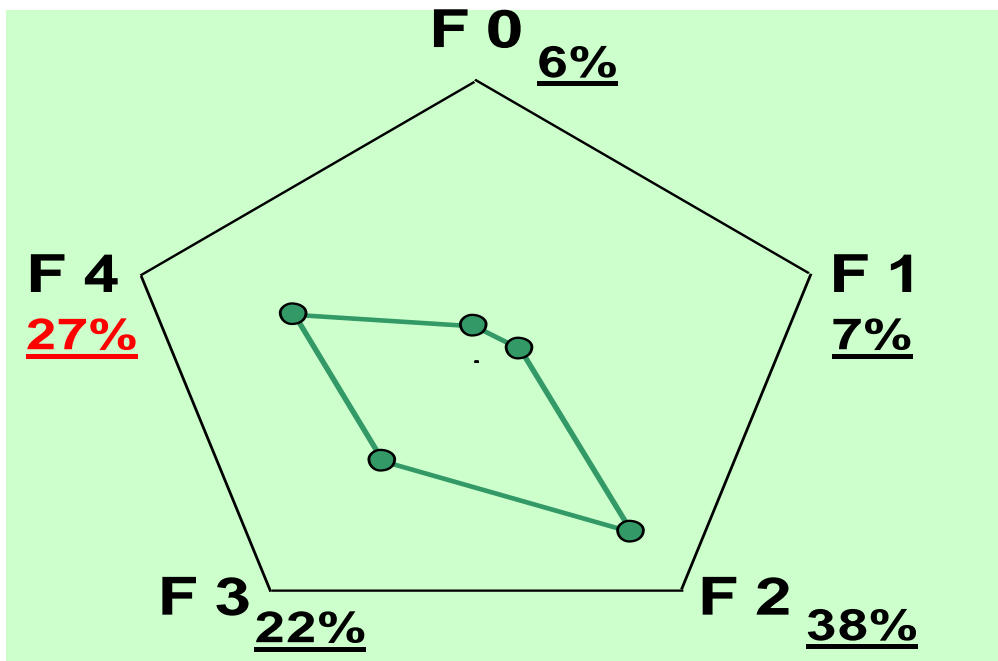
Dans notre série, la biopsie hépatique est effectuée chez seulement 20% des cas, elle fut remplacée dans les 80% des cas restants par le Fibrotest qui a constitué une alternative à la PBF.

### III-2 : Répartition selon le degré initial de la fibrose hépatique.

Dans notre étude, on s'est servi du score de Métavir pour classer les patients selon leur degré initial de fibrose hépatique. Les résultats sont schématisés sur le graphique ci-dessous.



Graphique n°5 : Exemple de Fibrotest F0-F1 / A1-A2, réalisé chez un patient atteint d'hépatite virale C chronique



*Graphique n°6 : Répartition selon le degré initial de fibrose hépatique.*

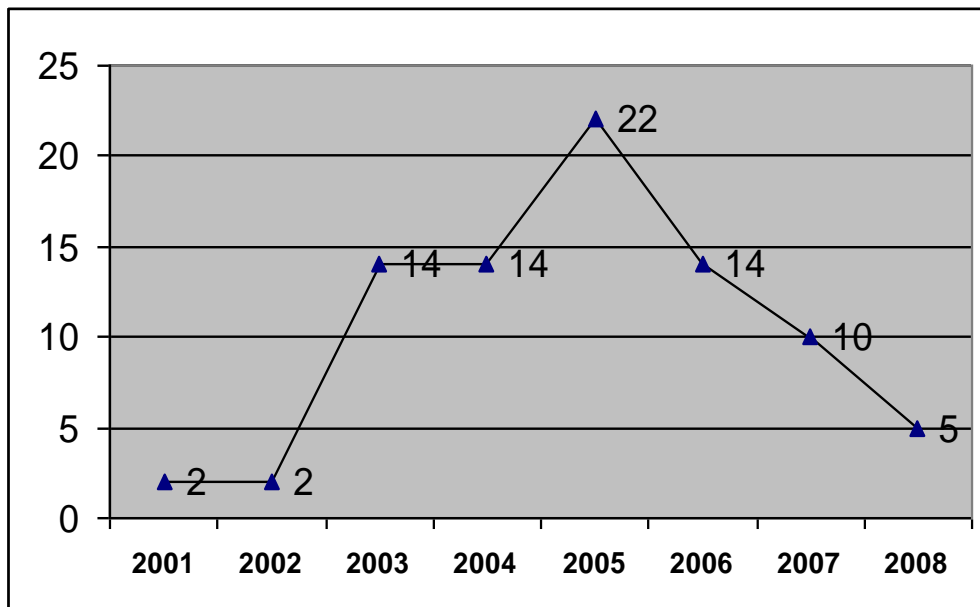
*Tableau n°II : Score de Métavir*

<b><i>FibroTest</i></b>	<b><i>Estimate of Fibrosis Stage</i></b>	<b><i>ActiTest</i></b>	<b><i>Estimate of Activity Grade</i></b>
0.75-1.00	<u>F4</u>		
0.73-0.74	<u>F3-F4</u>	0.63-1.00	<u>A3</u>
0.59-0.72	<u>F3</u>	0.61-0.62	<u>A2-A3</u>
0.49-0.58	<u>F2</u>	0.53-0.60	<u>A2</u>
0.32-0.48	<u>F1-F2</u>	0.37-0.52	<u>A1-A2</u>
0.28-0.31	<u>F1</u>	0.30-0.36	<u>A1</u>
0.22-0.27	<u>F0-F1</u>	0.18-0.29	<u>A0-A1</u>
0.00-0.21	<u>F0</u>	0.00-0.17	<u>A0</u>

Nous constatons **une latence diagnostique importante**. En effet, la majorité de nos patients sont admis à un stade avancé d'atteinte hépatique ; 60% parmi eux avaient à l'admission une hépatite chronique modérée à sévère (F2 et F3) et 27% sont reçus dans un tableau de cirrhose avec ou sans carcinome hépato-cellulaire (F4). En revanche, les patients admis à un stade d'hépatite chronique minime (F0 et F1) ne représentent que 13% de la série.

#### IV- TRAITEMENT :

##### IV-1 : Effectif de patients pris en charge en fonction du temps :



*Graphique n° 7 : Evolution de l'effectif des patients pris en charge pour hépatite virale C chronique.*

La prise en charge des patients atteints d'hépatite virale C chronique fut initiée au service de médecine B de l'hôpital militaire et d'instruction Mohammed V depuis une dizaine d'année.

Cette implication thérapeutique découle de plusieurs facteurs épidémiologiques et de l'élan évolutif qu'a connu l'infection par le VHC au Maroc et qui ont fait de l'hépatite virale C chronique un problème de santé publique majeur.

Le graphique ci-dessus nous résume l'évolution de l'effectif des patients pris en charge au service de la médecine B. L'évolution oscillante de l'effectif de patients admis revient à l'implication d'autres services de médecine dans le traitement de ce type d'hépatopathie.

## **IV-2 : Bilan pré thérapeutique.**

### **IV-2-1 : Bilan clinique :**

Avant tout examen complémentaire, il est nécessaire de recenser les informations suivantes :

- L'âge, le sexe et le contexte socio familial ;
- Les antécédents personnels, en particulier, les anomalies thyroïdiennes, les troubles neuropsychiques, et les manifestations auto-immunes ;
- La date et le mode présumés de la contamination ;
- Une conduite addictive ancienne ou actuelle ;
- Un traitement en cours : contraception, psychotropes, antihypertenseurs, antidiabétiques oraux, hypolipémiants ;
- Le statut vaccinal vis-à-vis des virus des hépatites A et B.

L'enquête clinique cherche éventuellement des signes extra hépatiques liés à l'infection virale C (asthénie, arthralgie, myalgies, signe cutanés,...), des signes physiques de cirrhose (hépatomégalie, manifestations d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale) ou des éléments en faveur d'une comorbidité (index de masse corporelle élevé, signes d'imprégnation alcoolique,..).

#### **IV-2-2 : Bilan biologique :**

Il comprend :

- Des tests hépatiques : les transaminases, les glutamyl transpeptidases, phosphatases alcalines et le taux de prothrombine.
- Un hémogramme,
- La détermination du génotype viral : indispensable, elle conditionne les indications du traitement, les modalités du bilan pré thérapeutique et la stratégie thérapeutique elle-même.
- La charge virale : elle n'est pas corrélée à l'intensité des lésions hépatiques mais elle est prédictive de la réponse au traitement. Sa mesure avant le traitement permet d'avoir une valeur de référence pour apprécier la réponse au traitement
- La recherche d'une comorbidité associée, elle doit inclure une sérologie VIH, une sérologie VHB, un dosage de la TSH, une recherche des anti-TPO, des auto-anticorps antinucléaires, anti-muscles lisses et anti- LKM1, la créatininémie, la protéinurie, la glycémie, l'insulinémie, un bilan lipidique et la ferritinémie.

#### **IV-2-3 : Echographie hépatique :**

Elle est effectuée pour étudier le parenchyme hépatique et chercher des signes d'hypertension portale.

#### **IV-2-4 : Bilan lésionnel**

Le bilan lésionnel est estimé par le la PBF ou par la réalisation d'un Fibrotest.

La PBF est habituellement effectuée par voie transpariétale, la voie transjugulaire étant plutôt réservée aux malades ayant des troubles de l'hémostase ou en dialyse.

Pour une interprétation optimale, un échantillon d'au moins 10mm comportant en moins 6 espaces portes est requis. L'activité nécrotico-inflammatoire est cotée grâce à l'examen anatomopathologique par le score de Métavir.

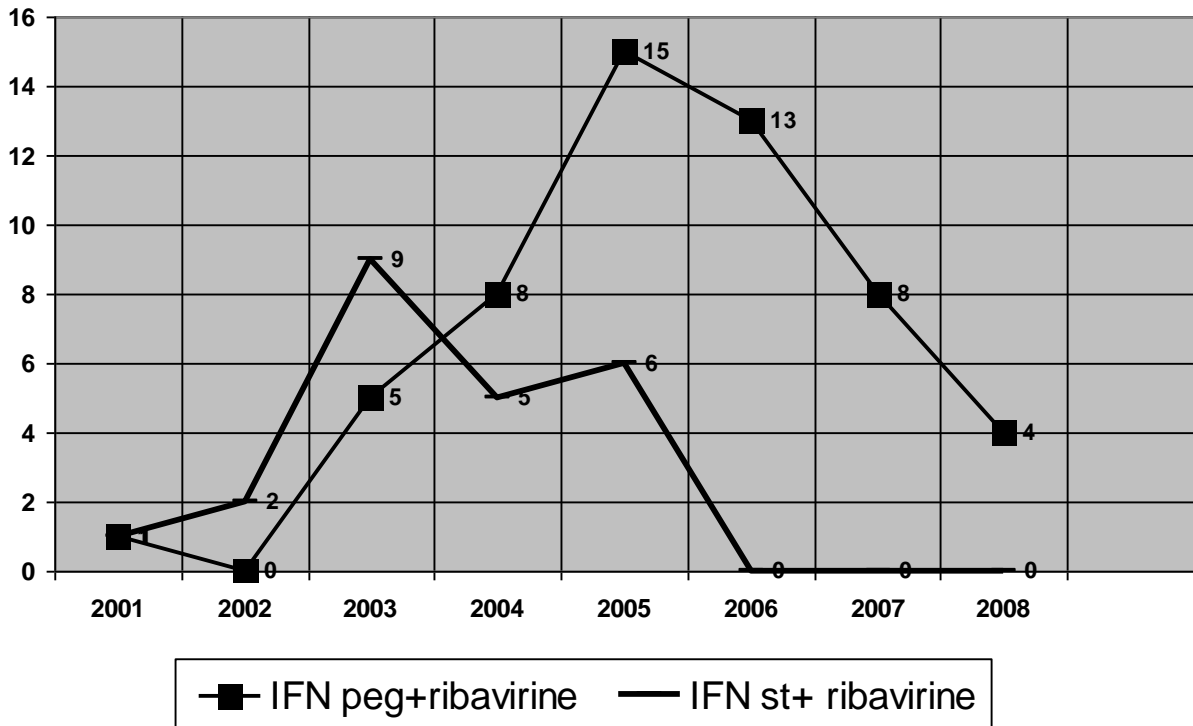
**Chez nos patients, les bilans clinique, biologique et échographique sont complètement effectués à l'admission et avant la discussion de l'indication thérapeutique.**

**Toutes les biopsies effectuées (20% de la série) sont réalisées par voie transpariétale.**

#### **IV-3 : Modalités thérapeutiques :**

Le traitement antiviral de l'hépatite virale C chronique a reposé successivement sur l'interféron standard, la bithérapie associant l'interféron standard à la ribavirine et, actuellement, sur l'interféron pégylé en association à la ribavirine.

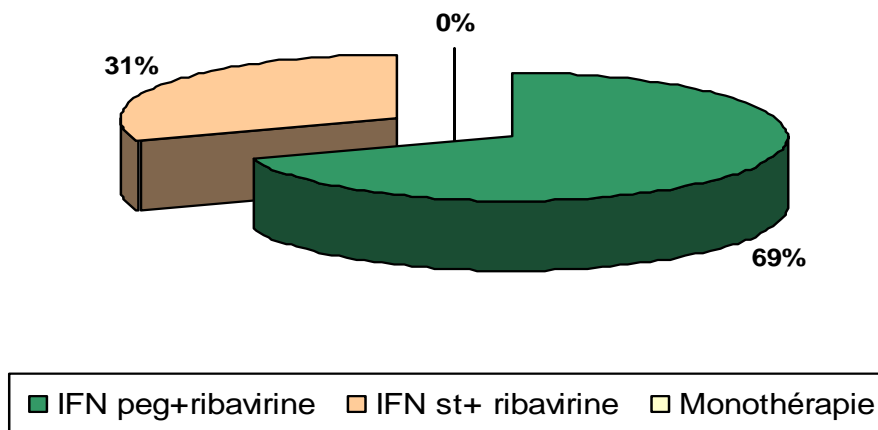
Nous avons suivi cette évolution pharmacologique chez nos patients et nous avons constaté que **les schémas thérapeutiques utilisés dans notre série ont connu de l'innovation au fil des années.**



*Graphique n° 8 : Evolution de la bithérapie en fonction du temps.*

Avant l'an 2003, le traitement le plus utilisé était une bithérapie associant l'interféron standard à la ribavirine.

Après l'an 2003, l'interféron standard est complètement abandonné au profit de l'interféron pégylé, ainsi ; la bithérapie associant l'interféron pégylé à la ribavirine est devenue le traitement de référence de l'hépatite virale C chronique.



*Graphique n°9 : Taux des schémas thérapeutiques utilisés selon leur type.*

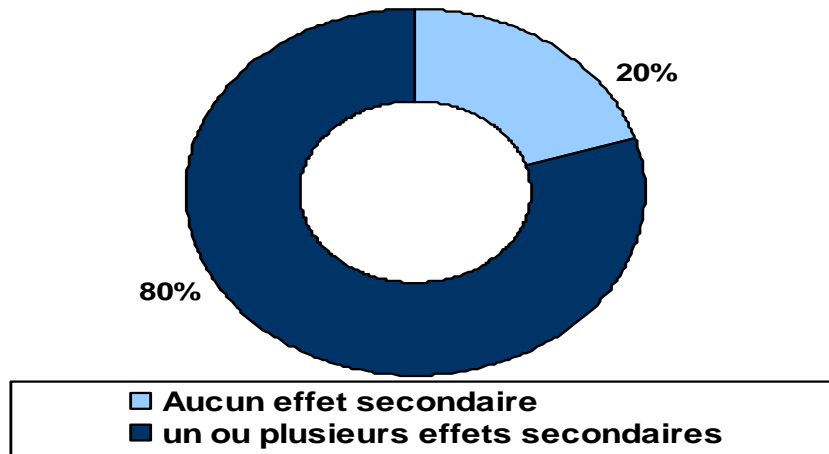
La répartition de tous les cas selon le schéma thérapeutiques dont ils ont bénéficié, trouve **une prédominance de la bithérapie associant l'interféron pégylé à la ribavirine** par rapport à celle associant l'interféron standard à la ribavirine.

La monothérapie n'a pas eu d'indication dans notre série.

#### **IV-4: Tolérance du traitement antiviral :**

Les progrès thérapeutiques importants ne doivent pas faire oublier que la tolérance de ces traitements est médiocre avec de nombreux effets secondaires nécessitant parfois une diminution des doses, voire un arrêt de l'un ou des deux médicaments, amputant ainsi les chances du succès thérapeutique.

Chez nos patients, les effets secondaires du traitement antiviral et leur impact sur l'observance thérapeutique sont rapportés et résumés sur les illustrations suivantes.



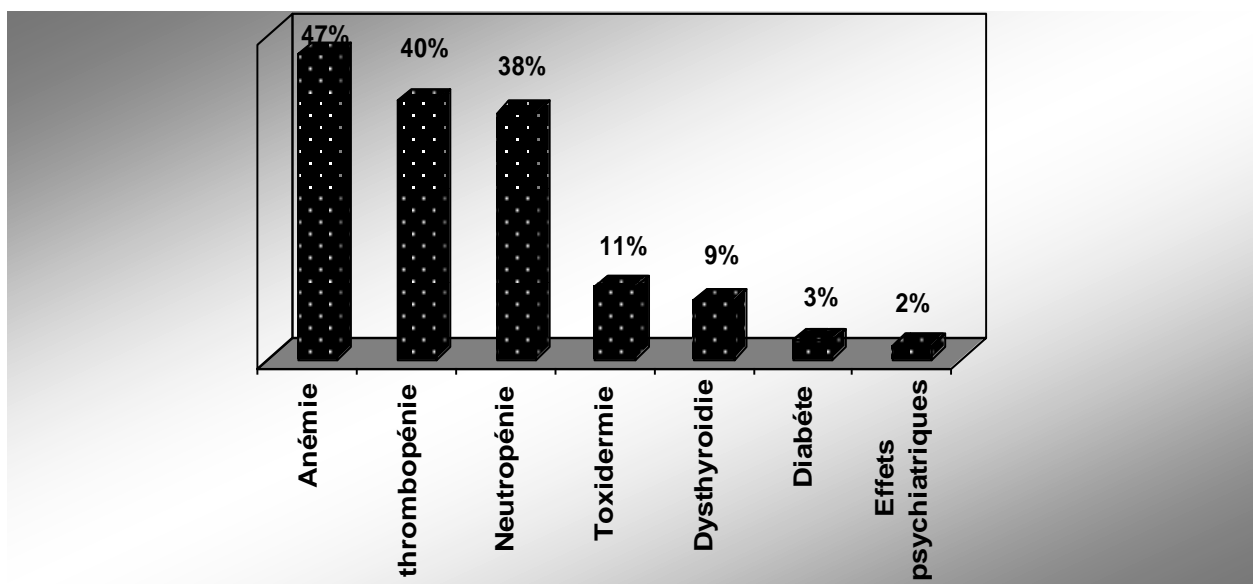
Graphiques n°10 : Fréquence des effets secondaires  
chez les patients traités par les antiviraux.

**Les effets secondaires dans notre série sont fréquents ;** seulement 20% des cas se sont échappés aux effets secondaires du traitement contre 80% des cas qui ont développé un ou plusieurs effets secondaires.

#### IV-4-1 : Les effets secondaires du traitement antiviral.

*Tableau n°III : Taux et effectifs des effets secondaires selon leur type.*

Effets secondaires	Effectifs	Taux (%)
Anémie	42	47%
thrombopénie	36	40%
Neutropénie	34	38%
Toxidermie	10	11%
Dysthyroïdie	8	9%
Diabète	3	3%
Effets psychiatriques	2	2%



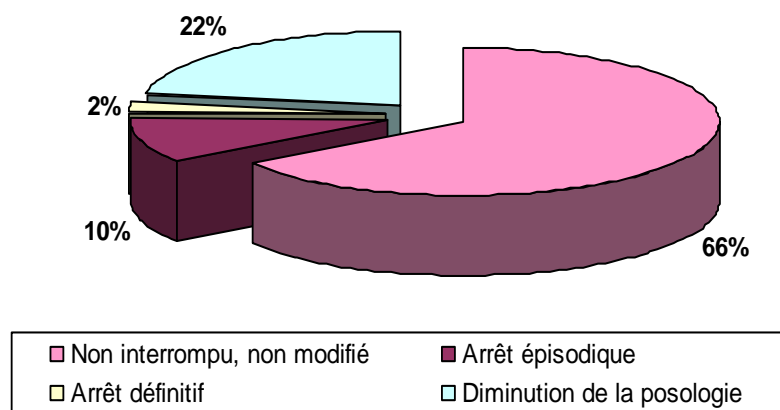
*Graphique n°11 : Fréquence des effets secondaires selon leur type.*

**Les effets secondaires hématologiques relatifs au traitement antiviral sont les plus fréquents** incluant par ordre de fréquence : des anémies dans 47%, des thrombopénies dans 40% et des neutropénies dans 38% des cas.

La toxidermie, la dysthyroïdie et le diabète secondaire sont moins fréquents, ils surviennent respectivement dans 12%, 9% et 3% des cas.

Les effets secondaires psychiatriques, en particuliers les manifestations dépressives, sont rares.

#### **IV-4-2 : Influence des effets secondaires sur l'observance thérapeutique**



Graphique n°11 : Influence des effets secondaires sur l'observance thérapeutique.

**En dépit de la fréquence des effets secondaires, le schéma thérapeutique chez nos patients fut respecté dans les 2/3 des cas.** Dans les 34% restants, une modification thérapeutique s'est imposée avec 22% de diminutions de doses et 10% d'arrêts épisodiques. Les arrêts définitifs sont rares. Ce résultat découle d'une gestion précoce et adéquate de l'effet secondaire par l'addition d'un traitement complémentaire symptomatique.

## V- RESULTAS THERAPEUTIQUES :

Nous avons restreint l'étude des résultats thérapeutiques aux patients chez qui le traitement est achevé depuis un intervalle post thérapeutique supérieur ou égal à 24 semaines.

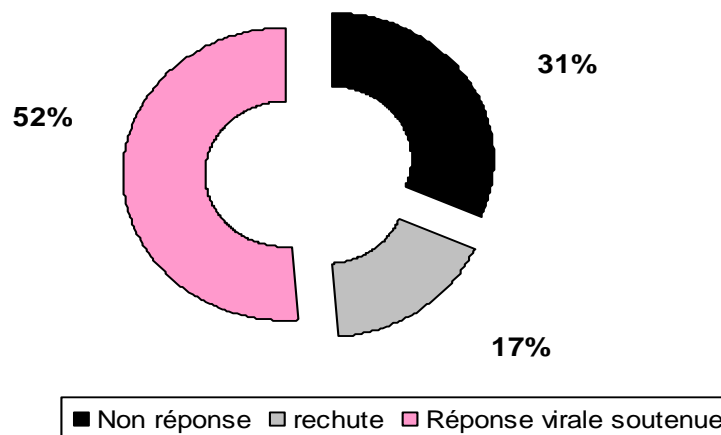
### V-1 : Etude globale.

Le suivi périodique de la cinétique de la charge virale au cours du traitement et jusqu'à 24 semaines d'arrêt du traitement nous a permis de définir des résultats thérapeutiques préliminaires relatifs à la 1<sup>ère</sup> cure thérapeutique. Nous avons pris comme critères d'évaluation de la réponse virologique ceux recommandés à l'échelle international, définis comme suit : [13, 14, 15]

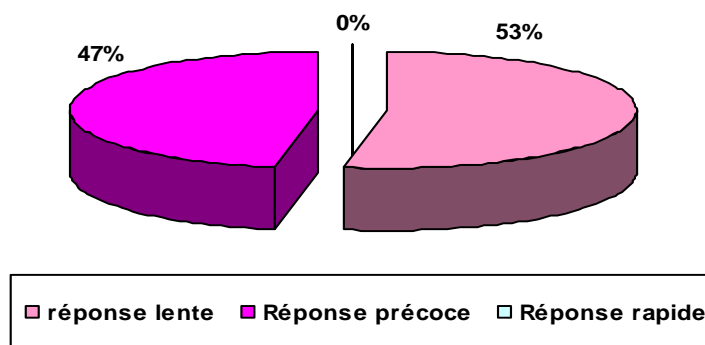
- **Une réponse virologique prolongée** lorsque la virémie en fin de traitement est négative, complète et durable ; si l'ARN-VHC reste indétectable 24 semaines après la fin du traitement ; Cela correspond dans la majorité des cas à une guérison définitive.
- **Une réponse rapide** est définie par un ARN négatif à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement
- **Une réponse précoce** est définie par un ARN négatif à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement
- **Une réponse lente** est définie par la diminution de l'ARN de plus de 2log à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement.
- **Un échappement**, si l'ARN-VHC devient indétectable en cours de traitement, mais se positive avant la fin de la thérapie ;

- **Une rechute** lors d'une négativation de l'ARN-VHC sous traitement, avec re-positivité durant le suivi post-thérapeutique ;
- **Une non-réponse** si l'ARN-VHC reste détectable en fin de traitement.

La non réponse virologique doit être distinguée de la rechute qui est caractérisée par un ARN viral indétectable pendant le traitement mais réapparaissant à distance de l'arrêt de ce dernier.



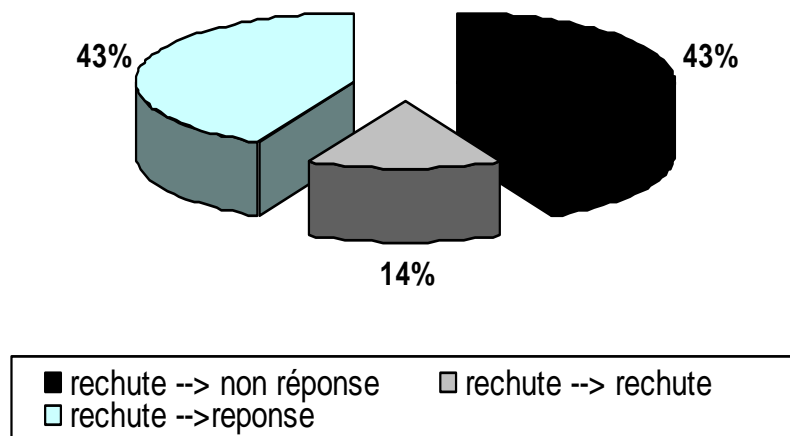
Graphique n° 12 : Répartition selon les résultats thérapeutiques de la 1ère cure



Graphique n° 13 : répartition des réponses virologiques soutenues

L'analyse de nos résultats objective **52% de réponses virales prolongées** dont 53 % de réponses lentes et 47% de réponses précoces, **31% de rechutes** et **17% de non réponses**.

Les cas de rechutes, obtenus après la première cure et qui représentent 31% des cas, ont bénéficié d'une seconde cure antivirale associant l'interféron pégylé à la ribavirine, les résultats de cette seconde cure sont résumés sur le graphique Suivant.



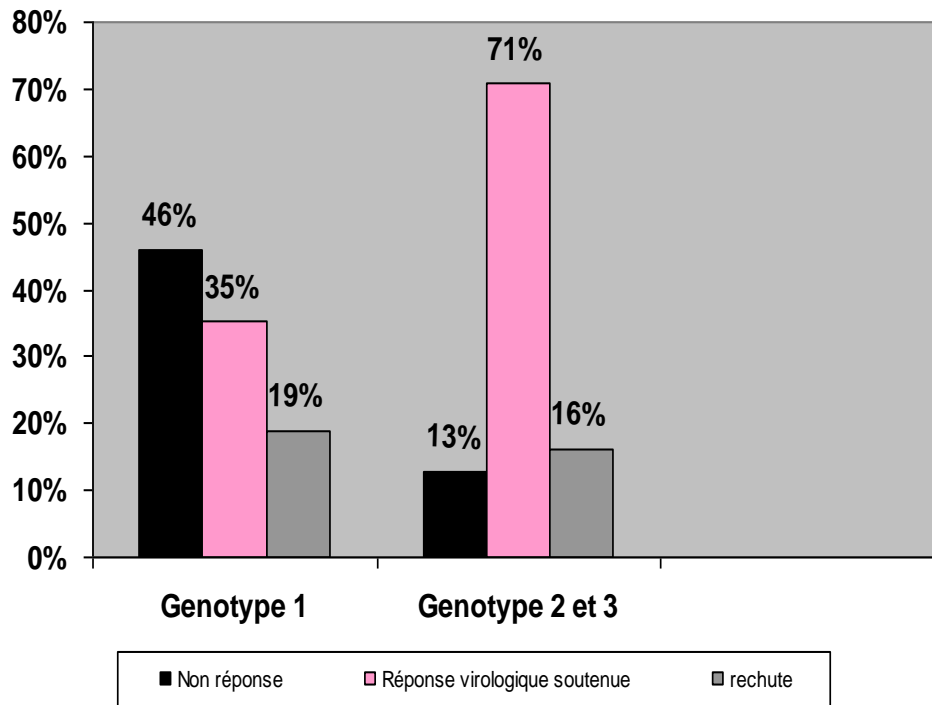
Graphique n° 14 : répartition des rechutes selon les résultats de la 2ème cure.

Parmi les rechuteurs, 43% ont eu une réponse virologique prolongée au bout de la seconde cure contre 57% d'échec thérapeutique dont 43% de non réponse et 14% de deuxième rechute.

La mortalité relative à l'hépatite virale C chronique est survenue dans 4,5% des cas, elle est secondaire à l'évolution rebelle d'une cirrhose compliquée ou non de carcinome hépato- cellulaire.

## V-2 : Résultats thérapeutiques en fonction des facteurs liés à l'agent pathogène :

### V-2-1 : Répartition des résultats en fonction du génotype viral :

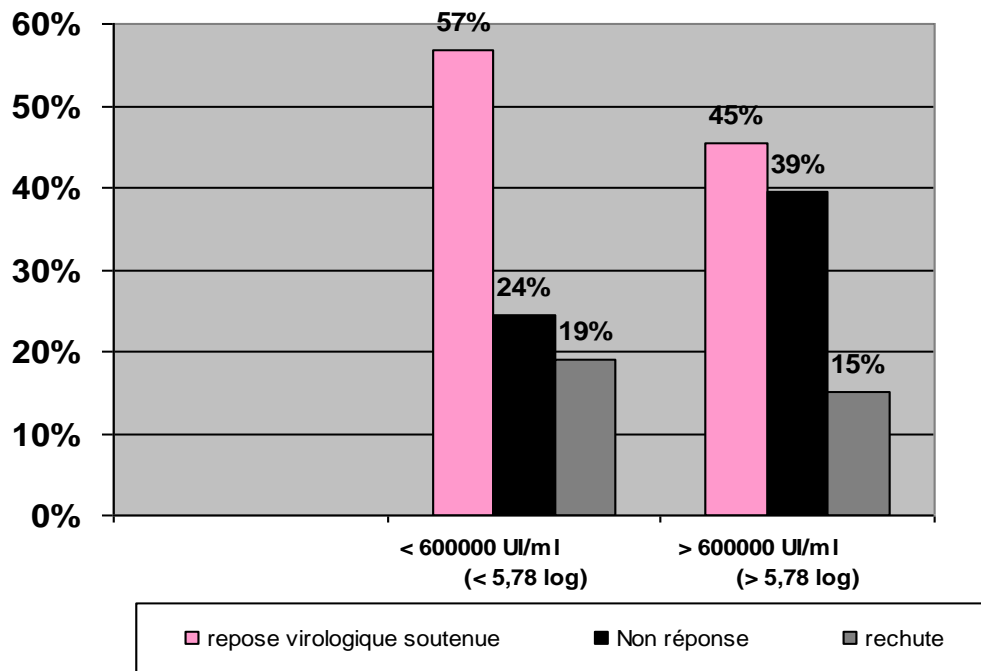


*Graphique n°15 : Résultats thérapeutiques en fonction du génotype viral.*

Le génotype viral 1 constitue un facteur prédictif majeur de mauvaise réponse virologique ; en effet, la répartition des résultats thérapeutiques en fonction du génotype viral nous montre une supériorité importante du taux de réponses virales soutenues chez les patients infectés par un génotype non 1 (2 ou 3) en comparaison avec ceux infectés par un génotype 1 ; 71% versus 35%. En revanche, le taux d'échec thérapeutique atteint les 65% chez les patients infectés par un génotype 1 dont 46% de non réponse et 19% de rechute.

### V-2-2 : Répartition des résultats en fonction de la charge virale initiale :

Nous avons reparti les résultats thérapeutiques selon la charge virale initiale en prenant comme valeur de distinction entre une charge virale initiale faible et élevée la valeur seuil de 600.000UI/ml, utilisée dans de nombreuses études internationales.



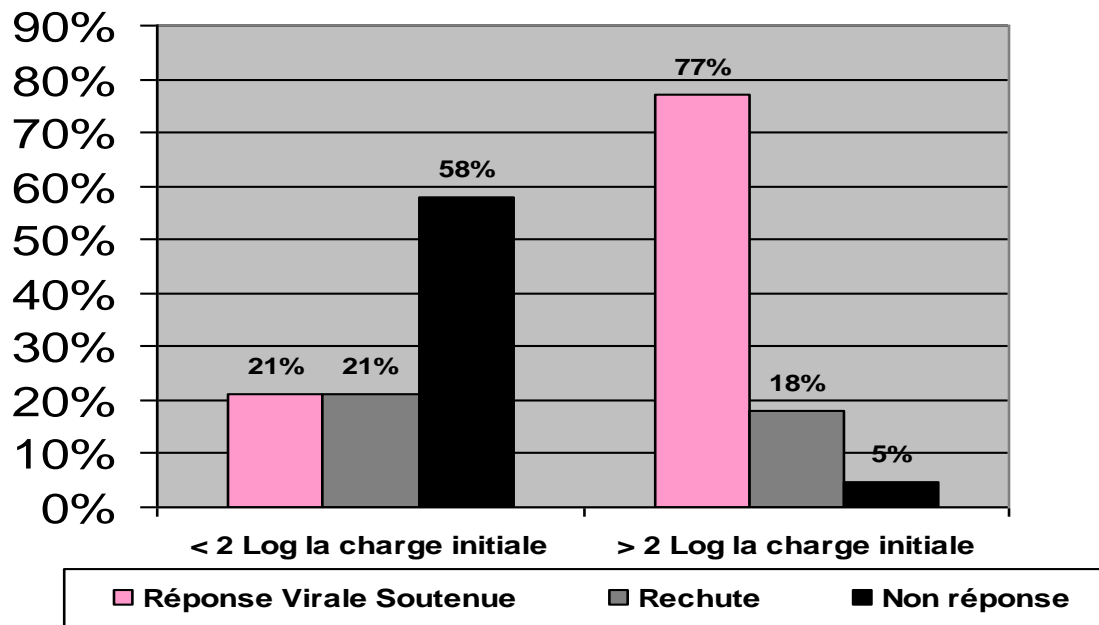
Graphique n°16 : Les résultats thérapeutiques en fonction de la charge virale initiale

D'après l'analyse des résultats obtenus, **la charge virale initiale élevée constitue un facteur de mauvaise réponse virologique** ; en effet, l'augmentation de la charge initiale au dessus de la limite seuil implique une diminution des réponses virales soutenues de 57% à 45% contre une augmentation des non réponses de 24% à 39%.

### V-2-3: Répartition des résultats en fonction de la charge virale à 12 semaines de traitement :

L'étude cinétique de la charge virale au cours du traitement implique l'évaluation de cette charge, en valeur logarithmique, à 12 semaines de traitement et la comparaison de celle-ci avec la charge virale initiale.

La diminution de la charge virale à 12 semaines de traitement au dessus ou au dessous de 2 log la charge initiale a constitué un critère de sélection de 2 groupes dans notre série.



*Graphique n°17 : répartition des résultats en fonction de la décroissance de la charge virale à 12 semaine de traitement*

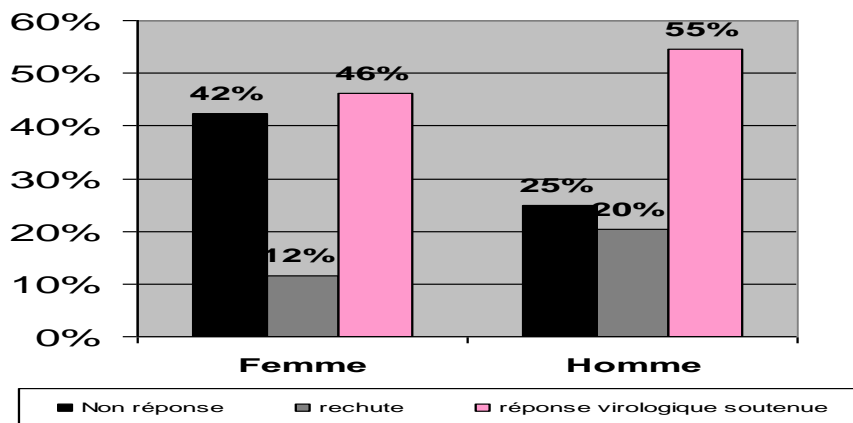
Le graphique, résumant les résultats, illustre une grande disparité entre les deux groupes. Les patients chez qui la diminution de la charge virale à 12 semaines de traitement n'excède pas les 2 log la charge initiale présentent un taux d'échec thérapeutique qui atteint 79%. En revanche, les patients ayant

une diminution de la charge virale à 12 semaines de traitement supérieure à 2 log la charge initiale voire une charge virale indétectable ont été candidats à 77% de réponses virales soutenues contre 23% seulement d'échec thérapeutique.

La négativation de la charge virale ou la diminution de celle-ci, à 12 semaines de traitement, d'en moins 2 logarithme la charge initiale constituent deux facteurs prédictifs précoces de bonne réponse virologique.

### V-3 : Résultats thérapeutiques en fonction des facteurs liés à l'hôte :

#### V-3-1 : Résultats thérapeutiques en fonction du sexe :



*Graphique n°18 : résultats thérapeutiques en fonction du sexe*

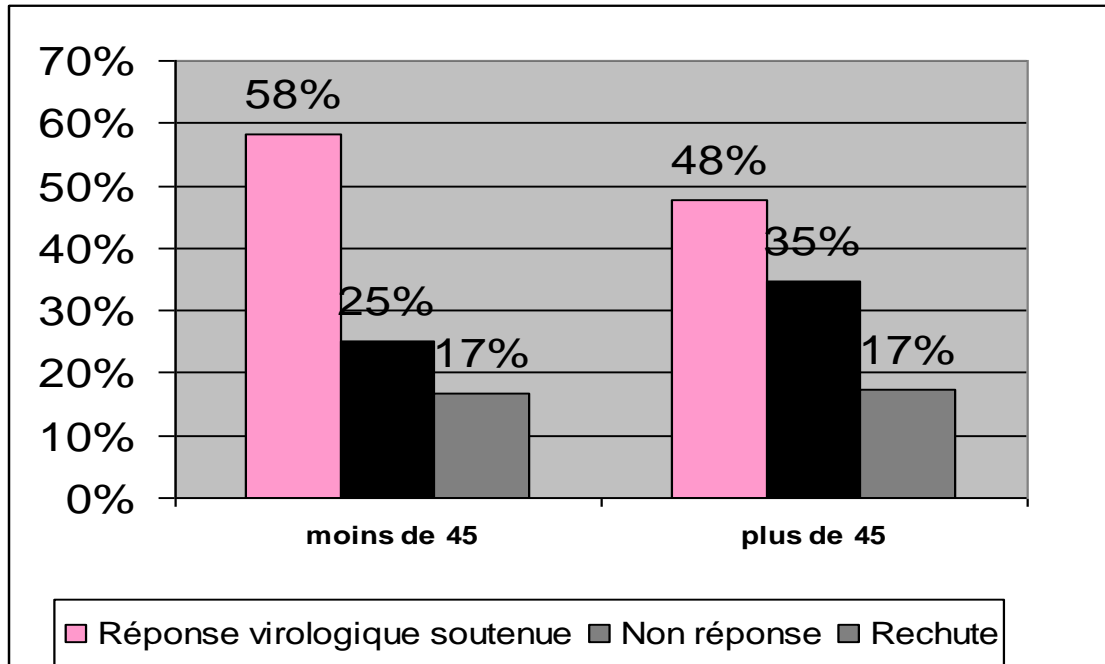
Le taux des réponses virales soutenues est plus important chez les hommes que chez les femmes, 55% versus 46%.

Le taux des échecs thérapeutiques est plus important chez les femmes, notamment le taux des non réponses qui atteint les 42% contre 25% de non réponses chez les hommes.

**Le sexe féminin représente, par conséquent, un facteur prédictif de non réponse virologique.**

### V-3-2 : Résultats thérapeutiques en fonction de l'âge :

L'âge de 45 ans est utilisé dans de nombreuses études comme âge limite pour étudier l'influence de l'âge sur les résultats thérapeutiques.

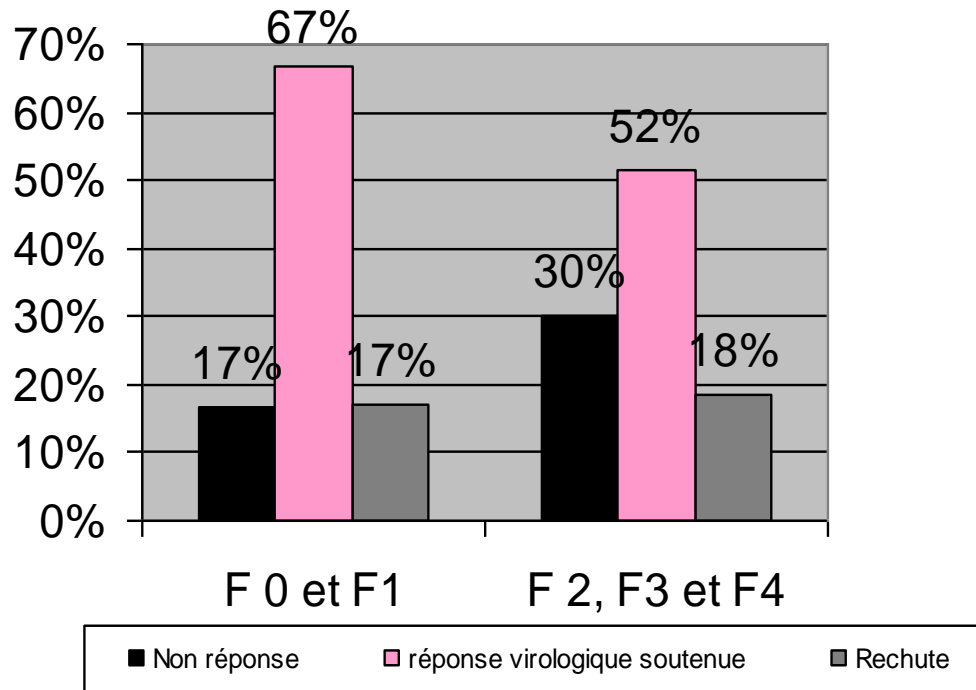


*Graphique n°19: répartition des résultats thérapeutiques en fonction de l'âge.*

Nous avons pris la même valeur pour réaliser une étude similaire chez nos patients et nous avons constaté, au terme de cette étude, que **l'âge jeune constitue un facteur prédictif de bonne réponse virologique** : chez les jeunes, les réponses virales soutenues ont atteint 58% contre 25% seulement de non réponses. Chez les patients de plus de 45ans, le taux de réponses virales soutenues chute jusqu'à 48% et les non réponses arrivent à 35%.

Les rechutes sont indifférentes au sexe.

**V-3-3 : Résultats thérapeutiques en fonction du stade initial de l'atteinte hépatique :**



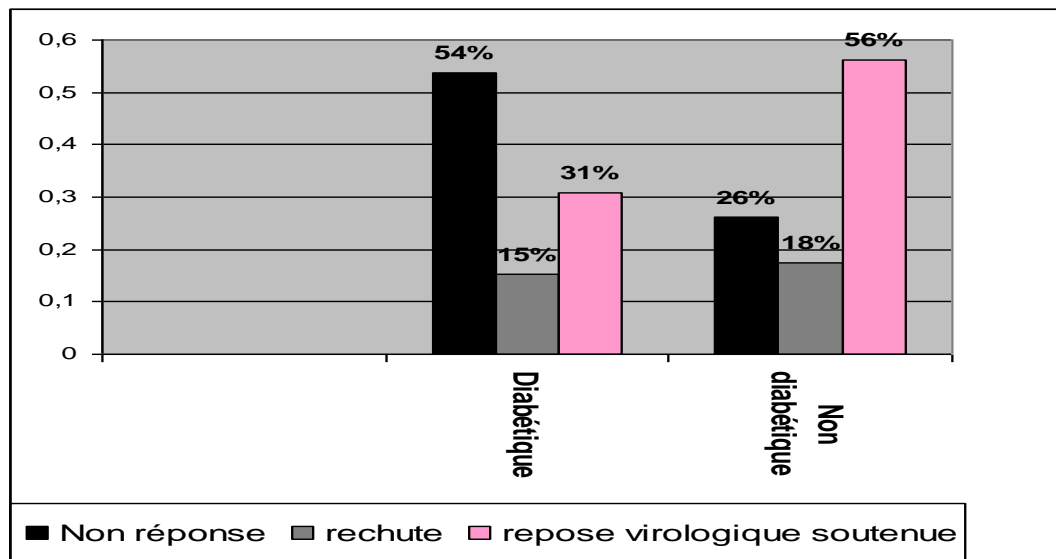
*Graphique n°20 : Résultats thérapeutiques en fonction des résultats du stade histologique de la fibrose*

**L'atteinte hépatique minimale (F0 et F1) est un facteur de bonne réponse virologique ;** il est à l'origine, dans notre série, de 67% de réponses virales soutenues et de 17% seulement de non réponses versus 52% de réponses virales soutenues et 30% de non réponses chez les patients ayant, initialement, une hépatite chronique modérée à sévère (F2, F3 et F4).

Les rechutes sont indifférentes au stade de fibrose.

### V-3-4: Résultats thérapeutiques en fonction des pathologies associées.

Dans le cadre de l'étude des facteurs liés à l'hôte, prédictifs de la réponse virologique, nous avons pris l'exemple du diabète qui constitue 19,10% des cas dans notre série pour étudier l'influence de cette tare sur les résultats thérapeutiques.

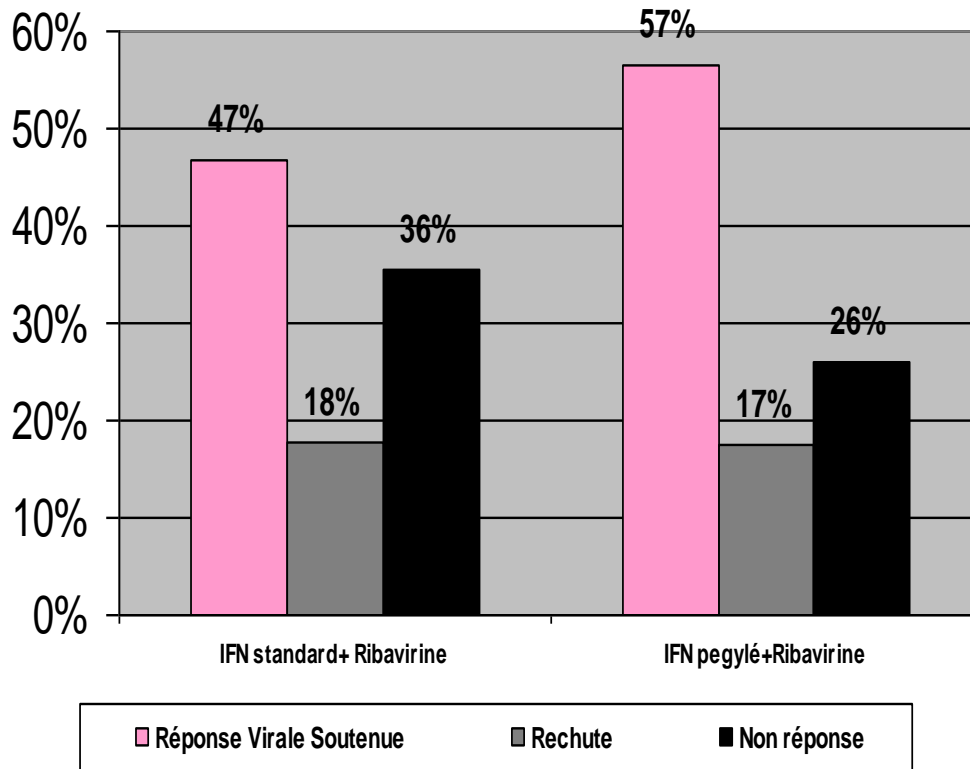


*Graphique n° 21 : Répartition des résultats thérapeutiques en fonction de l'association du diabète.*

L'association d'un diabète à une hépatite virale C chronique s'accompagne d'une ascension importante du taux des non réponses de 26%, chez les non diabétiques à 54%, chez les diabétiques. En parallèle avec cette ascension, on note une chute aussi importante des réponses virales soutenues de 65%, chez les non diabétiques, à 31% chez les diabétiques. Le taux des rechutes est peu influencé par cette tare.

**On en déduit que le diabète constitue un facteur prédictif d'échec thérapeutique.**

**V-4 : Résultats thérapeutiques en fonction du schéma thérapeutique utilisé :**



*Graphique n°22 : répartition des résultats selon le schéma thérapeutique utilisé*

L'optimisation de la bithérapie antivirale par la pégylation fut accompagnée, dans notre série, d'une optimisation du taux des réponses virales soutenues ; une ascension de celui-ci de 47% à 57% contre une chute parallèle des non réponses qui sont passées de 36% à 26%. Le taux des rechutes garde les mêmes taux.

**On en déduit que les propriétés pharmacologiques apportées par la pégylation ont constitué un facteur de réponse virologique soutenue.**



## **I- L'HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C : [1, 2,3]**

### **I-1 : Modes de transmission :**

Le VHC a principalement une transmission parentérale, ce qui explique la forte prévalence de cette infection chez les hémophiles, les sujets transfusés ou ayant reçu des lots de  $\gamma$ -globulines contaminés avant l'introduction des marqueurs indirects d'infection non-A et non-B en Novembre 1988 et avant le dépistage des anticorps anti-VHC en Mars 1990, les usagers de drogues par voie veineuse ou nasale et chez le personnel soignant potentiellement liées aux piqûres accidentelles. [26, 28]

Les effractions cutanées avec du matériel contaminés lors du tatouage, de percement, d'acupuncture ou de rasages collectifs sont susceptibles de transmettre le VHC. La transmission sexuelle est théoriquement possible mais rarement observée. La transmission verticale materno-foetale est notée surtout chez les enfants nés de mère virémique.

D'autres modes de contamination existent puisque, après des interrogatoires poussés, environ 20 % des patients ayant une infection par le VHC n'ont pas de facteur de risque identifié. [2, 3]

### **I-2 : Evolution naturelle de l'infection par le VHC :**

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

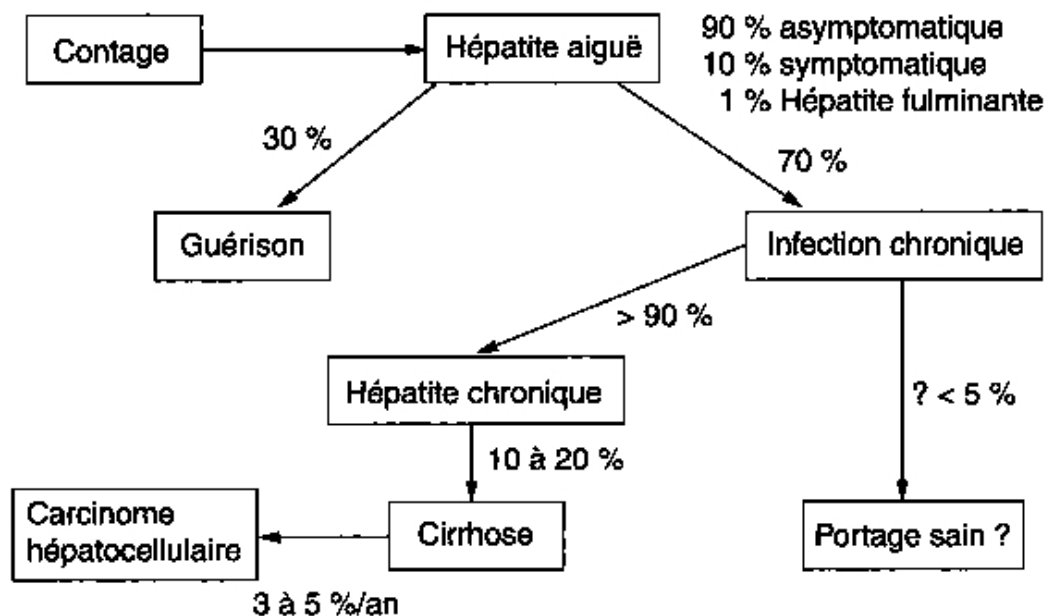
Après l'hépatite aiguë, le risque principal de l'infection virale C est le passage à la chronicité observée chez 60 à 80% des patients, cela signifie que

30% des patients vont guérir spontanément. La possibilité d'un portage sain du VHC est réelle mais reste minoritaire (moins de 5%). [27, 28, 29].

Le syndrome pré ictérique (arthralgies, rash cutané ou fièvre) est observé chez moins de 20 % des patients et l'ictère chez environ 10 % des patients. Le caractère le plus souvent asymptomatique de l'hépatite aiguë rend compte du fait que le diagnostic d'infection virale C est habituellement fait à un stade d'hépatite chronique.

Un certain nombre de manifestations extra hépatiques peuvent compliquer l'évolution de l'infection virale C. Il s'agit principalement de manifestations auto-immunes ou générales. [1, 2, 3, 26]

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC justifie une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce afin d'éviter la cascade évolutive de l'hépatite chronique à la cirrhose et de la cirrhose au carcinome hépatocellulaire. [26]



*Graphique n° 23 : Résumé de l'histoire naturelle de l'infection virale C. [1]*

Dans notre série, on note également cette latence diagnostique puisque 86% d'hépatites chroniques C sont inaugurales à un stade modéré à sévère (F2, F3 ou F4) (**Graphique n° 6**). Ce retard diagnostique est expliqué par la dominance du caractère asymptomatique de l'hépatite virale C au stade aigu estimée à 90%.

## **II- LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION PAR LE VHC :**

Il n'y a aucun parallélisme clinico-histologique. Le signe principal est l'asthénie, inconstante et habituellement fluctuante. Le plus souvent, la maladie est tout à fait latente et n'apparaît qu'à l'occasion d'un examen systématique. [26, 28]

La présence des anticorps anti-VHC témoigne d'une rencontre antérieure avec le virus mais ne peut permettre d'en affirmer la guérison ou la persistance. La caractérisation des anticorps anti-VHC de type IgM ne permet pas d'affirmer avec certitude le caractère actif de l'infection. Le diagnostic d'une infection active par le VHC repose donc sur la seule identification de l'ARN viral par PCR.

Le diagnostic d'hépatite chronique peut être porté, d'une manière générale, en présence de lésions associant nécrose, inflammation et fibrose présentes depuis un délai théorique d'au moins 6 mois. Le diagnostic d'hépatite chronique virale comprend plusieurs temps :

- Estimation de la sévérité des lésions d'activité et de fibrose hépatiques.
- Enquête étiologique à la recherche des causes de contamination par le VHC,

- Exclusion des autres causes d'hépatite chronique : médicamenteuses (amiodarone, acide tiénilique, alphas-méthyl-dopa, chlorpromazine, clométacine, isoniazide, malféate de perhexilline...), auto-immunes survenant surtout chez des femmes, associées à des marqueurs d'auto-immunité et à des maladies auto-immunes (dysthyroïdie, polyarthrite rhumatoïde...) ou métaboliques (Une maladie de Wilson, une hémochromatose,...).
- Prévention de la dissémination au conjoint et à l'entourage ;
- Dépistage systématique d'une infection VIH associée qui modifie l'histoire naturelle de l'infection et les chances de succès thérapeutique.
- Discussion de l'intérêt d'un traitement antiviral.
- Eliminer les contre-indications du traitement.

### **III- LE TRAITEMENT DE L'HEPATITE VIRALE C CHRONIQUE :**

#### **III-1 : Les objectifs thérapeutiques : [16, 12,42, 43, 44]**

La physiopathogénie des infections virales hépatotropes et leurs conséquences étant principalement liées à la réplication virale, il est logique d'avoir, comme premier objectif, un arrêt durable de la réplication virale définie par une charge virale négative 6 mois après l'arrêt du traitement (une réponse virale soutenue). Ce premier objectif atteint permet d'espérer :

- La diminution des lésions hépatiques et le ralentissement de l'évolution de la fibrose, afin de diminuer le risque de passage à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire,

- la régression des manifestations extra hépatiques, en particulier le syndrome pseudo grippal voire une vascularite systémique,
- la diminution du risque de contagiosité,
- la diminution du risque de réinfection du greffon
- et le blocage des processus aboutissant à la fibrose hépatique.

Ces objectifs peuvent être respectés pour le VHC puisqu'il n'y a pas de réserves de transcription de l'ARN du VHC au cours du cycle répliatif du virus avec ses risques de mutagenèse insertionnelle comme pour le VHB.

### **III-2 : Les moyens thérapeutiques : [19, 17]**

L'interféron  $\alpha$  était, jusqu'en 1995, le traitement de référence de l'hépatite chronique C à une dose de 3 MU, trois fois par semaine, pendant 12 mois

Depuis 1995, l'association à la ribavirine a permis de doubler les chances de succès. Cet analogue nucléotidique a une activité antivirale synergique lorsqu'elle est associée à l'interféron.

L'Association ribavirine interféron pégylé constitue le traitement de référence depuis l'an 2006. [33, 34, 35, 36, 37, 38]

Dans notre série, la bithérapie associant l'IFN pégylé à la ribavirine fut introduite depuis l'an 2001 pour devenir le traitement unique et de référence.

**Les interférons** sont des formes recombinantes de l'interféron endogène, produites sous l'effet de différents stimuli, notamment les infections virales, elles agissent par quatre mécanismes, un effet antiviral direct qui découle de l'adhésion de la molécule à des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules infectées, cette fixation déclenche l'activation d'enzymes

intracellulaires favorisant la traduction de diverses protéines qui rendront la cellule plus résistante aux infections virales, et un effet immuno-modulateur par augmentation de l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et stimulation des lymphocytes CD4 et CD8. Les interférons ont en outre une action antifibrosante par diminution du transforming growth factor (TGF) bêta et une action antiproliférative. [1, 2, 3]

**L'interféron pégylé** est constitué de l'interféron standard lié à du polyéthylène glycol ; la pégylation de l'interféron diminue la clairance rénale du médicament, prolonge sa demi-vie et augmente sa concentration plasmatique ; de ce fait, une seule injection par semaine suffit. En dehors de la simplification du schéma d'injection, le profil pharmacocinétique de l'interféron pégylé donne également un avantage théorique en terme d'effet antiviral et immuno-modulateur. Deux types d'interféron pégylé ont été approuvés : l'interféron pégylé :  $\alpha$ -2a et  $\alpha$ -2b qui sont administrées une fois par semaine par voie sous cutanée.

**La Ribavirine** est une analogue nucléotidique de la guanosine qui a une action antivirale prouvée in vitro et in vivo, elle réduit la réplication du génome viral et elle a en outre une action immuno-modulatrice stimulant la réponse par les lymphocytes TH1 et réduisant la production des cellules TH2. Elle agit en synergie avec l'IFN.

**L'Amantadine** est un agent efficace contre les virus de type influenza A et qui était proposé dès l'an 1997 pour son rôle possible dans l'hépatite virale chronique C. Il semble avoir une efficacité additive ou synergique antivirale avec l'interféron et la ribavirine mais aucun essai n'a pu montrer son efficacité.

La recherche de nouveaux agents antiviraux est en cours, mais la plupart de ces molécules STAT-C (Specific Target Antiviral Therapy) ne pourront être utilisées qu'en trithérapie avec l'interféron pégylé et la ribavirine.

**La transplantation hépatique** est indiquée soit en cas de cirrhose décompensée, soit en cas de CHC mais la réinfection du greffon survient dans la quasi-totalité des cas.

Des études ont montré que certains facteurs associés à l'infection virale C peuvent influencer la réponse au traitement et l'évolution de la maladie. Il est important de les prendre en compte dans une approche globale du patient qu'il soit ou non traité :

- Le sevrage alcoolique : la consommation excessive semble associée à une augmentation de la réplication virale et à une résistance au traitement antiviral et conduit à une évolution plus rapide de l'hépatopathie.

- La réduction pondérale : étant donné que l'obésité est un facteur de stéatose, elle-même associée à une progression plus rapide de la fibrose. En outre, il réduit les chances de succès thérapeutiques.

- Le sevrage tabagique : les études suggèrent que le tabagisme augmente la sévérité de l'atteinte hépatique, compte tenu du bénéfice du sevrage tabagique sur la santé.

- La vaccination : le vaccin vis-à-vis du VHB est recommandé, en raison du risque de co-infection avec le VHC qui est un facteur pronostique péjoratif.

### **III-3 : Les modalités et indications thérapeutiques [13, 14, 15, 27, 28, 29,45, 46]**

Le traitement est indiqué en cas d'infection virale responsable d'une hépatite chronique authentifiée par la présence d'ARN viral dans le sérum, quelle que soit l'activité sérique des aminotransférases et/ou en cas de complications extra hépatiques de l'infection, principalement à type de vascularite. [27, 28, 29]

Les indications du traitement reposent, également, sur l'évaluation des lésions histologiques du foie, mais doivent être modulées par la prise en compte de facteurs individuels tels qu'une altération de la qualité de vie, l'âge et la co-morbidité. Ces éléments permettent d'apprécier au mieux les bénéfices et les risques du traitement. [13, 14, 15]

#### **II-3-1 : La bithérapie antivirale :**

Le traitement de référence est une bithérapie associant l'interféron pégylé à la Ribavirine. Les recommandations thérapeutiques associent un des deux schémas suivants :

- IFN PEG  $\alpha$ -2a : 180 $\mu$ g/semaine + Ribavirine : 800mg/j en dessous de 65Kg, 1000mg entre 65 et 85Kg et 1200 mg au-delà.
- IFN PEG  $\alpha$ -2b : 1,5 $\mu$ g/Kg/semaine + Ribavirine : 800mg/j en dessous de 65Kg, 1000mg entre 65 et 85Kg et 1200 mg au delà.

La bithérapie s'applique aux malades suivants :

- les patients n'ayant jamais été traités (patients naïfs) et sans contre indications au traitement.

- Les patients co-infectés VHC-VIH n'ayant pas reçu de traitement anti-VHC.
- les patients rechuteurs après une monothérapie à l'IFN
- Les patients non répondeurs à la monothérapie IFN.

La prise en charge de la non réponse et de la rechute nécessite une identification des causes cette insuffisance thérapeutique d'un côté et une seconde cure antivirale d'un autre.

La seconde cure implique une bithérapie associant l'IFN peg à la ribavirine voire une trithérapie avec introduction de l'Amantadine dont l'intérêt additif n'a été suggéré que chez les patients non répondeurs ou rechuteurs. Ce type de stratégie développée dans l'étude EPIC incluant 1843 patients a permis d'obtenir, par la simple reprise thérapeutique, 21% de RVS [45, 56]

Dans notre série, parmi les 17% des cas qui ont fait une rechute préliminaire et ont bénéficié, par conséquent, d'une seconde cure antivirale, 43% ont obtenu une RVP après le retraitement contre 57% d'échec thérapeutiques (43% de non réponses et 14% de seconde rechute). (**Graphique n° 12 et 14.**)

### **II-3-2 : La monothérapie antivirale :**

#### **\* L'IFN PEG en monothérapie :**

La posologie recommandée est pour l'IFN PEG  $\alpha$ -2a de 180 $\mu$ g/semaine et pour l'IFN PEG  $\alpha$ -2b de 1 $\mu$ g/Kg/semaine. Ce traitement est proposé en cas de contre-indication à la Ribavirine, en particulier en cas de thalassémie ; si on est dans une perspective d'éradication virale. Ce traitement peut être

également proposé en tant que traitement d'entretien pour essayer de ralentir la progression de la fibrose en cas de non réponse virologique ; la durée du traitement est fonction de la réponse biochimique et de la tolérance.

**\* L'IFN standard en monothérapie :**

En utilisant un des deux schémas :

- L'IFN 5MU/jour pendant 4semaines, puis 5MU 3fois/semaine pendant 20semaines.
- L'IFN 10MU/jour jusqu'à la normalisation des transaminases.

Ce schéma est indiqué en cas de primo-infection par le VHC asymptomatique, en cas d'hépatite aigue C ictérique si la recherche de l'ARN viral effectuée 12 semaines après le début de l'ictère est positive ; ce schéma est également proposé chez les dialysés.

**\* La Ribavirine en monothérapie :**

L'indication est posée pour les patients ayant une fibrose F3 ou une cirrhose et une contre-indication ou une intolérance à l'IFN.

Dans notre série, la monothérapie n'a pas eu de place dans la prise en charge thérapeutique des patients infectés, le traitement de référence fut une bithérapie associant l'interféron et la ribavirine dont 69 % est à base d'interféron pégylé  $\alpha$ -2a (*Graphique n° 9*).

### **II-3-3 : La durée du traitement :**

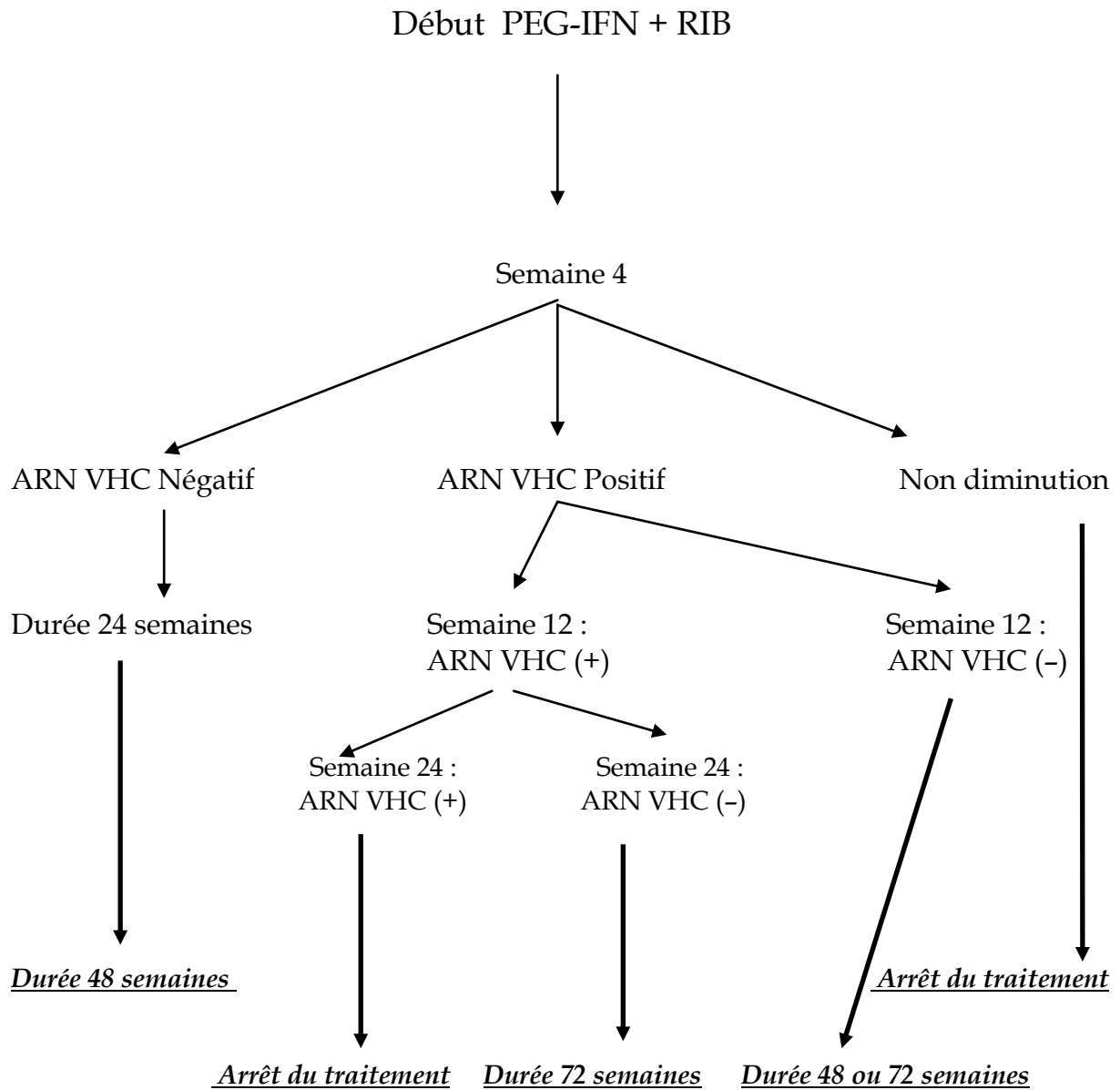
Jusqu'à l'an 2008, la durée du traitement antivirale était fonction du génotype viral ce qui a permis deux modalités de traitement :

- ◆ chez les malades infectés par le génotype 1, la durée du traitement est de 48 semaines. En l'absence de données suffisantes, la même durée a été suggérée pour les malades infectés par les génotypes 4, 5 et 6.
- ◆ chez les malades infectés par le génotype 2 ou 3, la durée de traitement est de 24 semaines.

La durée thérapeutique a été fixée de façon univoque sans réellement tenir compte de la cinétique individuelle de décroissance virale sous traitement, ainsi la durée optimale du traitement doit tenir compte de la charge virale initiale, du degré de fibrose et surtout du délai nécessaire pour obtenir une virémie indétectable.

Actuellement, la durée du traitement antiviral est individualisée pour chaque malade ; "une durée thérapeutique à la carte". Un nouvel algorithme fondé sur la réponse virologique à la 4<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> semaine tout génotype confondu fut proposé en 2009. [53]

**Dans notre série, la durée du traitement rejoint le schéma thérapeutique ancien basé sur le type du génotype viral.**



Graphique n°24 : Nouvel algorithme 2009 fondé sur la rapidité de réponse virologique tout génotype confondu [53]

#### IV: LES CONTRE -INDICATIONS DU TRAITEMENT :

En pratique, les contre indications du traitement antiviral, absolues ou relatives, sont si nombreux qu'elles ne doivent pas être prises en compte de façon dogmatique, mais adaptées à chaque patient.

Tableau n° II : les principales contre-indications du traitement antiviral.

##### Contre-indications de l'association interféron et ribavirine

- hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.
- Hépatite auto-immune ou antécédent de maladie auto-immune.
- Maladie psychiatrique sévère ou antécédent de maladie psychiatrique sévère.
- Troubles thyroïdiens non contrôlés.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Epilepsie ou anomalie du système nerveux central.
- Grossesse.
- Maladie cardiaque instable ou non contrôlée dans les 6 derniers mois.
- Hémoglobinopathie : thalassémie ou drépanocytose.

## V- LE DEPISTAGE ET LA GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT :

Malgré les succès thérapeutiques notés dans le traitement de l'hépatite virale C chronique, un pourcentage non négligeable de malades est en échec thérapeutique à cause des effets indésirables du traitement qui aboutissent à des réductions de doses ou à une interruption prématurée du traitement amputant ainsi les chances de succès thérapeutique. Un suivi régulier du traitement est donc indispensable durant toute la durée du traitement pour permettre un diagnostic et une prise en charge précis des complications liées à celui-ci ou même de tenter de les anticiper. [41]

Les effets indésirables des traitements antiviraux sont doses dépendants et souvent réversibles. La liste des effets secondaires de l'interféron et de la ribavirine est longue et presque dissuasive dans la discussion avec le malade pour décider le traitement. Les effets mineurs sont extrêmement fréquents ; les effets sévères sont rares, mais à haut risque constituant un motif majeur d'arrêt de traitement et ceci doit peser dans l'indication thérapeutique.

Tableau n° IV : les principaux effets secondaires du traitement antiviral.

<u>Effets secondaires des anti-viraux : Interférons et Ribavirine</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Syndrome pseudo grippal : fièvre, frissons, céphalées, courbatures, anorexie ...</li><li>- Manifestations psychiatriques : irritabilité, instabilité de l'humeur, dépression, insomnie ...</li><li>- Complications thyroïdiennes : hyper ou hypothyroïdie,</li><li>- Complications hématologiques : neutropénie, thrombopénie.</li><li>- Anémie hémolytique</li><li>- Rarement : pneumopathie interstitielle, atteinte rétinienne, atteinte dermatologique</li><li>- Manifestations cutanées : sécheresse cutanée, prurit, signes inflammatoires au oint d'injection...</li><li>- Toux</li><li>- Hyper uricémie.</li></ul>

Chez nos patients, **80%** des cas ont développé un ou plusieurs effets secondaires au cours du traitement, parmi eux, seulement **66%** se sont arrivés au terme du traitement sans diminution de doses et sans arrêts épisodiques (*Graphique n° 10 et 11*).

## V-1 : Les effets secondaires :

### V-1-1 : Les effets secondaires hématologiques :

Les effets secondaires hématologiques sont les plus fréquents au cours du traitement antiviral, leur diagnostic se fait grâce à une surveillance clinique et biologique (la numération de la formule sanguine) hebdomadaire durant le 1<sup>er</sup> mois puis mensuelle jusqu'à la fin du traitement.

#### ◆ L'anémie

Une des principaux effets secondaires est l'apparition d'**une anémie** qui a un impact certain sur la qualité de vie des malades et sur leur adhérence au traitement. Elle risque également de décompenser une pathologie organique sous-jacente. De plus, certains groupes de malades sont plus sensibles à ce désordre hématologique, comme les malades cirrhotiques, les malades infectés par le VIH et les transplantés hépatiques. [53, 54, ]

Une étude rétrospective multicentrique menée sur 441 malades traités par une bithérapie (IFN peg et Rib) a examiné les différentes causes d'interruption ou de réduction de doses. L'étude a conclu que 70% des cas ont développé une anémie, dont 25% ont eu recours à un arrêt thérapeutique à cause de cet effet secondaire. [54]

Au cours du suivi thérapeutique des patients infectés par le VHC dans notre série, Les effets secondaires hématologiques sont les plus fréquents par rapport aux autres effets secondaires, notamment l'anémie qui atteint les 47% des cas.

◆ Les neutropénies

**Les neutropénies** induites par l'interféron sont fréquentes et sont liées à une toxicité médullaire et à des réactions auto-immunes. La ribavirine potentialise l'effet neutropénique de l'interféron.

Selon les données de la littérature [55, 56], La neutropénie est observée chez 21% des patients traités par une bithérapie, elle représente une cause majeure de réduction de la dose de l'interféron.

◆ La thrombopénie

Les mécanismes impliqués dans la survenu **d'une thrombopénie** chez les patients infectés par le VHC sont variés comme l'hypersplénisme, l'auto-immunité, la réduction de la synthèse de la thrombopoïétine et le traitement par l'IFN. Des études affirment que la thrombopénie apparaît dans 3 à 6% des patients traités et implique l'arrêt du traitement dans 3 à 6% des cas. [57, 58]

Chez nos patients, la neutropénie et la thrombopénie surviennent, respectivement, dans 38% et 40% des cas. Elles imposent, la diminution obligatoire de la posologie voire l'arrêt du traitement lorsqu'elles engagent le pronostic vital du patient.

**V-1-2 : Les effets secondaires endocriniens :**

Ils sont représentés principalement par la survenu d'un diabète et de dysthyroïdies. Le dépistage de ces effets secondaires passe par la surveillance trimestrielle de la glycémie à jeun et de la TSH US.

Dans notre série, les taux de patients ayant développé un diabète ou une dysthyroïdie sont de 3 et 9% respectivement. (*Graphique n°11*)

## **V-2 : Moyens de gestion des effets secondaires :**

Dans le cadre d'une gestion des effets secondaires du traitement antiviral, différents traitements symptomatiques dits "**traitements complémentaires**" sont appliqués, ils permettraient l'atténuation de ces effets secondaires, la potentialisation de la bithérapie et, par conséquent, l'éviction des arrêts prématurés du traitement.

### **V-2-1 : La gestion des effets secondaires hématologiques :**

La prescription de **l'érythropoïétine** a diminué considérablement les complications liées à la survenue de l'anémie. Le but primordial de cette prescription étant le maintien de doses adéquates de ribavirine et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Cette utilité fut confirmée par une étude sur 185 malades traités par l'IFN peg + ribavirine et ayant un taux d'Hb < 12 g/dl, ils ont bénéficié d'un traitement complémentaire à base d'EPO. A la fin de cette étude, 88% des malades maintenaient leur dose initiale de ribavirine et 84% des malades avaient une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 1g/dl. Cette étude a renseigné également sur la bonne tolérance de l'EPO, ces effets secondaires les plus fréquents étant des céphalées et des nausées. [54]

Dans notre série, la surveillance rapprochée du taux d'hémoglobine a contribué au diagnostic et au traitement précoces de l'anémie. Parmi eux, les 47% qui ont développé une anémie ont bénéficié d'un traitement par l'EPO.

D'autres traitements adjuvants sont décrits notamment le G-CSF (le granulocyte-colony stimulating factor) en cas de neutropénie et l'interleukine-11 en cas de thrombopénie. Les essais et les résultats concernant ces molécules sont préliminaires, leur utilité et leurs propriétés pharmacologiques sont en cours d'étude.

#### **V-2-2 : La gestion des autres effets secondaires :**

Les effets secondaires psychiatriques sont souvent les plus difficiles à gérer, une évaluation neuropsychique doit être faite avant de débiter le traitement antiviral par interféron si le patient présente des facteurs de fragilité psychiatrique ; il est par ailleurs recommandé de débiter un traitement anxiolytique et/ou antidépresseur avant d'entamer la bithérapie antivirale. L'interféron doit être interrompu si la dépression s'aggrave sous traitement.

Dans notre série, nous n'avons noté aucun antécédent psychiatrique. La dépression secondaire au traitement fut diagnostiquée et maîtrisée par des antidépresseurs chez 2% des cas.

### **VI- LES RESULTATS THERAPEUTIQUES :**

#### **VI-1 : Les moyens d'évaluation thérapeutique.**

La surveillance des malades traités concerne l'évaluation de l'efficacité thérapeutique, la tolérance du traitement et la qualité de vie des malades.

En l'absence de symptômes cliniques, la surveillance de l'efficacité repose sur des critères biochimiques, virologiques et histologiques ;

◆ Le suivi biochimique : chez les malades ayant initialement des transaminases élevés, leur normalisation ou leur diminution est un critère d'efficacité en cours de traitement et après son arrêt. Ce dosage est effectué tous les mois en cours de traitement, et tous les deux mois au cours des six mois qui suivent son arrêt.

◆ Le suivi virologique : la réponse virologique doit être évaluée durant le traitement à la fin de celui-ci et après son arrêt. Elle repose sur la recherche d'ARN viral C par des techniques de réserve transcriptase- polymérase chain reaction (RT-PCR). Les recommandations de l'an 2009 implique le suivi de décroissance virologique selon le schéma suivant : la charge virale initiale, puis au cours du traitement à la 4<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup> semaine, à la fin du traitement et 24semaine après son arrêt.

◆ Le suivi histologique est apprécié par une amélioration des scores d'activité et de fibrose à la fin du suivi post-thérapeutique.

## **VI-2 : Les facteurs prédictifs de la réponse virale soutenue. [5, 8, 9]**

Tableau n° V : les facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse virologique.

<u>Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse virologique</u> (tiré de Poynard et al., Lancet 2003) [11]
<ul style="list-style-type: none"><li>- Génotype 1</li><li>- Charge virale élevée</li><li>- Stade de fibrose avancé</li><li>- Age &gt; 45ans</li><li>- Sexe male</li><li>- Co-infection HIV</li><li>- Poids, stéatose, diabète</li></ul>

### **VI-2-1 : Les facteurs prédictifs de la réponse virale soutenue relatifs au traitement.**

Le premier traitement décrit fut initié à la fin des années 1980, lorsque des patients traités pour une hépatite non-A non-B ont reçu de l'interféron [12]. En 1989, la monothérapie avec l'interféron alpha (IFN) standard pendant 6 mois permettait d'obtenir une réponse virologique prolongée dans moins de 10% des cas et dans seulement 20% des cas après 12mois de traitement. [5, 6, 7, 10]

Dix ans plus tard, En 1998, la bithérapie à base d'interféron standard-ribavirine a nettement augmenté l'efficacité thérapeutique avec un taux de réponses prolongées de 54 à 56 % des cas, tout génotypes confondus et l'interféron reste la pierre angulaire du traitement de l'hépatite chronique C. [11,12, 33, 34, 36, 37, 39, 40]

**La bithérapie associant l'IFN pégylé à la ribavirine** a permis une avancée considérable dans le traitement des patients atteints d'hépatite virale C chronique avec des taux de réponse virologiques soutenues meilleurs. En effet, trois grandes études internationales multicentriques [18, 19, 20] ont démontré que la combinaison interféron pégylé et ribavirine entraîne une meilleure efficacité que l'association d'interféron standard et ribavirine. La réponse au traitement combiné, tous génotypes confondus, 61 % de réponse virologique 6 mois après l'arrêt du traitement et 56 % d'amélioration histologique des lésions histologiques de fibrose [39] . Ainsi qu'il a antérieurement été démontré avec l'interféron standard, les taux de RVP diffèrent selon les génotypes du VHC.

L'association IFN peg - Ribavirine a un profil de tolérance similaire à l'association IFN standard- ribavirine sans nouveaux effets secondaires de traitement mais augmente la fréquence des diminutions de doses du fait d'un désordre hématologique.

D'après nos statistiques, Le taux de réponse virale soutenue, tous schémas thérapeutiques confondus, est estimé à 52% dont 53% de réponses lentes et 47% de réponses précoces, contre 31% de non réponse et 17% de rechute. (*Graphique n° 12 et 13*).

Les rechuteurs, parmi nos patients, ont bénéficié d'une 2<sup>ème</sup> cure à base d'interféron pégylé et de ribavirine. A la fin de cette seconde cure, 14% ont répondu par une 2<sup>ème</sup> rechute, contre 43% de réponses soutenues et 43% de non réponses. (*Graphique n°14*)

L'innovation du schéma thérapeutique chez nos patients, par le passage de la bithérapie à base d'interféron standard et ribavirine à celle associant l'interféron pégylé à la ribavirine, a impliqué **une ascension du taux des réponses virales soutenues de 47% à 57% contre une chute du taux de non réponse de 36% à 26%**. (*Graphique n°15*).

La supériorité des taux de réponses soutenues avec la pégylation notée dans notre étude rejoint les résultats de la littérature, elle s'explique par les avantages pharmacologiques qu'a apporté la pégylation et par la simplification du schéma d'injections qui ont optimisé l'observance thérapeutique.

L'adhésion au traitement et surtout l'administration de pleine dose dans les 12 premières semaines est un facteur essentiel d'efficacité antiviral prolongée. L'adhésion au traitement peut être définie par le fait d'avoir reçu plus de 80% de la dose cumulée prescrite pendant plus de 80% de la durée assignée au traitement.

L'optimisation de l'adhésion implique un dépistage précoce et une prise en charge spécialisée des effets secondaires, notamment hématologiques par l'utilisation d'un traitement complémentaire afin d'induire une meilleure acceptabilité et tolérance du traitement.

#### **VI-2-2 : Les facteurs prédictifs de la réponse virale soutenue relatifs à l'agent viral.**

##### **VI-2-2-1 : Le génotype viral :**

Les facteurs pré thérapeutiques prédictifs de l'efficacité du traitement sont principalement liés au virus, **les génotypes non-1** montrent un meilleur taux de réponse virale prolongée que les patients infectés par le virus de génotype 1, la probabilité d'obtenir une réponse virologique soutenue chez les patients infectés par un génotype 1 est de l'ordre de 45% contre 70% chez les patients infectés par un génotype non-1. [5, 6, 8].

Dans notre série, le taux de réponse virale prolongée chez les patients infectés par un génotype 1 est de 35%, contre 71% chez les patients infectés par un génotype non 1, le taux des non réponses est de 46% versus 13% pour le génotype non 1, ce qui rejoint les probabilités de la littérature et affirme la culpabilité du génotype 1 dans la chute du taux des réponses virales soutenues. (*Graphique n° 15*)

### VI-2-2-2 : La charge virale initiale :

La charge virale initiale faible présente également un indicateur puissant de réponse virologique, Plusieurs études ont évalué les taux de réponse soutenue en fonction de la charge virale pré thérapeutique. Les résultats de Ferenci et Al. objectivent des taux de réponse virologique complète statistiquement plus élevés lorsque la charge virale initiale est inférieure à 600 000 UI/ml qui est une valeur-seuil : 98 % versus 74 % si la charge virale est > 600.000UI/ml. [11, 12]

L'analyse de nos résultats affirme les résultats de Ferenci et Al. Le taux de réponse virologique soutenue chez les patients ayant une charge virale initiale faible (inférieure à 600.000 UI/ml) est de 57% contre 45% seulement chez les patients ayant une charge virale initiale élevée (supérieure à cette valeur-seuil). En revanche, nous constatons une chute du taux des non réponses (39% à 24%). (*Graphique n° 26*)

L'étude des cinétiques précoces de la réplication virale durant la thérapie est un nouveau facteur prédictif de l'issue virologique du traitement. Deux études importantes ont évalué les valeurs prédictives de **la réponse virologique à la 12<sup>e</sup> semaine** [20, 23,47, 48, 49, 50]. Il est établi que lorsque la bithérapie aboutit à une diminution d'au moins 2 log de la charge virale initiale (la charge pré thérapeutique), ou à un acide désoxyribonucléique (ARN) viral indétectable, la probabilité de réponse est élevée, la valeur prédictive positive atteignant 65 % tous génotypes confondus. En revanche, la probabilité pour un patient ne présentant pas ces critères de diminution de la charge virale de maintenir une RVP est dans ces mêmes études de 1 à 3 % tous génotypes confondus. L'arrêt du traitement est donc recommandé en

l'absence de réponse à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement notamment pour les patients infectés par le génotype 1 du VHC. [20,23].

Selon nos résultats (*Graphique n° 17*) la probabilité de réponse virologique soutenue en cas de diminution, à 12 semaines de traitement, supérieure à 2Log la charge initiale est estimée à 77% tous génotypes confondus versus 65% selon les données de la littérature. Par contre le taux de réponse virologique soutenue en cas de diminution, à 12 semaines de traitement, inférieure à 2Log la charge initiale est de 21%, selon nos résultats, tous génotypes confondus ce qui est plus optimiste par rapport aux données de la littérature dont la probabilité n'est que de 3%. La décision d'arrêt du traitement à la 12<sup>ème</sup> semaine, lorsque la décroissance de la charge virale est inférieure à 2Log chez nos patients, devrait par conséquent être prise en tenant compte d'autres facteurs prédictifs ; la probabilité d'avoir une réponse virale soutenue n'est pas négligeable.

### **VI-2-3 : Les facteurs prédictifs de la réponse virale soutenue relatifs à l'hôte.**

D'autres facteurs liés au malades influencent l'efficacité du traitement à moindre degré: le sexe féminin, l'âge jeune et l'atteinte peu sévère du foie : fibrose minime ou modérée sont corrélés à une bonne réponse virologique, par contre, la toxicomanie intra veineuse, la co-infection par le VIH, le sexe masculin, l'âge élevé au moment de l'infection, la consommation d'alcool, la co-infection VHC-HIV, le diabète et l'obésité sont liés à un mauvais pronostic. [50, 51].

Dans les différentes situations d'immunosuppression, la prévalence des marqueurs viraux est accrue par rapport à la population générale. On retiendra que l'immunosuppression s'accompagne usuellement d'une multiplication virale persistante. Par ailleurs, lorsque la multiplication virale est présente, elle est généralement plus importante sur le plan quantitatif que dans la population immunocompétente, les résultats thérapeutiques sont, par conséquent, moins positifs. [26, 31, 32].

Nous avons trié, parmi nos patients, ceux qui présentaient un diabète pré thérapeutique et nous avons comparé leur profil post-thérapeutique par rapport à celui des non diabétiques (*Graphique n°21*).

Nous avons constaté que les patients diabétiques présentent plus de non réponses (54% versus 26%) et moins de réponses virologiques soutenues (31% versus 56%). Ce qui rejoint les résultats de la littérature et affirme l'incrimination du diabète comme facteur prédictif de mauvaise réponse virologique. L'impact du diabète sur le profil évolutif de l'infection par le VHC peut être étudié aussi bien comme facteur prédictif de mauvaise réponse virologique qu'un facteur promouvoir du passage à la chronicité.

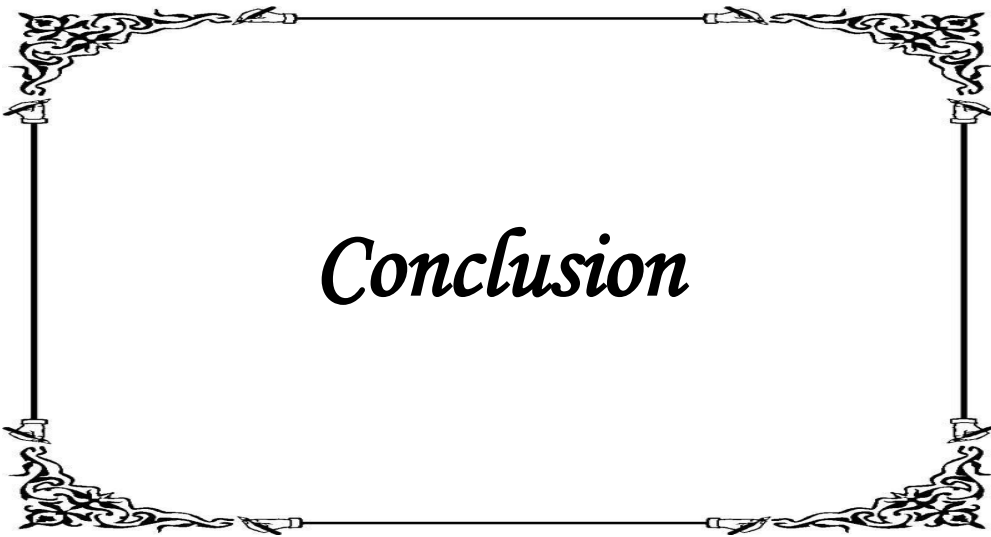
L'étude de l'influence du sexe, de l'âge, du degré d'atteinte hépatique et de la co-infection VHC-VHB montre les résultats suivants :

- Un taux de réponses virologiques soutenues supérieur chez les hommes en comparaison avec les femmes contre une augmentation du taux de rechutes et de non réponses chez les femmes. (*Graphique n°18*).

Ces résultats diffèrent des données de la littérature notamment les études de Poynard et al.Lancet [11] qui considèrent le sexe masculin comme facteur prédictif de mauvaise réponse.

- Une augmentation de la probabilité des réponses virologiques soutenues chez les patients de plus de 45ans en comparaison avec les patients de moins de 45 ans : 58% versus 48%. (*Graphique n° 19*).

- Les patients ayant une atteinte hépatique minime (F0 et F1), sont candidats à une réponse virale soutenue dans 67% et à une non réponse dans 17%. En cas d'atteinte hépatique avancée (F2, F3 et F4). (*Graphique n° 20*).



La connaissance de l'épidémiologie, de la virologie et du traitement des hépatites virales n'a cessé de croître ces dernières années. Ceci permet aujourd'hui une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique des sujets ayant une hépatite virale C chronique. La définition des facteurs prédictifs de ces infections et des résultats thérapeutiques autorise une information éclairée en termes pronostiques et thérapeutiques.

Le pari est double : améliorer la prise en charge curative des hépatites virales C et agir sur tout facteur prédictif de réponse virologique soutenue.

Au service de médecine B de l'Hôpital militaire et d'instruction Mohammed V, le traitement de référence actuel est une bithérapie associant l'interféron pégylé à la ribavirine. L'introduction de la pégylation a considérablement amélioré les taux de succès thérapeutiques et en dehors de l'impact de la pégylation sur la probabilité de réponse virale soutenue, d'autres facteurs ont été énumérés dont l'influence s'est avérée prédictive d'une réponse virale soutenue.

Les facteurs prédictifs d'une réponse virale soutenue tirés de notre étude sont principalement :

- Le génotype **non 1**,
- La charge virale initiale faible **inférieure à 600.000 UI/ml**,
- La négativation ou la décroissance de la charge virale **au dessus de 2 logarithmes la charge virale initiale à 12 semaines de traitement.**
- Le stade de fibrose hépatique **minime**,
- L'âge de prise en charge **inférieur à 45 ans**,

-Le sexe **masculin**,

-et **la bonne observance** thérapeutique qui est influencée par la survenue d'effets secondaires imposant la diminution voire l'arrêt du traitement.

Au terme de notre étude, nous avons conclu que les premières mesures visant à augmenter les chances de "guérison" doivent passer par la meilleure connaissance des facteurs de progression de la fibrose, des facteurs prédictifs de réponse virologique soutenue et des données de la cinétique virale et par l'anticipation et la gestion des effets secondaires liés au traitement antiviral. De ce fait, nous proposons :

-d'encourager le dépistage précoce des infections par le virus de l'hépatite C vue la latence diagnostique constatée chez nos patients.

-de diagnostiquer et traiter précocement les hépatites virales C aiguës.

-d'augmenter la fréquence des consultations et de la surveillance para clinique, en pré et en post thérapeutique, chez les patients présentant des tares associées notamment les diabétiques.

-de discuter l'intérêt d'un traitement systématique prophylactique des effets secondaires liés au traitement antiviral, notamment les effets hématologiques qui surviendraient dans 38% à 47% des cas.

-de dépister les effets secondaires du traitement afin de les prendre en charge précocement.

-de prescrire des mesures d'accompagnement tels que la réduction pondérale, l'arrêt du tabac et de l'alcool.

-de diagnostiquer et d'agir sur les facteurs prédictifs de la réponse virologique notamment au cours de la 2<sup>ème</sup> cure en cas d'échec thérapeutique,

-et d'optimiser l'efficacité thérapeutique en adoptant « le traitement à la carte » adapté à chaque individu et à chaque génotype viral.



## RESUME

La prise en charge et le traitement des hépatites virales C chroniques ont considérablement évolué au cours des dix dernières années. Les enjeux de cette prise en charge sont considérables, du fait que l'endémie de l'hépatite virale C chronique est aujourd'hui l'un des problèmes de santé publique.

Notre travail consiste en une étude rétrospective, dont le but est d'évaluer les résultats thérapeutiques obtenus en fonction des différents facteurs liés à l'agent viral, à l'hôte et au traitement afin d'en déduire les principaux facteurs prédictifs de la réponse virologique prolongée.

La revue de dossiers des patients suivis au service de médecine B à l'hôpital militaire et d'instruction Mohammed V durant la période allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2001 au 31 Décembre 2008 nous a permis de retenir 89 cas d'hépatite virale C chronique dont 67% d'hommes et 33% de femmes avec un âge moyen de 56 ans.

L'étude sérologique initiale nous a objectivé une fréquence des génotypes 1 et 2 et une latence diagnostique importante vu que 87% de nos patients sont admis à un stade d'hépatite modérée à sévère (F2, F3 et F4) dont 27% de cirrhose.

Sur le plan thérapeutique, la bithérapie associant l'interféron pégylé à la ribavirine est le schéma thérapeutique adopté chez 69% de nos patients. L'optimisation de la bithérapie par la pégylation était à l'origine d'une ascension du taux de réponses virologiques prolongées de 47% à 57% et d'une diminution parallèle des non réponses de 36% à 26%.

Quoique cette combinaison antivirale ait amélioré les résultats thérapeutiques, la tolérance thérapeutique reste médiocre et la survenue d'effets secondaires était à l'origine de diminutions de posologie dans 22% des cas, d'arrêts épisodiques dans 10% des cas et d'arrêts définitifs du traitement dans 2% des cas.

Parmi nos patients, 80% ont développé au cours du traitement un ou plusieurs effets indésirables dont les manifestations hématologiques sont les plus fréquentes notamment l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie qui sont survenues, respectivement, chez 47%, 40% et 38% des cas. La toxidermie, la dysthyroïdie et le diabète secondaire sont moins fréquents.

L'analyse des résultats obtenus après une première cure antivirale objective 52% de réponses virologiques prolongées, 17% de non réponses et 31% de rechutes. Ces rechuteurs ont bénéficié d'une deuxième cure antivirale au bout de laquelle nous avons noté 43% de réponses virologiques prolongées, 43% de non réponses et 14% de secondes rechutes.

Grâce à la répartition des résultats thérapeutiques en fonction de différents facteurs liés au virus, à l'hôte et au traitement, nous avons pu conclure que l'optimisation du taux de réponses virologiques prolongées au cours de l'hépatite virale C chronique ne se contenterait pas d'une connaissance pharmacologique poussée mais impliquerait aussi la maîtrise des facteurs prédictifs du succès thérapeutiques en l'occurrence la précocité diagnostique, l'étude de l'impact viral sur l'histologie hépatique, le suivi de la cinétique virale, l'optimisation de l'observance thérapeutique et la prise en compte des tares associées.

## SUMMARY

The covering and the treatment of the chronic viral hepatitis C have evolved considerably during the last ten years. The stakes in this coverage are considerable, because the endemic disease of the chronic viral hepatitis C is one of the problems of public health today.

Our retrospective study estimates the obtained therapeutic results according to the various factors bound to the viral agent, to the host and to the treatment to determine the main predictive factors of prolonged viral answers.

The review of files of the patients followed in the service of medicine B at the military hospital and of instruction Mohammed V during the period going from January 1st, 2001 till December 31st, 2008 has allowed us to retain 89 cases of chronic viral hepatitis C among which 67 % are men and 33 % are women with an average age of 56 years.

The initial serological study has objectified a frequency of genotype 1 and 2 and an important latency diagnostic seen that 87 % of our patients are allowed in a stage of hepatitis moderated in severe (F2, F3 and F4) among which 27 % of cirrhosis.

On the therapeutic plan; the double-agent therapy associating the pegylated interferon with the ribavirine is the therapeutic plan used to 69 % of our patients. The optimization of the double-agent therapy by the pegylation is at the origin of an ascent of the rate of prolonged viral reponses from 47 % to 57 % and a parallel decrease of the non reponsives from 36 % to 26 %.

Although this antiviral combination improved the therapeutic results, the therapeutic tolerance remains inferior and the rising of side effects was at the origin of decreases of posology in 22 % of the cases, of occasional stops in 10 % of the cases and definitive stops of the treatment in 2 % of the cases.

Among our patients, 80 % developed during the treatment one or several unwanted effects, haematological appearances of which are the most frequent are in particular anaemia, thrombopenia and neutropenia which arose, respectively, in 47 %, 40 % and 38 % of the cases. The drug eruption, the dysthyroidie and the secondary diabetes are less frequent.

The analysis of the results obtained after a first antiviral cure shows 52 % of prolonged viral answers, 17 % of not answers and 31 % of relapses. The patients who had relapses benefited from the second antiviral cure, at the end of which, we noted 43 % of prolonged viral reponses, 43 % of non reponses and 14 % of second relapse.

Thanks to the distribution of the therapeutic results according to various factors, bound to the virus, to the host and the treatment, we were able to conclude that the optimization of the rate of viral answers prolonged during the chronic viral hepatitis C would not content itself with a pushed pharmacological knowledge but would also imply the control of the predictive therapeutic factors of the success in this particular case the precocity diagnoses, the study of the viral impact on the hepatic histology, the follow-up of the viral kinetics, the optimization of the therapeutic observance and the consideration of the associated defects.

## ملخص

عرف تكفل و علاج داء التهاب الكبد الفيروسي المزمن ج تقدما ملحوظا خلال السنوات العشر الأخيرة و تعتبر رهان هذا التكفل جد هامة نظرا للطابع الوبائي الذي اكنساه هذا الفيروس و الذي جعل منه قضية صحية عامة.

تهدف دراستنا الاستيعادية إلى تقييم النتائج العلاجية حسب مختلف العوامل المتعلقة بالفيروس و بالعالة و بالعلاج و ذلك بهدف استنباط أهم العوامل التنبؤية للتجاوب الفيروسي المديد .

مكننا الاطلاع على ملفات المرضى المتابعين بمصلحة الطب" ب " بالمستشفى العسكري و التكويني محمد الخامس خلال الفترة الممتدة من فاتح يناير 2001 إلى 31 دجنبر 2008 من انتقاء 89 حالة التهاب كبدي فيروسي مزمن ج من بينهم 67 بالمائة من الرجال و 33 بالمائة من النساء , متوسط عمرهم 56 سنة .

و قد أبرزت الدراسة المصلية الأولية هيمنة الأصناف الوراثة 1 و 2 و كمون تشخيصي هام حيث أن 87 بالمائة من الحالات تمت معاينتها في مرحلة من الالتهاب الكبدي المعتدل إلى شديد, من بينهم 27 بالمائة من حالات تشمع الكبد .

على المستوى العلاجي , تم اعتماد العلاج المزدوج الذي يجمع الأنترفيرون بالريبافيرين عند 69 بالمائة من الحالات , و يرجع الفضل في ارتفاع نسبة الإجابات الفيروسية المديدة من 47 بالمائة إلى 57 بالمائة إلى تحسين العلاج المزدوج بإضافة البيجيلي , مقابل انخفاض نسبة عدم الإجابات من 36 إلى 26 بالمائة .

بالرغم من أن هذه التركيبة العلاجية حسنت من النتائج, إلا أن تحملها يبقى دون المستوى حيث أن الأعراض الجانبية كانت سببا في تخفيض مقادير العلاج في 22 بالمائة من الحالات و في توقيف مرحلي في 10 بالمائة من الحالات و توقيف نهائي 2 بالمائة من الحالات .

طور 80 بالمائة من الحالات المدروسة عرضا أو عدة أعراض جانبية حيث تشكل الأعراض الدموية الأغلبية خصوصا حالات فقر الدم و انخفاض الصفائح و انخفاض العدلات التي تشكل على التوالي 47 و 40 و 38 بالمائة من الحالات المدروسة . أما التهيجات الجلدية و اضطراب وظيفة الغدة الدرقية و داء السكري الثانوي فهم أقل ترددا .

و قد أبرز تحليل النتائج المستنبطة بعد أول علاج 52 بالمائة من حالات الإجابة الفيروسية المديدة و 17 بالمائة من حالات عدم الإجابة و 31 بالمائة من حالات الانتكاس. و قد نالت هذه الأخيرة حصة علاجية ثانية, سجلنا على إثرها 43 بالمائة من حالات الإجابة الفيروسية المديدة و 43 بالمائة من حالات عدم الإجابة و 14 بالمائة من حالات الانتكاس.

مكننا توزيع هذه النتائج حسب مختلف المعايير من إن نستنتج أن نسبة نجاح العلاج تتأثر مباشرة بمختلف العوامل التنبؤية خاصة تلك التي تتعلق بالفيروس .

نستنج من ذلك أن تحسين نسبة الإجابات الفيروسية المديدة أثناء علاج داء التهاب الكبد الفيروسي ج لا يقتصر على الدراسة الدوائية لمضادات الفيروس بل يتعداه إلى معرفة عامة بمختلف المكونات العلاجية و التي من بين أهم ركائزها دراسة و رقابة و تفعيل العوامل التنبؤية للإجابة الفيروسية المديدة .



- [1] **S. Pol , V. Mallet, V. Dhalluin, H. Fontaine**  
Maladies infectieuses  
[8-065-F-10] 1998.
- [2] **Alter M., Margolis H., Krawczynski K., Judson F., Mares A., Alexander J. , et al.**  
The natural history of community acquired hepatitis C in United States  
N. Engl. J. Med. 1992 ; 327 : 1899-1905.
- [3] **Seeff L.B., Buskell-Bales Z., Wright E.C., Durako S.J., Alter H.J., Iber F.L., et al.**  
Long-term mortality after transfusion associated non-A, non-B hepatitis.  
Engl. J. Med. 1992; 327: 1906-1911.
- [4] **Tong M.J., El-Farra N.S., Reikes A.R., Co L.R.**  
Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C  
N. Engl. J. Med. 1995 ; 332 : 1463-1466.
- [5] **Stanislas Pol, H el ene Fontaine.**  
H epatitis virales  
EMC, maladies infectieuses.1998 [8-065-F-10].
- [6] **Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP , et al.**  
Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa.  
N Engl J Med : 1989 ;321:1501-1506.

- [7] **Tiné F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L**  
Interferon in nonA-nonB hepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials.  
J Hepatol : 1991 ;13192-199.
- [8] **Enomoto N, Kurosaki M, Tanaka Y, Marumo F, Sato C**  
Fluctuations of hepatitis C quasispecies in persistent infection and interferon treatment revealed by single strand conformation polymorphism analysis.  
J Gen Virol : 1994 ;751361-1369.
- [9] **Leguen B, Squadrito G, Nalpas B, Berthelot P, Pol S, Bréchet**  
C HCV genome complexity correlates with response to interferon therapy. A study in French patients with chronic hepatitis C.  
Hepatology : 1997 ;251-5.
- [10] **Alexandre Pariente, AKOS**  
(Traité de Médecine), hépatites virales,  
[4-0362].
- [11] **Fournier, C Souvignet <sup>a</sup> ;, PhD, P. Merle P. Mialhes, P. Lack : C Trepo.**  
Emc , Hépatologie  
[7-015-B-50] 2008.
- [12] **Hoofnagle J.H., di Bisceglie A.M.**  
The treatment of chronic viral hepatitis.  
N. Engl. J. Med. 1997; 336: 347-356.

- [13] **Sarbah S.A., Younossi Z.M.**  
Hepatitis C : an update on the silent epidemic  
J. Clin. Gastroenterol. 2000; 30: 125-143.
- [14] **EASL International Consensus Conference on Hepatitis C Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement.** European Association for the Study of the Liver.  
J. Hepatol. 1999; 30: 956-961.
- [15] **Consensus conference Treatment of hepatitis C**  
Gastroenterol. Clin. Biol. 2002; 26: B303-B320.
- [16] **Marcellin P., Asselah T., Boyer N.**  
Fibrosis and disease progression in hepatitis C  
Hepatology 2002 ; S47-S56.
- [17] **Souvignet C.**  
Les objectifs du traitement et du suivi Hépatites virales B et C  
Montrouge; 2006. 163-171.
- [18] **Zeuzem S., Feinman S.V., Rasenack J., Heathcote E.J., Lai M.Y., Gane E., et al.**  
Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1666-1672.
- [19] **Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., Rustgi V.K., 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: 958-965.

- [20] **Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Gonçalves F.L., et al.**  
Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection  
N. Engl. J. Med. 2002; 347: 975-982.
- [21] **Chevaliez S.P.**  
How to use virological tools for the optimal management of chronic hepatitis C Management of patients with viral hepatitis. Paris.25-36. 2007.
- [22] **Ferenci P.B., Laferl U., Scherzer H., Maieron T.M., Gschwantler E.**  
24 weeks treatment regimen with peginterferon alpha-2a (40 kDa) (Pegasys®) plus ribavirin (Copegus®) in HCV genotype 1 or 4 super-responders.  
J. Hepatol. 2006; 44: S6.
- [23] **Davis G.L., Wong J.B., McHutchison J.G., Manns M.P., Harvey J., Albrecht J.**  
Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C  
Hepatology 2003; 38: 645-652.
- [24] **Jaeckel E., Cornberg M., Wedemeyer H., Santantonio T., Mayer J., Zankel M., et al.**  
Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b  
N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1452-1457.

- [25] **National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement:**  
Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002 Hepatology 2002;  
36 : S3-S20.
- [26] **S. Pol, V. Mallet, V. Dhalluin, H. Fontaine**  
Maladies infectieuses  
EMC [8-065-F-10].
- [27] **Alter M., Margolis H., Krawczynski K., Judson F., Mares A., Alexander J. , et al.**  
The natural history of community acquired hepatitis C in United States  
N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1899-1905.
- [28] **Seeff L.B., Buskell-Bales Z., Wright E.C., Durako S.J., Alter H.J., Iber F.L., et al.**  
Long-term mortality after transfusion associated non-A, non-B hepatitis. The national heart, lung, and blood institute study group  
N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1906-1911.
- [29] **Tong M.J., El-Farra N.S., Reikes A.R., Co L.R.**  
Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C  
N. Engl. J. Med. 1995; 332: 1463-1466.
- [30] **The French METAVIR Cooperative Study Group**  
Interobserver and intraobserver variation in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C  
Hepatology 1994; 20: 15-20.

- [31] **Horvath J., Raffanti S.P.**  
Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses Clin. Infect. Dis. 1994; 18: 339-347.
- [32] **Housset C., Pol S., Carnot F., Dubois F., Nalpas B., Housset B., et al.**  
Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infection in 260 chronic carriers of hepatitis B virus.  
Hepatology 1992; 15: 578-583.
- [33] **Poynard T., Marcellin P., Lee S.S., Niederau C., Minuk G.S., Ideo G. , et al.**  
Randomised trial of interferon  $\alpha$  2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon  $\alpha$  2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus  
Lancet 1998; 352: 1426-1432.
- [34] **Davis G.L., Esteban-Mur R., Rustgi V., Hoefs J., Gordon S.C., Trepo C., et al.**  
Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C  
N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1493-1499.
- [35] **Poynard T., Leroy V., Cohard M., Thevenot T., Mathurin P., Opolon P. , et al.**  
Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration  
Hepatology 1996; 24: 778-789.

- [36] **McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R., Shiffman M.L., Lee W.M., Rustgi V.K. , et al.**  
Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C  
N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1485-1492.
- [37] **Poynard T., McHutchinson J., Davis G.L., Esteban-Mur R., Goodman Z., Bedossa P., et al.**  
Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C  
Hepatology 2000; 32: 1131-1137.
- [38] **DiBisceglie A.M., Conjeevaram H.S., Fried M.W., Sallie R., Park Y., Yurdaydin C. , et al.**  
Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial Ann.  
Intern. Med. 1995; 123: 897-903.
- [39] **Boyer N., Marcellin P.**  
Pegylated interferon: new progress in treatment for chronic hepatitis C  
Gastroenterol. Clin. Biol. 2000; 24: 767-769.
- [40] **International consensus conference on hepatitis C**  
Conclusions EASL, Paris, Feb 26-28 Gastroenterol.  
Clin. Biol. 1999 ; 23 : 730-735.
- [41] **Dominique LARREY, Patrice COUZIGOU, Jacques DENIS.**  
Physiopathologie moléculaire et nouveaux traitements des hépatites virales  
Vol 31, N° 8-9-C3, août-septembre 2007 pp. 20-28.

- [42] **V. Vochelle, C. Trepo, P. Merle**  
Hépatologie clinique  
Volume 16, numéro 7-8, pages 618-625 (novembre-décembre 2007)
- [43] **EASL International consensus conference on hepatitis C.** Paris, 26-28, February 1999, Consensus statement. European Association for the Study of the Liver. J
- [44] **Aizawa Y., Shibamoto Y., Takagi I., Zeniya M., Toda G.**  
Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. A long-term follow-up study after histologic diagnosis *Cancer* 2000; 89: 53-59.
- [45] **Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Goncales F.L., et al.**  
Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection  
*N Engl J Med* 2002 ; 347 : 975-982.
- [46] **Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., Rustgi V.K., 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: 958-965.

- [47] **Neumann A.U., Lam N.P., Dahari H., Gretch D.R., Wiley TE, Layden TJ, et al.**  
Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy  
Science 1998; 282: 103-107.
- [48] **Zeuzem S., Herrmann E., Lee J.H., Fricke J., Neumann A.U., Modi M. , et al.**  
Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon-alpha-2a.  
Gastroenterology 2001; 120: 1438-1447.
- [49] **Berg T., Sarrazin C., Herrmann E., Hinrichsen H., Gerlach T., Zachoval R. , et al.**  
Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy  
Hepatology 2003; 37: 600-609.
- [50] **Davis G.L., Wong J.B., McHutchison J.G., Manns M.P., Harvey J., Albrecht J.**  
Early virologic response to treatment with peginterferon-alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C Hepatology 2003; 38: 645-652.
- [51] **Ouzan D., Khiri H., Penaranda G., Joly H., Halfon P.**  
Kinetics of hepatitis C virus RNA load during pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin treatment in naive genotype 1 patients  
Comp Hepatol 2005; 21: 4-9.

[52] 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

J Hepatol 2006; 44: 97-103

# Serment

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

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

# قسم أبقراط

## بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

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

النتائج العلاجية وعواملها التنبؤية  
لإلتهاب الكبد الفيروسي ج مزمن  
بصدد 89 حالة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيدة: حفصة الوافي  
المزداة في: 22 مارس 1983 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: إلهاب الكبد الفيروسي ج - رد فيروسي مديد - حمل فيروسي -  
النمط الوراثي الفيروسي - العوامل التنبؤية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: الجيلالي الشعري  
أستاذ في الطب الباطني  
السيد: ادريس غفير  
أستاذ في الطب الباطني  
السيد: عبد الرحمان البوزيدي  
أستاذ في علم التشريح المرضي  
السيد: عزيز أوراغ  
أستاذ مبرز في الطب الباطني

أعضاء

123