

TABLES DES MATIÈRES

Intitulés des chapitres et sous-chapitres	Page
<ul style="list-style-type: none"> — Remerciements — Abréviations et acronymes — Liste des tableaux — Liste des graphiques et figures — Liste des annexes 	<ul style="list-style-type: none"> <i>i</i> <i>iv</i> <i>vi</i> <i>ix</i> <i>xii</i>
CHAPITRE I : INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE	1
<p style="text-align: center;">CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE ET DISTRIBUTION DES GENOTYPES DE L'HEPATITE C</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.- Algérie et Maghreb (Tunisie, Maroc) 2.- Egypte et Moyen Orient 3.- France et Europe 4.- Dans le monde 	<ul style="list-style-type: none"> 3 5 7 8 8
<p style="text-align: center;">CHAPITRE III : VIRUS DE L'HEPATITE C</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.- Taxonomie et structure du virus 2.- Structure des particules virales 3.- Structure du génome 4.- Structure et fonction des protéines virales <ul style="list-style-type: none"> 4.1.- Protéines structurales du virus 4.2.- Protéines non structurales du virus 5.- Cycle de réplication du VHC <ul style="list-style-type: none"> 5.1.- Traduction et apprêtement de la poly protéine 5.2.- Réplication de l'ARN génomique 5.3.- Assemblage et excrétion des virions 6.- Variabilité génétique, génotypes et quasi-espèce 	<ul style="list-style-type: none"> 14 14 14 17 18 18 18 20 21 22 22 22
<p style="text-align: center;">CHAPITRE IV : TRANSMISSION DU VIRUS DE L'HEPATITE C</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.- Modes de transmission 2.- Transfusion de produits sanguins 3.- Toxicomanie 4.- Transmission nosocomiale ou iatrogène 5.- Autres modes de transmission et transmissions spécifiques <ul style="list-style-type: none"> 5.1.- Exposition professionnelle 5.2.- Transmission familiale 	<ul style="list-style-type: none"> 28 28 29 29 29 30 30 30

5.2.1.- Transmission sexuelle	30
5.2.2.- Transmission mère-enfant	30
5.2.3.- Transmission intra familiale	30
6.- Modes de transmission non identifiés	31
CHAPITRE V : HISTOIRE NATURELLE ET FACTEURS DE CHRONICITE	32
1.- Facteurs de chronicité	32
2.- Formes cliniques de l'infection	36
2.1.- Infection aiguë	37
2.2.- Infection chronique	38
2.2.1.- Hépatite chronique à transaminases normales	38
2.2.2.- Hépatite chronique minime	39
2.2.3.- Hépatite chronique modérée ou sévère	39
2.3.- Cirrhose	39
2.4.- Carcinome hépato cellulaire	40
CHAPITRE VI : ANATOMO-PATHOLOGIE DES LESIONS HEPATIQUES AU COURS DE L'HEPATITE C	41
1.- Mécanismes et cofacteurs de la fibrose au cours de l'infection virale C : la fibrogénèse	41
2.- Mécanismes et conséquences de la fibrose	42
3.- Cofacteurs associés au développement de la fibrose	42
4.- Régression de la fibrose et de la cirrhose virale C	43
CHAPITRE VII : MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES	44
1.- Manifestations extra hépatiques liées au VHC	44
2.- Manifestations extra hépatiques probablement liées au VHC	45
3.- Manifestations extra hépatiques fortuites	46
CHAPITRE VIII : MECANISMES IMMUNITAIRES DES LESIONS HEPATIQUES	48
1.- Effecteurs immunitaires au cours de l'hépatite virale C	48
2.- Défense immunitaire antivirale C innée	48
3.- Défense immunitaire antivirale C adaptative	50
4.- Mécanismes des lésions hépatiques	52
5.- Contrôle immunitaire de l'expansion virale	52

CHAPITRE IX : MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA PERSISTANCE VIRALE	53
1.- Mécanismes de la persistance virale	53
2.- Mécanismes viraux	53
3.- Mécanismes immunitaires	54
4.- Facteurs génétiques liés à l'hôte	54
CHAPITRE X : DIAGNOSTIC, BILAN ET SUIVI DE L'INFECTION	55
1.- Diagnostic de l'infection virale	55
1.1.- Détection d'anticorps anti VHC	55
1.2.- Détection de l'antigène de capsid	56
1.3.- Détection des anticorps totaux anti VHC	56
1.4.- Détection simultanée de l'antigène de capsid et des anticorps Anti-VHC	56
1.5.- Détection et quantification de l'ARN viral	56
2.- Analyse des séquences nucléotidiques du génome viral	56
3.- Interprétation des résultats	57
4.- Diagnostic virologique de l'hépatite C	58
5.- Prise en charge de l'infection par le VHC	58
5.1.- Décision de traiter et indications de traitement	58
5.2.- Suivi de l'infection par le VHC traitée et non traitée	59
CHAPITRE XI : EVALUATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE C	60
1.- Indications et limites de la biopsie hépatique	60
2.- Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique	61
2.1.- Tests sanguins : Fibrotest et autres tests sanguins	61
2.2.- Performance diagnostique des tests non invasifs dans l'hépatite C	62
2.3.- Intérêt pronostique des tests sanguins	62
2.4.- Suivi per et post thérapeutique	62
3.- Cibles diagnostiques pertinentes	63
CHAPITRE XII : FACTEURS DE PROGRESSION DE LA FIBROSE	65
1.- Facteurs liés à l'hôte	65
2.- Facteurs liés au virus	67
2.1.- Charge virale	67
2.2.- Génotype	67
CHAPITRE XIII : INSULINO-RESISTANCE ET SYNDROME METABOLIQUE	69
1.- Insulino-résistance	69
2.- Syndrome métabolique	70
3.- Insulino-résistance et risque évolutif	71
4.- Insulino-résistance et réponse au traitement	72

CHAPITRE XIV : TRAITEMENT DE L'HEPATITE C	73
1.- Molécules actuellement disponibles	74
2.- Historique du traitement	75
3.- Antiviraux actuels et en phase de développement	76
4.- Mécanisme d'action des molécules	77
4.1.- Bithérapie pégylée	77
4.1.1.- Différents types d'interférons	77
4.1.2.- Mécanismes d'action de l'interféron	78
4.1.3.- Mécanismes d'action de la ribavirine	79
4.2.- Anti-protéases - Première génération – première vague : téléprévir ou bocéprévir	80
4.3.- Antiviraux d'action directe : sofosbuvir	81
5.- Indications thérapeutiques	81
5.1.- Hépatite virale C aiguë	81
5.2.- Hépatite virale C chronique	82
5.2.1.- Objectifs du traitement	82
5.2.2.- Indications du traitement	82
5.2.2.1.- Bithérapie pégylée	82
5.2.2.2.- Antiprotéases première génération – Première vague	83
5.2.2.3.- Antiviraux d'action directe : sofosbuvir	85
5.2.3.- Modalités et résultats du traitement par bithérapie pégylée	85
5.2.3.1.- Patients naïfs	85
5.2.3.2.- Patients rechuteurs et non répondeurs	86
5.2.3.3.- Traitement d'entretien	86
5.2.3.4.- Durée du traitement	86
5.2.3.5.- Algorithme de traitement par bithérapie pégylée	87
5.2.4.- Résultats du traitement par bithérapie pégylée : Profils de réponse	88
5.2.5.- Efficacité du traitement : études princeps (MANNS - FRIED - IDEAL)	90
5.2.6.- Prédications de la réponse virologique et optimisation du traitement	93
5.2.6.1.- Facteurs prédictifs pré-thérapeutiques	93
5.2.6.2.- Facteurs prédictifs durant le traitement	97
5.2.7.- Tolérance au traitement	102
5.2.7.1.- Effets indésirables induits par l'interféron alpha	102
5.2.7.2.- Effets indésirables induits par la ribavirine	103
5.2.8.- Contre-indications absolues au traitement	103
5.2.8.1.- Contre-indications à l'interféron alpha	103
5.2.8.2.- Contre-indications à la ribavirine	104
5.2.9.- Traitement des cas particuliers	104
6.- Synthèse des recommandations pour le traitement de l'hépatite C chronique	105
7.- Synthèse globale des recommandations	109
8.- Nouveaux traitements	112
9.- Avenir des traitements antiviraux	113
10.- Mesures préventives de la diffusion et de la dissémination de l'infection virale C	115

CHAPITRE XV: HYPOTHESE ET OBJECTIFS DU TRAVAIL	116
1.- Hypothèse de travail	116
2.- Objectifs	116
<hr/>	
CHAPITRE XVI: SUJETS ET METHODOLOGIE	117
1.- Population et type d'étude	117
2.- Définition des cas	117
2.1.- Critères d'éligibilité	117
2.1.1.- Critères d'inclusion	117
2.1.2.- Critères de non inclusion	117
2.1.3.- Critères d'exclusion	117
3.- Recrutement	117
4.- Description du protocole	118
5.- Critères d'évaluation	119
6.- Recueil, saisie et enregistrement des données :	119
7.- Analyse des données et application des tests statistiques :	119
7.1.- Analyse univariée	119
7.2.- Analyse multivariée	120
8.- Analyse graphique :	121
8.1.- Diagrammes en boites selon la méthode de Tukey et interprétation :	121
8.2.- Analyse graphique par le Diagramme de Forrest	122
9.- Détermination des performances diagnostiques des tests	122
9.1.- Application de la courbe ROC et Interprétation	122
9.2.- Indicateurs de synthèse de la valeur informative d'un test	123
9.2.1.- Indice de Youden	123
9.2.2.- Coefficient Q de Yule	123
9.2.3.- Proportion de sujets bien classés	124
9.2.4.- Rapport des valeurs prédictives (K)	124
9.2.5.- Rapport de Vraisemblance Positif	124
9.2.6.- Rapport de Vraisemblance Négatif :	124
9.2.7.- Valeur Prédictive Positive (VPP)	125
9.2.8.- Valeur Prédictive Négative (VPN)	125
9.3.- Appréciation de la concordance entre deux tests diagnostiques	125
<hr/>	
CHAPITRE XVII : RESULTATS	126
1.- Caractéristiques descriptives de la population d'étude	126
1.1.- Caractéristiques générales	126
1.2.- Caractéristiques spécifiques	127
1.3.- Répartition selon les Wilayates de résidence	128
1.4.- Caractéristiques de l'infection virale	128

1.4.1.- Circonstances de découverte	128
1.4.2.- Modes probables de contamination	129
1.4.3.- Caractéristiques des patients à pratiques traditionnelles	130
1.5.- Caractéristiques descriptives de la population d'étude virologiques et histologiques	132
1.5.1.- Répartition selon les génotypes et les sous-types	132
1.5.2.- Répartition selon le score d'Activité	134
1.5.3.- Répartition selon le stade de Fibrose	134
1.5.4.- Répartition des stades de fibrose selon le génotype	139
1.5.5.- Etude de la charge virale initiale	140
1.5.5.1.- Charge virale initiale selon le stade de fibrose	140
1.5.5.2.- Charge virale initiale selon le génotype	142
1.6.- Répartition des stades de fibrose par les tests non invasifs	143
1.6.1.- Répartition de la fibrose selon le score APRI	143
1.6.2.- Répartition de la fibrose selon le score FIB ₄	144
1.6.3.- Comparaison des tests non invasifs pour la classification de la fibrose	145
1.6.4.- Stades de fibrose et âge	145
1.6.5.- Répartition des cas selon les scores quantitatifs du Fibrotest, l'âge et le sexe	146
1.7.- Répartition des modes probables de contamination selon le génotype et le stade de fibrose	147
1.8.- Répartition du syndrome d'HTP selon le génotype chez la population cirrhotique	148
1.9.- Répartition des cas selon la cytolysé avant traitement	149
1.10.- Répartition des cas selon les paramètres du syndrome métabolique	150
1.10.1.- Répartition des cas selon le diabète	150
1.10.2.- Répartition des cas selon l'indice HOMA avant traitement	151
1.10.3.- Répartition de l'indice HOMA selon le génotype	152
1.10.4.- Répartition des cas selon le syndrome métabolique	154
1.10.5.- Répartition des cas selon le syndrome métabolique et score HOMA 3	155
1.10.6.- Répartition des cas selon l'indice HOMA avant traitement et le stade de fibrose	156
1.10.7.- Répartition des cas selon l'indice HOMA avant traitement et les ALAT	159
2.- Suivi des patients au décours du traitement	159
2.1.- Modification de posologie	159
2.2.- Nécessité d'administration des facteurs de croissance	160
2.3.- Nécessité de transfusion	161
2.4.- Caractéristiques des patients ayant arrêté prématurément le traitement	162
3.- Résultats du traitement	163
3.1.- Types de réponses	163
3.2.- Profils de réponses	163
3.3.- Répartition de RVS selon le génotype	164
3.4.- Répartition de RVS selon le stade de fibrose	165
3.5.- Répartition de RVS selon les paramètres du syndrome métabolique	169

3.5.1.- Diabète et RVS	171
3.5.2.- Indice HOMA et RVS	172
3.5.3.- Indice de Masse Corporelle et RVS	174
3.5.4.- Insulinémie et RVS	175
3.5.5.- Cytolyse et RVS	177
4.- Répartition des cas selon l'évolution de l'activité et de la fibrose après traitement	178
4.1.- Evolution activité et fibrose en fonction de la RVS	178
4.2.- Evolution du degré d'activité dans les différents grades d'activité pré-établis et RVS	179
4.3.- Evolution du degré de fibrose dans les différents stades de fibrose initiaux et RVS	179
5.- Répartition des cas selon les classes de charge virale initiale, stade de fibrose et RVS	180
6.- Répartition des cas selon la cytolysse, le génotype et RVS	182
7.- Répartition des cas selon les sous-types et les stades de fibrose chez G ₁ et RVS	183
8.- Répartition des cas selon le syndrome d'HTP le génotype et la RVS	184
9.- Répartition des cas selon les modes probables de contamination et la RVS	185
10.- Caractéristiques des patients rechuteurs	185
11.- Performance et validité des tests non invasifs de fibrose	187
11.1.- Evaluation du Fibrotest pour le diagnostic de fibrose (Courbe de ROC)	188
11.2.- Evaluation du Fibrotest pour le suivi de la fibrose (Courbe de ROC)	190
11.3.- Evaluation du Fibrotest avant et après traitement (Comparaison des courbes de ROC)	192
11.4.- Evaluation du score APRI au cours de la fibrose (Courbe de ROC)	193
11.5.- Evaluation du score FIB ₄ au cours de la fibrose (Courbe de ROC)	195
11.6.- Evaluation de la concordance entre les tests (test <i>kappa</i>)	197
12.- Evaluation de la régression de la fibrose	198
13.- Répartition des cas selon le score pronostique du Fibrotest après traitement	202
14.- Analyse multifactorielle des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement	203
15.- Analyse multifactorielle des facteurs pronostiques prédictifs de complications	205
16.- Comparaison des taux de RVS selon les principales études	206
17.- Tableau récapitulatif des principaux résultats de l'étude	209
CHAPITRE XVIII : DISCUSSION	210
CHAPITRE XIX : CONCLUSION	231
CHAPITRE XX : PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE SURVEILLANCE	233
CHAPITRE XXI : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	236
CHAPITRE XXII : ANNEXES	245

Remerciements

C'est avec un grand plaisir et une profonde reconnaissance que j'adresse mes plus vifs remerciements à toutes les personnes qui m'ont aidé et soutenu dans l'accomplissement de ce travail ...

A Monsieur le Professeur MIDOUN NORI, Chef de Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive à l'EHUO, vous avez œuvré avec talent à l'élaboration de ce travail, permettez-moi donc de vous adresser mes plus sincères remerciements et de vous exprimer du fond du cœur, ma profonde gratitude pour votre étroite collaboration, votre entière disponibilité et tout le temps que vous m'avez consacré.

Ce fut pour moi un plaisir de travailler sous l'égide d'un conseiller remarquable pour sa compétence, sa générosité, sa patience ...

Soyez assuré, Monsieur le Professeur, de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur HAKEM CHAHRAZED, Chef de Service d'Hépatogastro entérologie du CHUO, vous m'avez dirigé dans mon travail durant toutes ces années, vous m'avez soutenue et encouragée, vous avez permis que ce travail puisse voir le jour, en assurant la disponibilité du traitement, je vous adresse donc mes plus vifs remerciements, avec toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur MOKHTARI LAKHDAR, notre Doyen, c'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de présider mon jury, merci pour vos conseils, soyez assuré, Monsieur de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur BACHIR BOUIDJRA NOUREDDINE, Chef de Service de Chirurgie Générale CHUO, permettez-moi Monsieur de vous adresser mes remerciements pour m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury, avec toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur BRADAI SENOUCI, Doyen de la Faculté de Médecine de Sidi Bel Abbès permettez-moi Monsieur, de vous adresser mes plus sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail et pour vos conseils et vos encouragements ...

Toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Madame le Professeur BENHAMAMOUCHE SORAYA, généticienne et virologue à la Faculté des Sciences de la Nature d'Oran ; je vous adresse très sincèrement mes remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail et pour tous vos conseils ...

Avec mon profond respect.

A Messieurs les Professeurs DEBZI NABIL et BEKANE SAADI, merci de m'avoir guidé dans mes premiers pas dans le traitement des hépatites virales, pour toute votre patience à répondre à nos questions, votre sérieux dans la transmission des connaissances.

Avec toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Au Docteur ZEMOUR LAKHDAR maître assistant au service d'Epidémiologie et de médecine préventive, je ne vous remercierai jamais assez pour votre étroite collaboration, votre aide précieuse, sans oublier votre entière disponibilité lors de l'accomplissement de ce travail pour lequel vous avez fait preuve d'une grande compétence, et surtout de patience.

Mes grands remerciements, avec toute ma reconnaissance.

Au Docteur MIRAOUI Maître Assistante au Service d'Endocrinologie-Diabétologie de l'EHUO mes plus grands remerciements vous sont adressés, pour avoir suivi les malades avec sérieux et compétence.

Je vous suis reconnaissante pour votre disponibilité et votre patience.

Des remerciements sincères et particuliers à Monsieur BOUALEG HAMID et Monsieur MEDJARI MOHAMED, de l'association SOS hépatites, pour toute leur aide précieuse et leurs encouragements.

Je remercie l'ensemble du personnel du Service d'Hépto-gastro-entérologie pour les nombreux efforts accomplis dans la prise en charge des patients ; à notre brillante Pharmacienne HOUARIA, à nos résidents, au personnel Paramédical, à notre psychologue, et à notre diététicienne.

Je remercie mes résidentes SAMSAR N, SADOUKI K et KACHEMIR M pour leur dévouement dans le suivi des patients.

A mon Amie OUASSILA, je n'oublierai jamais ton aide, ta disponibilité, tes encouragements, et à nos nombreuses tasses de café et nos interminables heures de travail.

Merci à Monsieur BOUCHARREB DJAMEL pour son aide précieuse auprès des patients.

A la charmante équipe du Secrétariat Médical du Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive de l'EHUO : IMENE, SAMIRA, HASNIA et ZAHIRA, merci pour votre aide et votre soutien.

Merci HOUSSAM pour toute l'aide que tu as apportée aux patients

Je dédie cette thèse ...

A Mes Parents, avec tout mon amour et ma reconnaissance pour m'avoir éternellement soutenue.

Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que vous avez consentis pour notre éducation, votre dévouement et votre patience ; puisse Dieu le tout puissant vous procurer santé et longue vie.

A Mon Epoux, à Mes Enfants adorés merci pour votre aide, votre compréhension, votre patience ; vous êtes ma raison de vivre.

A Mon Frère et à mes sœurs, c'est grâce à vous que j'ai réussi à accomplir cette tâche, merci d'être toujours présents pour moi, merci pour votre aide précieuse, et toute votre grande patience et votre grand cœur, ma profonde reconnaissance éternelle.

A tous Mes Ami(e)s, mes proches, à ma Belle-famille pour leurs encouragements et leur soutien.

A c r o n y m e s - A b r é v i a t i o n s

AASLD	Association américaine pour l'étude du foie
Ac	Anticorps
AFF	Association française pour l'étude du foie
Ag-HC	Antigène de capside du VHC
ALAT	Alanine amino-transférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ASC	Aire sous la courbe
AUC	Aire under curve
CM	Cryoglobulinémie mixte
CDC	Center of disease control
CEF	Cellule étoilée du foie
CEF	Cellule étoilée du foie
CHC	Carcinome hépato-cellulaire
CM	Cryoglobulinémie mixte
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
EASL	Association européenne pour l'étude du foie
EIA	Enzyme immunosorbent assay
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
F	Fibrose
FNS	Formule de numération sanguine
G	Génotype
GAGs	Glycosaminoglycanes
Gama GT	Glytamytranspeptidase
GTP	Desoxyguanosine triphosphate
GTP	Guanosine Triphosphate
HAS	Haute autorité de santé
HC	Carcinome Hépato-cellulaire
HDL	High density lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assessment of insulino resistance
HVR	Région hypervariable
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
INF peg	Interféron pégylé
INFα	Inteféron alpha
INFγ	Inteféron gamma
InVS	Institut national de veil sanitaire
IP10	Interféron gamma induced protein 10
IRES	Internal Ribosomal Entry Site
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LDL	Lowdensity lipoprotein
LMNH	Lymphome malin non hodgkinien
MEC	Matrice extra-cellulaire
NC	Non codante
NK	Natural Killer
NS	Non structural
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORF	Open Reading Frame
PBH	Ponction biopsie hépatite

PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PEG	<i>Polyéthylène glycol</i>
PKR	<i>Protéine kinase dépendante de l'ARN</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RVS	<i>Réponse virologique soutenue</i>
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor β</i>
TLR	<i>Toll like receptor</i>
TMA	<i>Transcription-mediated amplification</i>
TRT	<i>Traitement</i>
VCL	<i>Veine Centro Lobulaire</i>
VHC	<i>Virus de l'Hépatite C</i>
VIH	<i>Virus de l'immuno-déficience humaine</i>
VPN	<i>Valeur prédictive négative</i>
VPP	<i>Valeur prédictive positive</i>

Liste des tableaux

NUMERO	I N T I T U L E S	PAGE
Tableau I	Taux de prévalence spécifique de l'hépatite C selon les wilayas	5
Tableau II	Taux spécifique selon les classes modales d'âge	5
Tableau III	Prévalence des génotypes du Virus de l'Hépatite C en Algérie	6
5Tableau IV	Prévalence du génotype 2 du Virus de l'Hépatite C en Algérie	6
Tableau V	Prévalence des Ac anti-VHC dans les pays du Maghreb	7
Tableau VI	Répartition du taux de prévalence de l'hépatite C au Moyen Orient	7
Tableau VII	Répartition selon le taux de prévalence spécifique de l'hépatite C dans les régions du monde	8
Tableau VIII	Répartition selon le nombre de personnes contaminées et selon les continents	9
Tableau IX	Répartition selon le nombre de personnes contaminées et les continents	9
Tableau X	Distribution des génotype du VHC dans les régions du monde	10
Tableau XI	Répartition de la prévalence du Virus dans les différentes régions du monde	12
Tableau XII	Prévalence des anticorps dans les pays du Maghreb	13
Tableau XIII	Estimation de la prévalence du nombre de sujets infectés dans les régions OMS	13
Tableau XIV	Epidémiologie analytique et répartition génétique du VHC	25
Tableau XV	Manifestations extra-hépatiques	47
Tableau XVI	Tests non invasifs de fibrose	61
Tableau XVII	Définitions américaine et européenne du syndrome métabolique	71
Tableau XVIII	Molécules actuellement disponibles	74
Tableau XIX	Traitement des patients naïfs	75
Tableau XX	Molécules actuellement disponibles et en phase de développement 1	76
Tableau XXI	Molécules actuellement disponibles et en phase de développement 2	77
Tableau XXII	Schémas thérapeutiques recommandés	110
Tableau XXIII	Résultats de la bithérapie pégylée (Cohorte nationale algérienne, DEBZI2012)	110
Tableau XXIV	Schémas thérapeutiques actuels de l'hépatite chronique C chez les patients naïfs (avec fibrose sévère F ₃ F ₄) - Avis d'experts AFEF (Mai 2014)	111
Tableau XXV	Seuil et interprétation de l'IMC	126
Tableau XXVI	Caractéristiques générales des patients	126
Tableau XXVII	Caractéristiques spécifiques des patients	127
Tableau XXVIII	Répartition des cas selon le lieu de résidence	128
Tableau XXIX	Répartition des cas selon les circonstances de découverte	128
Tableau XXX	Répartition selon le mode probable de contamination	130
Tableau XXXI	Répartition selon le mode de contamination nosocomial (Multiréponses)	130
Tableau XXXII	Caractéristiques des patients à pratiques traditionnelles	131
Tableau XXXIII	Circonstances de découverte des patients à pratiques traditionnelles	132
Tableau XXXIV	Répartition des cas selon le génotype	132
Tableau XXXV	Répartition des génotypes en fonction des sous types	133
Tableau XXXVI	Répartition des cas selon le score d'activité	134
Tableau XXXVII	Répartition des cas selon le stade de fibrose	134
Tableau XXXVIII	Répartition du score d'activité selon les stades de fibrose	138
Tableau XXXIX	Répartition de la fibrose selon les génotypes	139
Tableau XL	Répartition des cas selon la charge virale initiale (Log ₁₀ UI/ml)	140
Tableau XLI	Répartition des cas selon la charge virale initiale en UI	140
Tableau XLII	Charge virale initiale selon le stade de fibrose	140
Tableau XLIII	Répartition des cas selon la charge virale initiale en UI/ml et le stade de la fibrose	142
Tableau XLIV	Répartition des cas selon la charge virale initiale en UI/ml et le génotype	143
Tableau XLV	Répartition des scores de fibrose selon les tests non invasifs	145
Tableau XLVI	Répartition des cas selon les stades de fibroses et l'âge	146
Tableau XLVII	Répartition des modes probables de contamination selon les génotypes	147
Tableau XLVIII	Répartition des modes probables de contamination en fonction des différents stades de fibrose	148
Tableau XLIX	Répartition des modes probables de contamination les plus fréquents en fonction des stades de la fibrose	148
Tableau L	Répartition du Syndrome d'HTP chez les F ₄ selon le génotype	149
Tableau LI	Répartition de la cytolysse avant traitement selon le génotype	149

Tableau LII	Répartition des cas selon les classes HOMA avant traitement	151
Tableau LIII	Répartition des cas selon les classes HOMA avant traitement chez les non diabétiques	152
Tableau LIV	Répartition des cas selon les classes HOMA et le génotype	152
Tableau LV	Répartition du score HOMA selon le génotype	153
Tableau LVI	Répartition des génotypes selon le score HOMA	154
Tableau LVII	Répartition des G ₁ et G ₂ selon le syndrome métabolique avant traitement	154
Tableau LVIII	Répartition des cas selon le syndrome métabolique avant traitement et la classe HOMA	156
Tableau LIX	Répartition des cas selon le Score de fibrose avant traitement et la classe HOMA	156
Tableau LX	Répartition des cas selon la classe HOMA et les ALAT	159
Tableau LXI	Répartition des cas selon la notion de modification de posologie	160
Tableau LXII	Répartition des cas selon la notion de modification de posologie	160
Tableau LXIII	Répartition selon l'administration de facteurs de croissance	160
Tableau LXIV	Répartition de l'indication de la transfusion selon le stade de fibrose	161
Tableau LXV	Répartition de l'indication de la transfusion selon le génotype	162
Tableau LXVI	Caractéristiques des patients ayant arrêté prématurément et définitivement leur traitement	162
Tableau LXVII	Répartition de la RVS selon les profils de réponses	163
Tableau LXVIII	Répartition de la RVS selon les génotypes	164
Tableau LXIX	Répartition de la RVS selon le stade de fibrose tout génotype confondu	165
Tableau LXX	Répartition de la RVS selon le score de fibrose	166
Tableau LXXI	Répartition de la RVS selon le stade de fibrose chez les G ₁	167
Tableau LXXII	Répartition de la RVS selon le score de fibrose chez les G ₂	168
Tableau LXXIII	Répartition des cas selon la RVS et le syndrome métabolique avant traitement	169
Tableau LXXIV	Répartition des cas selon l'existence ou non du diabète et la RVS	171
Tableau LXXV	Répartition de la RVS selon le score de l'index HOMA	172
Tableau LXXVI	Répartition de la RVS selon les classes de L'IMC	174
Tableau LXXVII	Répartition des cas selon la RVS et les classes de BMI chez les génotypes 1 et 2	174
Tableau LXXVIII	Caractéristiques descriptives de l'insulinémie	176
Tableau LXXIX	Répartition de la cytolysé selon la RVS	177
Tableau LXXX	Répartition des cas selon l'évolution de l'Activité et de la fibrose	178
Tableau LXXXI	Répartition des cas selon l'évolution de l'Activité, de la fibrose et de la RVS	179
Tableau LXXXII	Répartition des cas selon l'évolutivité du degré d'Activité et la RVS	179
Tableau LXXXIII	Evolutivité du degré de fibrose en fonction de la RVS dans les différents stades de fibrose initiaux tout génotype confondu	180
Tableau LXXXIV	Répartition de la RVS en fonction de la Fibrose et de la charge virale initiale	181
Tableau LXXXV	Répartition des cas selon la RVS et la cytolysé avant traitement	182
Tableau LXXXVI	Répartition de de la RVS selon les sous types et le score de fibrose chez les G ₁	183
Tableau LXXXVII	Répartition de la RVS dans le Syndrome d'HTP chez les F ₄ selon le génotype	184
Tableau LXXXVIII	Répartition des modes probables de contamination selon le type de réponse au traitement (RVS) (Réponses multiples)	185
Tableau LXXXIX	Caractéristiques des patients rechuteurs	186
Tableau XC	Performance et validité des tests non invasifs de fibrose	187
Tableau XCI	Performance et validité des tests non invasifs de fibrose - Tests retenus les plus performants avec des résultats acceptables	188
Tableau XCII	Evaluation de la concordance entre les tests	197
Tableau XCIII	Score METAVIR (Activité - Fibrose) avant et après traitement	198
Tableau XCIV	Score METAVIR (Activité - Fibrose) avant et après traitement chez les RVS(+)	199
Tableau XCV	Score METAVIR (Activité - Fibrose) avant et après traitement chez les RVS(-)	199
Tableau XCVI	Répartition du score pronostique de Fibrotest après traitement selon la RVS	202
Tableau XCVII	Analyse Multifactorielle des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement	204
Tableau XCVIII	Analyse Multifactorielle des facteurs pronostiques prédictifs de complications	205
Tableau XCIX	Récapitulatif des principaux résultats	209
Tableau C	Caractéristiques initiales de la population traitée : Caractéristiques épidémiocliniques	212
Tableau CI	Caractéristiques virologiques et histologiques	213
Tableau CII	Caractéristiques métaboliques	214
Tableau CIII	Répartition des génotypes	214

Tableau CIV	<i>Répartition du génotype en fonction des sous-types</i>	215
Tableau CV	<i>Principaux modes probables de contamination du VHC</i>	217
Tableau CVI	<i>Principales Etudes sur la prévalence du diabète de type 2 dans la population de sujets infectés par le VHC</i>	218
Tableau CVII	<i>Comparaison de la cytolysé, la fibrose et et RVS selon l'index HOMA dans notre étude et l'étude ORPHEE</i>	219
Tableau CVIII	<i>Réponse à la bithérapie pégylée en fonction des degrés d'insulino-résistance mesurée par l'index HOMA</i>	220
Tableau CIX	<i>Répartition des patients en fonction des taux de RVS globale et des taux de rechute</i>	222
Tableau CX	<i>Taux de RVS chez G₁</i>	222
Tableau CXI	<i>Taux de RVS % (G₂,G₃)</i>	223
Tableau CXII	<i>Performance des scores sériques pour le diagnostic de fibrose dans l'hépatite chronique C</i>	223
Tableau CXIII	<i>Performance diagnostique du FIB₄</i>	224
Tableau CXIV	<i>Fibrosis progression modeling : Synthèse review POYNARD 2015</i>	226
Tableau CXV	<i>Taux de RVS+ en fonction de la charge virale %</i>	227
Tableau CXVI	<i>Etude accélérée : G₂</i>	228
Tableau CXVII	<i>Résultats des études en analyse multifactorielle</i>	229
Tableau CXVIII	<i>Caractéristiques des patients rechuteurs</i>	229
Tableau CXIX	<i>Facteurs retenus dans le modèle</i>	229
Tableau CXX	<i>RVS et stade de fibrose</i>	230

Liste des graphiques et figures

NUMERO	INTITULES	Page
Fig 1	Estimation de la prévalence mondiale du VHC (OMS 1999)	3
Fig 2	Estimation de la prévalence mondiale du VHC (OMS 2010)	4
Fig 3	Cartographie de la prévalence de l'hépatite C (2013)	4
Fig 4	Incidence régionale du VHC pour 100 000, en Algérie 2001-2007	6
Fig 5	Distribution mondiale des génotypes du virus de l'hépatite C	11
Fig 6	Distribution du gène IL28 dans le monde (2009)	12
Fig 7	Arbre phylogénétique schématisé des genres et des principaux virus des flaviviridae	14
Fig 8	Structure de la particule virale : aspect global	15
Fig 9	Structure génomique	16
Fig 10	Représentation schématisée des protéines virales structurales et non structurales du virus de l'hépatite C	20
Fig 11	Etapes du cycle viral	21
Fig 12	Arbre phylogénétique	23
Fig 13	Distribution géographique mondiale des sources de HCV	25
Fig 14	Histoire naturelle - Evolution de l'hépatite virale aiguë C vers la chronicité	33
Fig 15	Histoire naturelle de l'hépatite virale C	34
Fig 16	Vitesse de progression de la fibrose	35
Fig 17	Lésions anatomopathologiques de la fibrose selon le score METAVIR	36
Fig 18	Histoire naturelle de l'hépatite virale C	37
Fig 19	Evolution de l'infection aiguë vers la chronicité	38
Fig 20	Schéma annoté de l'immunité	49
Fig 21	Schéma de l'immunité adaptative	51
Fig 22	Bilan initial d'une hépatite chronique C	57
Fig 23	Lésions hétérogènes de la fibrose	61
Fig 24	Cibles diagnostiques pertinentes	64
Fig 25	Facteurs de progression de la fibrose	68
Fig 26	Physiopathologie de l'insulino-résistance	70
Fig 27	Combinaison d'interféron Alpha et Ribavirine	73
Fig 28	Mécanisme d'action de l'interféron	79
Fig 29	Mécanisme d'action de la Ribavirine (JEULIN et al. 2009)	80
Fig 30	Algorithme du traitement de l'hépatite virale C	87
Fig 31	Profils de réponse au traitement	89
Fig 32	Régression de la fibrose sous traitement antiviral	90
Fig 33	Facteurs prédictifs de réponse	95
Fig 34	Algorithme décisionnel et de suivi du traitement de l'hépatite virale C	99
Fig 35	Algorithme du traitement du génotype 1 en fonction du stade de fibrose	100
Fig 36	Schéma synthétique des facteurs prédictifs de réponse au traitement retrouvés dans la littérature	101
Fig 37	Recommandation des cibles à traiter	107
Fig 38	Nouveaux traitements ayant obtenu l'AMM européenne 2014-2015	112
Fig 39	Nouveaux traitements sans interféron	112
Fig 40	Nouvelles cibles antivirales	113
Fig 41	Schéma synoptique du résultat du traitement	114
Fig 42	Répartition des cas selon les circonstances de découverte	129
Fig 43	Répartition des cas selon les circonstances de découverte	129
Fig 44	Répartition des cas selon le génotype	133
Fig 45	Répartition des génotypes en fonction des sous types	134
Fig 46	Répartition des cas selon le score de fibrose	135
Fig 47	Nuage de points du score de Fibrotest en fonction du score d'activité avant traitement	136
Fig 48	Nuage de points avec diagramme en boîtes du score de Fibrotest avant traitement en fonction de l'âge	136
Fig 49	Nuage de points avec diagramme en boîtes du score de Fibrotest avant traitement en fonction de l'index HOMA	137
Fig 50	Nuage de points de la corrélation du score de Fibrotest selon l'âge et le sexe	137
Fig 51	Répartition du degré d'activité en fonction de la fibrose	138
Fig 52	Répartition des stades de fibrose en fonction du génotype	139

Fig 53	Diagramme en boîtes de la charge virale initiale (UI) selon le stade de fibrose	141
Fig 54	Diagramme en boîtes de la charge virale initiale (en Log ₁₀) selon le stade de fibrose	141
Fig 55	Répartition des cas selon la charge virale initiale (UI/ml) et le stade de fibrose	142
Fig 56	Répartition des cas selon la charge virale initiale (UI/ml) et le génotype	143
Fig 57	Diagramme en boîtes du score APRI en fonction du stade de fibrose	144
Fig 58	Diagramme en boîtes du score FIB4 en fonction du stade de fibrose	144
Fig 59	Répartition des scores de fibrose par les tests non invasifs	145
Fig 60	Répartition des stades de fibrose en fonction de l'âge	146
Fig 61	Diagramme en boîtes de l'âge groupé par le Fibrotest	147
Fig 62	Répartition du syndrome d'HTP chez les F ₄ selon le génotype	149
Fig 63	Répartition de la cytolysé avant traitement selon le génotype	150
Fig 64	Répartition des cas selon le diabète	150
Fig 65	Répartition des cas selon les classes de l'indice HOMA avant traitement	151
Fig 66	Répartition des cas selon les classes de l'indice HOMA avant traitement chez les non diabétiques	152
Fig 67	Répartition du score HOMA selon le génotype	153
Fig 68	Répartition du score HOMA selon le génotype	154
Fig 69	Logigramme pour la définition des sous-groupes d'insulino-résistance	155
Fig 70	Répartition des cas selon le score de HOMA mettant en évidence l'insulino-résistance métabolique et virale	155
Fig 71	Répartition du score HOMA selon la fibrose	157
Fig 72	Diagramme en boîtes du l'indice HOMA avant traitement selon le stade de fibrose chez G ₁ et G ₂	157
Fig 73	Diagramme en boîtes du l'indice HOMA avant traitement selon le stade de fibrose et le génotype	158
Fig 74	Nuage de points de la corrélation entre l'indice HOMA et la charge virale initiale	159
Fig 75	Répartition de l'indication de la transfusion selon le stade de fibrose	161
Fig 76	Répartition de l'indication de la transfusion selon le génotype	162
Fig 77	Répartition des cas selon le type de réponse	163
Fig 78	Répartition de la RVS selon le profil de réponse	164
Fig 79	Répartition de la RVS selon le génotype	165
Fig 80	Répartition de la RVS selon le stade de fibrose tout génotype confondu	166
Fig 81	Répartition de la RVS selon le score de fibrose	167
Fig 82	Répartition de la RVS selon le stade de fibrose chez les G ₁	168
Fig 83	Répartition de la RVS selon le stade de fibrose chez les G ₂	169
Fig 84	Répartition de la RVS selon le syndrome métabolique avant le traitement	170
Fig 85	Diagramme en boîtes du tour de taille selon le sexe et la RVS	170
Fig 86	Répartition de la RVS selon le diabète	171
Fig 87	Répartition de la RVS selon le score HOMA	172
Fig 88	Diagramme en boîtes du score HOMA et la RVS chez les G ₁ et G ₂	173
Fig 89	Diagramme en boîtes de l'indice HOMA avant et après traitement	173
Fig 90	Répartition des cas selon la RVS et les classes de l'IMC chez les génotypes 1 et 2	175
Fig 91	Diagramme en boîtes de l'insulinémie groupée par RVS	176
Fig 92	Diagramme en boîtes de l'insulinémie selon la RVS	177
Fig 93	Répartition de la cytolysé selon la RVS	178
Fig 94	Diagramme en boîtes de la charge virale initiale selon le stade de fibrose et RVS	182
Fig 95	Répartition des cas selon la RVS et la cytolysé chez les génotypes 1 et 2	183
Fig 96	Répartition de de la RVS selon les sous types et le score de fibrose chez les G ₁	184
Fig 97	Répartition de la RVS dans le syndrome d'HTP chez les F ₄ selon le génotype	185
Fig 98	Courbe ROC du fibrotest avant traitement	190
Fig 99	Courbe ROC du fibrotest après traitement	192
Fig 100	Courbes ROC du fibrotest avant et après traitement	193
Fig 101	Courbe ROC du score APRI	195
Fig 102	Courbe ROC du FIB-4 avant traitement	196
Fig 103	Diagramme en boîtes du score Fibrotest avant et après traitement	200
Fig 104	Diagrammes en boîtes du score de Fibrotest selon la RVS	201
Fig 105	Répartition du score pronostique de Fibrotest après traitement selon la RVS	202
Fig 106	Diagramme de Forest mettant en valeur les variables explicatives dans le modèle retenu	205

Fig 107	RVS globale selon les études	206
Fig 108	RVS selon les études chez le génotype 1	207
Fig 109	RVS selon les études chez les génotypes 2,3	208

Liste des Annexes

NUMERO	INTITULES	Page
Annexe I	Fiche de recueil de données	251
Annexe II	Formule pour le calcul de l'index HOMA	257
Annexe III	Formule pour le calcul du Score APRI et Score FIB4	258
Annexe IV	Formule pour le calcul du Score de MELD et MELD-XI	258
Annexe V	Structure et architecture de la fibrose	259
Annexe VI	Evolution de la fibrose dans les hépatites chroniques virales	259
Annexe VII	Schéma histologique de la régression de la fibrose/cirrhose (BEDOSSA, AFEF Janvier 2014)	260
Annexe VIII	Score de Laennec : 3 stades de cirrhoses	260
Annexe IX	Facteurs impliqués dans une fibrogénèse accélérée et facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement anti-viral au cours d'une hépatite chronique C	261
Annexe X	Algorithme de SAFE BIOPSY	262
Annexe XI	Aide-mémoire de prescription de la bithérapie pégylée au cours de l'hépatite chronique C	263
Annexe XII	Calcul du score CHILD	264
Annexe XIII	Plusieurs scores d'atteinte hépatique ont été développés mais le plus pertinent, utilisé en pratique clinique demeure le score METAVIR	265
Annexe XIV	Scores du Fibrotest	266
Annexe XV	Score METAVIR	267
Annexe XVI	Fibrotest	268
Annexe XVII	Actitest	269
Annexe XVIII	Fibroscan®	270
Annexe XIX	Hépascore®	270
Annexe XX	FibroMètre®	271
Annexe XXI	Diagnostic virologique	272
Annexe XXII	Seuils du Fibroscan et Fibrotest ainsi que le taux de survie à 5 ans correspondant	273
Annexe XXIII	Critères du syndrome métabolique - Calcul du Score (Fédération Internationale du Diabète 2005)	274

CHAPITRE I

INTRODUCTION ET PROBLÉMATIQUE

Une épidémie silencieuse de l'hépatite virale C, sévit au niveau mondial provoquant près de 1 million de décès chaque année selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'évolution insidieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité (plus 70%) expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés par le VHC dont plus de la moitié méconnaît leur statut sérologique.

En effet, l'identification du virus de l'hépatite C (VHC), il y'a une vingtaine d'années a révolutionné l'hépatologie du fait de l'ampleur du problème de santé publique lié à l'hépatite C, avec une importante charge de morbidité vu le risque de survenu de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire [1].

L'infection chronique à virus C touche actuellement près de 3% de la population mondiale selon l'OMS, et sa gravité réside dans le fait que sa prévalence est en constante augmentation, on compte ainsi 3 à 4 millions de nouvelles infections par an, dans le monde. L'hétérogénéité de l'histoire naturelle de l'hépatite C est expliquée par la variabilité génétique du virus d'une part, et l'existence de facteurs environnementaux ou liés au malade d'autre part, et qui influenceraient l'évolution de la maladie.

En effet la difficulté de l'infection chronique à VHC, réside dans le fait que le passage de la maladie à la chronicité passe inaperçu et elle ne se révèle qu'à un stade tardif, où la fibrose est déjà constituée.

L'existence d'une fibrose est prédictive de sa propre aggravation, et les cofacteurs surajoutés rendent compte de la variabilité inter-individuelle dans la vitesse de progression de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C.

Le profil épidémiologique clinique des patients porteurs d'une hépatite virale C, semble différent selon les populations étudiées avec une disparité régionale à l'intérieur d'un même pays.

Les chiffres actuels du ministère de la santé et de la réforme hospitalière, indiquent une incidence de 3,1 pour 100 000 habitants, d'hépatite virale C, ce qui fait de l'Algérie, un pays de moyenne endémicité selon l'OMS, c'est ainsi que les wilayas des Hauts Plateaux et du Sud notifient les taux régionaux les plus importants.

La toxicomanie par voie veineuse constitue la principale source de contamination en Europe, à l'origine de 70% des nouvelles contaminations. Ce mode de contamination est très peu rapporté en Algérie et la contamination nosocomiale semble prépondérante selon nos études (BERKANE et al., 2012), imputée aux soins dentaires à la chirurgie et aux transfusions.

Il semble exister une disparité régionale dans la répartition des génotypes avec un gradient Est-Ouest.

La connaissance des différentes proportions de génotypes, qui semble propre à chaque région du pays (centre, est, ouest et sud) a un impact thérapeutique en termes de durée de traitement, dans la prédiction de la réponse, de même qu'un intérêt pronostic.

La distribution des génotypes évolue en fonction de l'évolution des modes de transmission, c'est ainsi que le G_{1b} lié à la transfusion est en baisse en Europe, et que la fréquence du G₃

augmente sensiblement reflétant la prépondérance actuelle de la transmission chez les usagers de drogues.

La situation semble très différente en Algérie, avec une prépondérance du G₁ (71%) au Centre et à l'Est du pays, et une prévalence élevée du G₂ (50%) à l'Ouest et au Sud du pays (BERKANE *et al.*, 2012), alors que G₃ est à une prévalence très faible (3,6%), on s'attendrait donc à des taux de réponse virologique à la bithérapie pégylée différents de ceux rapportés par la littérature occidentale.

Un intérêt croissant s'est focalisé autour du syndrome métabolique, et le concept d'insulino-résistance, facteur pathogénétique central de cette condition [2].

Il est admis actuellement que l'infection par le VHC serait directement impliquée dans la genèse de l'insulino-résistance et que celle-ci évoluerait vers un diabète de type 2^[3], dont la conséquence la plus redoutable serait un impact défavorable sur les réponses au traitement avec risque de fibrose sévère et de fibrogénèse rapidement progressive et donc un risque accru de carcinome hépatocellulaire [4,5].

En l'absence de vaccin, la prévention repose sur la politique de réduction du risque de transmission et une stratégie active de dépistage et d'accès au traitement.

Le traitement de l'hépatite chronique C, repose sur une bithérapie pégylée associant interféron pégylé et ribavirine, seule option thérapeutique disponible en Algérie à l'heure actuelle.

Les inhibiteurs de protéase de première génération, première vague (télaprevir et bocéprevir) étant très peu utilisés, vu la difficulté de leur utilisation et la gravité potentielle de leurs effets secondaires (AFEF, 2014).

En attendant l'arrivée des nouvelles molécules pangénomiques à action antivirale puissante, les antiprotéases de deuxième vague et anti polymérases, l'optimisation du traitement actuel (bithérapie pégylée) s'impose.

Cette optimisation repose sur l'identification des facteurs prédictifs de bonne réponse thérapeutique permettant ainsi une individualisation de la stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient. On tient compte du génotype, de la sévérité des lésions hépatiques, des comorbidités associées, et des cofacteurs de progression de la fibrose, en espérant augmenter les chances de succès thérapeutique du patient.

Ceci permet d'obtenir des taux de réponse virologique soutenue élevés, pour obtenir une éradication virale, synonyme de guérison virologique et qui va engendrer ainsi l'arrêt de la progression de la maladie hépatique sous-jacente.

La réponse virologique soutenue (RVS) est associée à une incidence moindre de complications à type de décompensation et/ou de carcinome hépato-cellulaire (CHC), et ce, avec une réduction de mortalité et une amélioration de la survie.

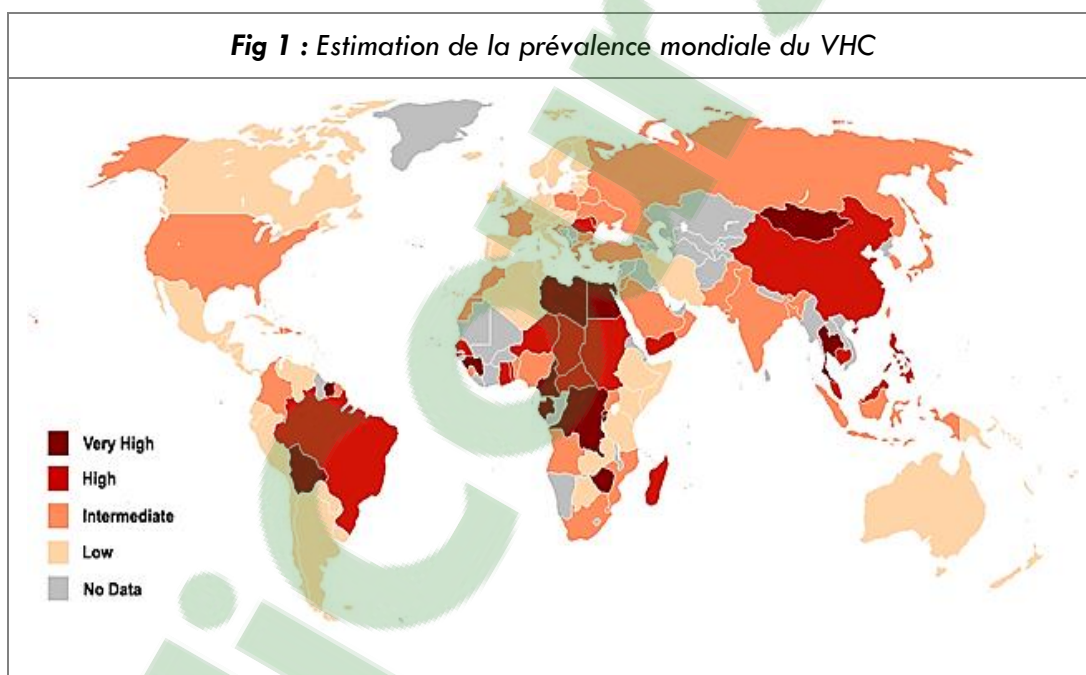
L'intérêt de réaliser une étude dont les objectifs principaux seraient d'évaluer la réponse virologique prolongée au traitement antiviral et de déterminer les facteurs prédictifs de bonne réponse thérapeutique.

CHAPITRE II
EPIDEMIOLOGIE ET DISTRIBUTION DES GENOTYPES DE
L'HEPATITE C

L'infection à virus C engendre un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale et une importante charge de morbidité avec actuellement environ 170 millions de personnes infectées par le virus de l'hépatite C, dans le monde, soit 3% de la population mondiale selon l'OMS.

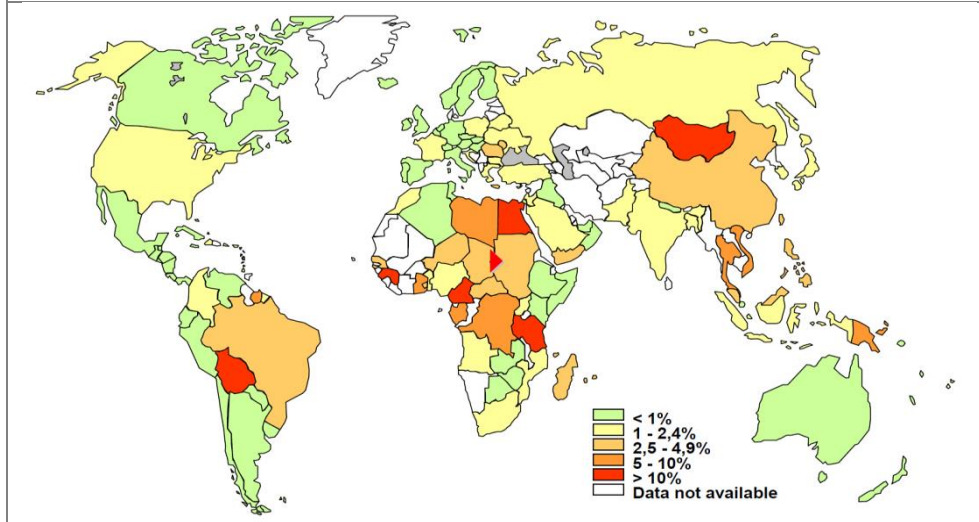
On distingue 3 zones de prévalence :

- Zone de basse prévalence : séroprévalence de 0,5% dans les pays Scandinaves, Australie, Canada, suisse.
- Zone de prévalence intermédiaire : autour de 1% en Europe de l'Ouest, Etats Unis.
- Zone de forte prévalence : de l'ordre de 2 à 6% en Europe de l'Est, Asie, Afrique, Amérique du Sud.



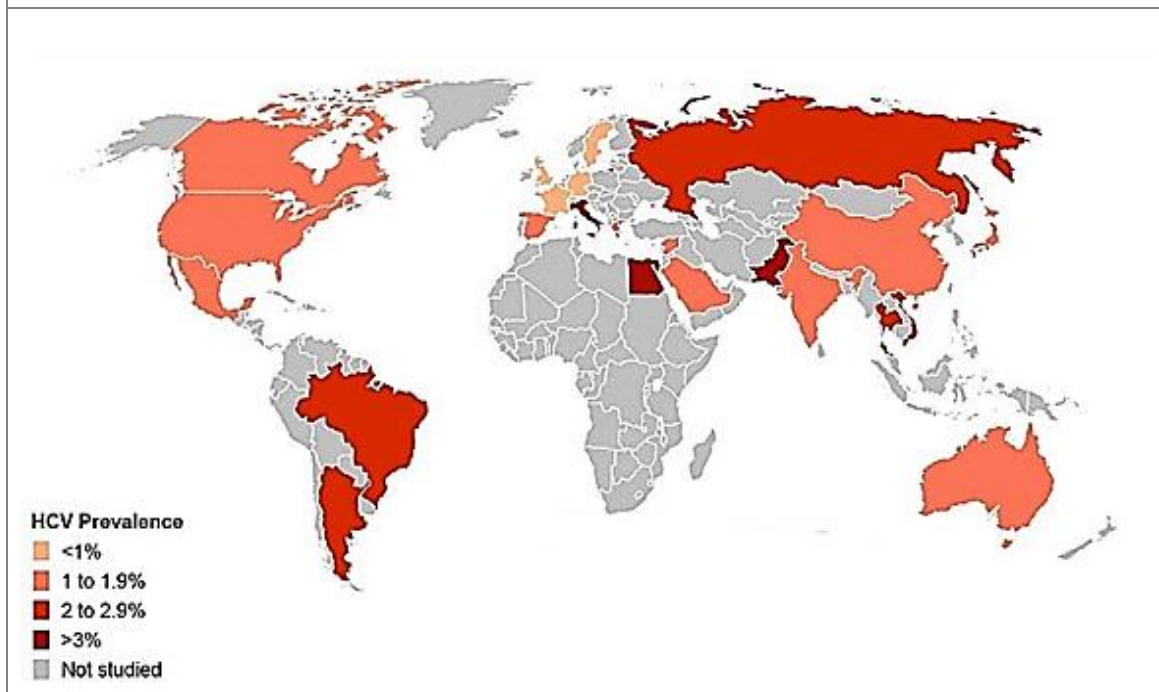
Source : OMS 1999

Fig 2 : Estimation de la prévalence mondiale du VHC (OMS 2010)



Source : OMS 2010

Fig 3 : Cartographie de la prévalence de l'hépatite C (2013)



Source : Hope VD et al. *Epidemiol infect.* 2013 ; May 2013

Il existe une grande disparité régionale dans la prévalence de l'hépatite C au sein d'un même continent, la prévalence varie également en fonction du continent ou sous-continent de naissance (Moyen Orient, zone avec la plus forte endémicité dans le monde, *InVS* 2004).

Enfin, la prévalence dépend du mode de transmission, en raison du poids de l'histoire épidémiologique des différents modes de contamination (MEFFRE *et al.* 2004).

1.- Algérie et Maghreb :

• Algérie :

Les chiffres actuels du ministère de la santé et de la réforme hospitalière indiquent une incidence de 3,1 pour 100 000 habitants d'hépatite virale C, ce qui fait de l'Algérie un pays de moyenne endémicité, selon OMS.

Ce sont les wilayas des hauts plateaux et du sud qui notifient les taux régionaux les plus importants.

Tableau I : Taux de prévalence spécifiques de l'hépatite C selon les wilayas

Wilayas	Taux de prévalence 100 000
Souk Ahras	38,68
Tébessa	29,46
Illizi	13,10
Sidi Bel Abbès	11,85
Ouargla	10,28
Oum El Bouaghi	9,83

Source : INSP Alger 2010

Les taux les plus élevés spécifiques à l'âge se répartissent comme suit :

Tableau II : Taux spécifique selon les classes modales d'âge

Age (ans)	Taux de prévalence 100 000
40 – 49	7,47
≥ 60	8,76

Données de l'institut national de la santé publique :
Situation Epidémiologique de l'année 2007 sur la base des
cas déclarés : revue Epidémiologique mensuel N°= 5 Vol IX
2007

Concernant la répartition des génotypes en Algérie, La prévalence de l'hépatite C représente environ 1% de la population générale (BERKANE S *et al.*, 2013)

La prévalence des anticorps anti-VHC est d'environ 1 à 3% (DEBZI N. 2009). Les principaux génotypes sont représentés par G₁, G₂ et G₃.

Le G₁ est prépondérant à 71% quelque soit l'âge, le sexe et le mode de contamination dans le centre et l'est du pays. Le G₂ est a un taux d'environ 50% à l'Ouest et au Sud du pays. La transmission est essentiellement nosocomiale, imputée aux soins dentaires, chirurgie et transfusions sanguines.

Tableau III : Prévalence des génotypes du Virus de l'Hépatite C*
Algérie (n = 1615)

Génotype	Prévalence %
G ₁	71,4
G ₂	22,7
G ₃	3,6
G ₄	1,8
G ₅	0,2
G ₆	Inexistant

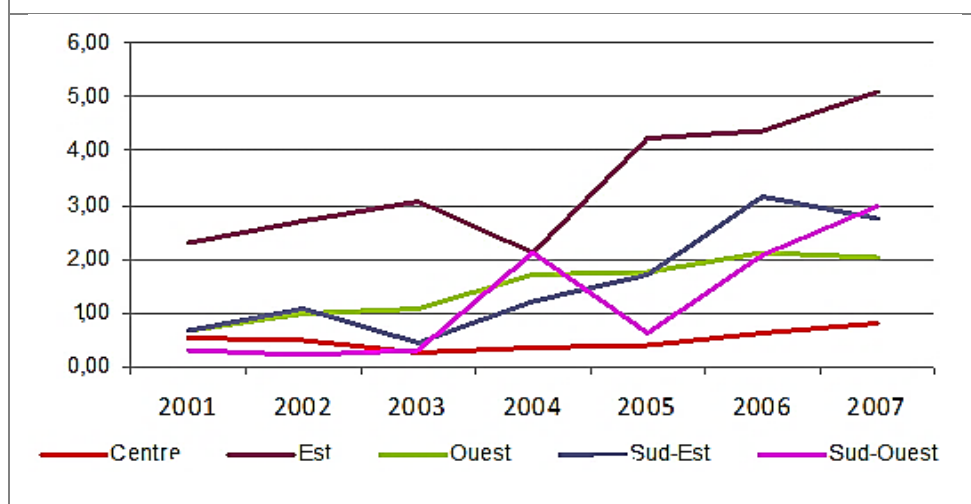
* Données de l'étude de la cohorte nationale
BERKANE et al. 2013

Tableau IV : Prévalence du génotype 2 du Virus de l'Hépatite C
Algérie*(n = 512)

Régions	Taux %
Ouest	45,4
Sud	51,8
Centre	16,2
Est	8,7

* Données de l'étude de la cohorte nationale
BERKANE et al. 2013

Fig 4 : Incidence régionale du VHC pour 100 000, en Algérie 2001-2007



Source : INSPAger, 2010

• **Tunisie**

La Tunisie est un pays de faible endémicité pour l'infection par le VHC, avec une prévalence moyenne de 0,7% et un gradient Nord-sud confirmé et une preuve de contamination nosocomiale.

Les études phylogénétiques montrent une large prédominance de génotype 1b, 76% dans la population générale.

• **Maroc :**

Le Maroc serait situé, selon l'OMS, comme une zone de moyenne endémicité avec une prévalence moyenne autour de 1,8% dans la population générale avec là aussi un rôle majeur attribué à l'infection nosocomiale dans la définition de la contamination.

Tableau V : Prévalence des Ac anti-VHC dans les pays du Maghreb

Population	Algérie	Libye	Mauritanie	Maroc	Tunisie
Générale	1,4%	1,5%	1,9%	1,3%	1,2%
Donneurs de sang	0,42%	1,2%	1,1%	0,62%	0,56%
Femme enceinte	0,24%	2,3%	10,69%	1,0%	0,5%
Hémodialysés	39,0%	20,5%	68,0%	48,6%	20,0%

Source : Journal Of Medical Virology 2013

2.- Egypte et Moyen Orient :

La prévalence de l'hépatite C est l'une des plus élevées au monde avec des taux variant entre 15% et 18%^[6], essentiellement due aux campagnes de vaccination de masse, contre la bilharziose organisées en Egypte. Cette épidémie iatrogène a silencieusement constitué un important réservoir de sujets infectés chroniquement.

Tableau VI : Répartition du taux de prévalence de l'hépatite C au Moyen Orient

Pays	Prévalence %
Arabie Saoudite	1,8
Irak	0,5
Jordanie	2,1
Koweït	3,3
Oman	0,9
Palestine	2,2
Qatar	2,8
Somalie	0,9
Soudan	3,2
Turquie	1,5
Emirats Arabes	0,8
Yemen	2,6

Source : Rel. Epidemiol. Heb OMS 1999 ; 74 : 421-28.

3.- France et Europe :

• France :

La séroprévalence en France est estimée à environ 1,2%, soit environ 600 000 personnes infectés dont 1/3 ignorent leur statut sérologique.

L'incidence actuelle est d'environ 5000 nouveaux cas par an, dont plus de 70% chez les toxicomanes.

L'hépatite C est caractérisée par un polymorphisme génétique important. Six génotypes numérotés de 1 à 6 ont été décrits avec plusieurs sous types [7]. La connaissance de ces génotypes a non seulement un intérêt épidémiologique mais aussi un intérêt pronostique et thérapeutique.

La proportion du génotype 1b, avant tout lié à la transfusion, est en baisse alors que celle du génotype 3, retrouvé essentiellement chez les personnes infectées lors de l'usage de drogues par voie veineuse, augmente sensiblement reflétant la prépondérance actuelle de la transmission chez les usagers de drogue [8].

On assiste également à l'émergence du génotype 4 chez les usagers de drogue en intra veineux.

Ce génotype pourrait avoir une dynamique de transmission différente de celle des autres génotypes [9].

La connaissance des différentes proportions de génotypes a un intérêt dans le choix de la durée du traitement mais aussi dans la prédiction de la réponse thérapeutique.

Les génotypes 1 et 4 sont associés à une réponse thérapeutique moins bonne que les génotypes 2 et 3, avec une réponse virologique soutenue (guérison virologique) respectivement pour le G₁, le G₂ et G₃ ainsi que le G₄ de 40%, 80% et 60% environ [10]. Il ne semble pas y avoir un intérêt clinique à la détermination du sous-type.

• Europe :

La menace que représente l'hépatite virale chronique C dans cette région est de plus en plus manifeste 9 millions de personnes ont une infection chronique par le VHC avec 86000 décès/an [11].

4.- Dans le monde :

La prévalence du VHC dans la population générale varie en fonction des pays [12].

Tableau VII : Répartition du taux de prévalence spécifique de l'hépatite C dans certaines régions du monde

Pays	Prévalence %
Suède – Allemagne et Pays Bas	0,4
Pays méditerranéens	2 – 3
Méditerranée orientale	4 ,6
Egypte	> 15,0

Source : WHO Regional Committee for the Eastern Mediterranean , Morocco 2009

On estime qu'en l'an 2000, les injections contaminées ont été à l'origine de 40% de nouvelles infections par le VHC.

Tableau VIII : Répartition selon le nombre de personnes contaminées par continents

Pays	Personnes contaminées en millions
Europe	9
Amérique	12,6
Méditerranée orientale	17
Asie de l'Est	60
Asie du Sud Est	30
Afrique	28

Source : WHO Regional Committee for the Eastern Mediterranean , Morocco 2009

Concernant la distribution des génotypes, Il existe 6 génotype du VHC numérotés de 1 à 6 avec plusieurs centaines de sous types. Les génotypes 1,2, 3 sont ubiquitaires ; le génotype 4 est retrouvé exclusivement en Afrique Centrale et en Egypte, le génotype 5 en Afrique du Sud et le génotype 6 en Asie. Les 6 génotypes du VHC, ont une distribution qui diffère selon la zone géographique ^[13].

Tableau IX : Répartition selon le nombre de personnes contaminées et les continents

Pays	Génotypes
Europe de l'Ouest	Génotype 1
Europe de l'Est	
Amérique du Nord	
Amérique Latine	
Afrique Centrale	Génotype 4, 5
Afrique Occidentale, Orientale (Egypte)	Génotype 4
Afrique Australe	Génotype 5
Afrique de l'Est	
Asie	Génotype 1, 3
Asie du Sud Est	Génotype 6
Honkong, Vietnam	
Thaïlande, Cambodge	

Source : WHO Regional Committee for the Eastern Mediterranean , Morocco 2009

Cependant, la distribution des génotypes évolue en fonction des migrations et de l'évolution des modes de transmission.

Tableau X : Distribution ds génotype du VHC dans les régions du monde

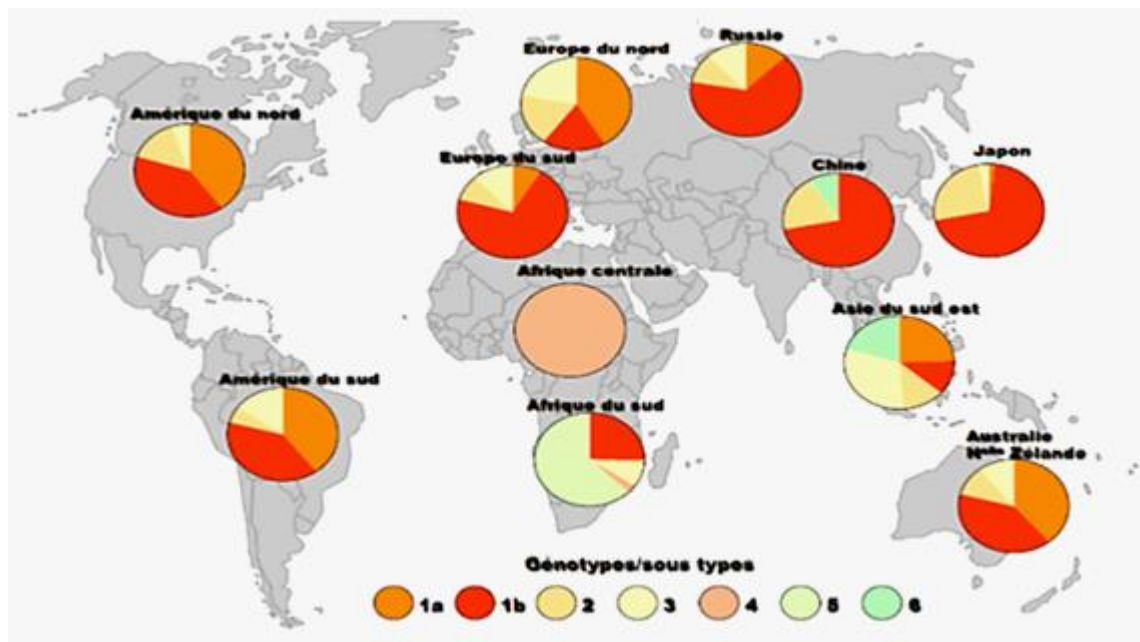
Génotype du VHC par région	
Région	Génotype du VHC prédominant
Europe, Amérique du Nord, Japon	Génotype 1a, 1b (les génotypes 2 & 3 sont moins répandus)
Asie du Sud-est	Génotype 3
Egypte, Moyen-Orient, Afrique centrale	Génotype 4
Afrique du Sud	Génotype 5
Asie	Genotype 6

Source : *in guide to hepatitis C for people living with HIV, New York treatment action group 2009 October*

La répartition géographique des génotypes et sous-types peut fournir des informations concernant l'histoire épidémiologique du virus.

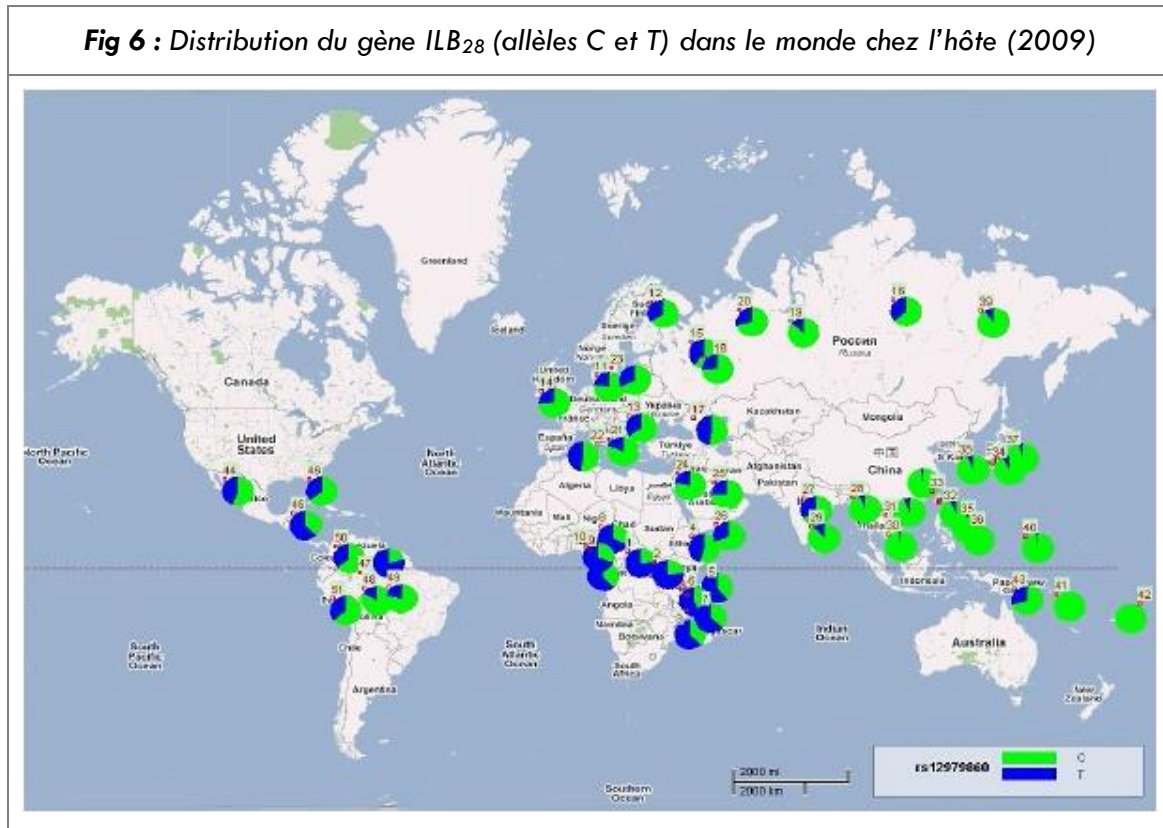
La présence simultanée d'un type et de plusieurs sous-types viraux dans une zone géographique limitée, témoigne d'une infection endémique ancienne, (cas de l'Afrique centrale, nombreux sous types décrits 4b, 4c, 4e). Par contre la prédominance du sous-type 4a en Egypte suggère que la dissémination de l'infection par le VHC, remonte à un passé récent.

Fig 5 : Distribution mondiale des génotypes du virus de l'hépatite C



Source : Forum of Bukh (1998)

La distribution des allèles C et T du gène de l'ILB₂₈ chez l'hôte, montre une prédominance du T en région du afro-américaine, et l'allèle C en région eurasienne (Fig 6). L'intérêt de connaître de la répartition de ces allèles est de prédire la réponse au traitement antivirus C avec une réponse favorable de l'allèle homozygote CC



Source : Thomas DL, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature 2009 ; 461 : 798-802.

La répartition mondiale du virus C montre de grandes variations géographiques, donc une disparité régionale importante avec un gradient Nord /Sud très net.

Tableau XI : Répartition de la prévalence du Virus dans les différentes régions du monde

Pays	Prévalence %
Pays du Nord	0,5
USA	1,8
Pays méditerranées	2,0
Egypte	15,0

Source : OMS Rel Epidemiol Hebd 1999 ; 74 : 421-28

Selon l'organisation mondiale de la santé en 2012, 170 millions de personnes sont touchées par le VHC dans le monde soit environ 3%, environ 150 millions d'entre elles présentent une infection chronique par le VHC, avec 350 000 décès/an et 3 à 4 millions de nouvelles infections par an.

Tableau XII : Prévalence des anticorps dans les pays du Maghreb*

	Algérie	Libye	Mauritanie	Maroc	Tunisie
Population générale	1,40	1,50	1,90	1,30	1,20
Donneurs de sang	0,42	1,20	1,10	0,62	0,56
Femme enceinte	0,24	2,30	10,69	1,00	0,50
Hémodialysés	39,00	20,50	68,00	48,60	20,00

Source : *Journal of medical virology 2013

Tableau XIII : Estimation de la prévalence du nombre de sujets infectés dans les régions OMS

Régions OMS	Population totale (millions)	Prévalence (%)	Population Infectée (millions)	Nbre pays où les données ne sont pas disponibles
Afrique	602	5,3	31,9	12
Amérique	785	17,0	13,1	7
Méditerranée orientale	466	4,6	21,3	5
Europe	858	1,03	8,9	19
Asie Sud Est	1500	2,15	32,3	3
Pacifique Ouest	1600	3,9	62,2	11
Total	5811	18,7	169,7	57

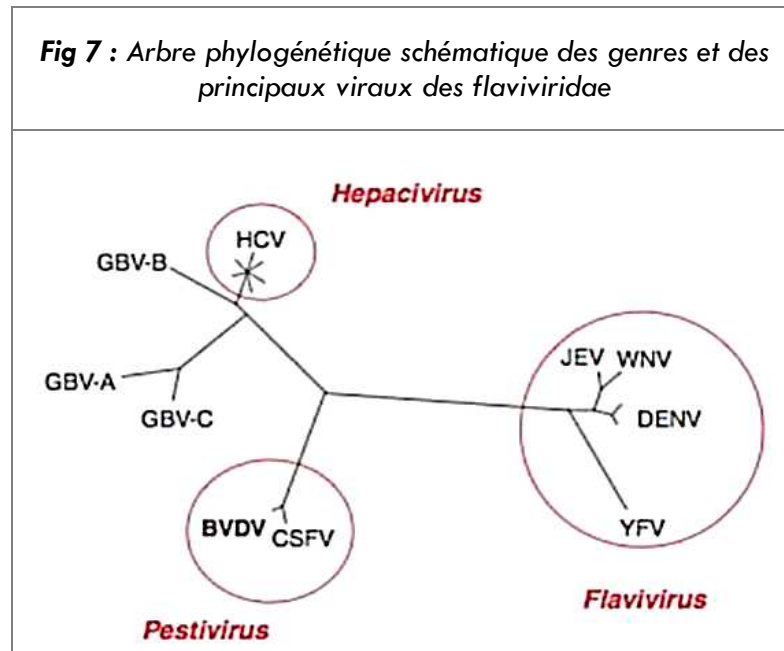
Source : OMS Rel Epidemiol Hebd 1999 ; 74 : 421-28

CHAPITRE III

VIRUS DE L'HEPATTE C

1.- Taxonomie et structure du virus de l'hépatite C :

Le virus de l'hépatite C (VHC) est classé au sein de la famille des *flaviviridae* dans un nouveau genre créé par lui nommé *hepacivirus*, constitué exclusivement de l'ensemble de ses variants. Cette famille regroupe les *Flavivirus* (virus de la fièvre jaune et de la dengue), les *pestivirus* et les virus des hépatites G.



HVC : Virus hépatite C
BVDV : Virus de la diarrhée bovine virale
CSFV : virus de la fièvre classique porcine
JEV : virus de l'encéphalite japonaise
DENV : Virus de la dengue
YFV : Virus de la fièvre jaune
GBV : Virus des hépatites G

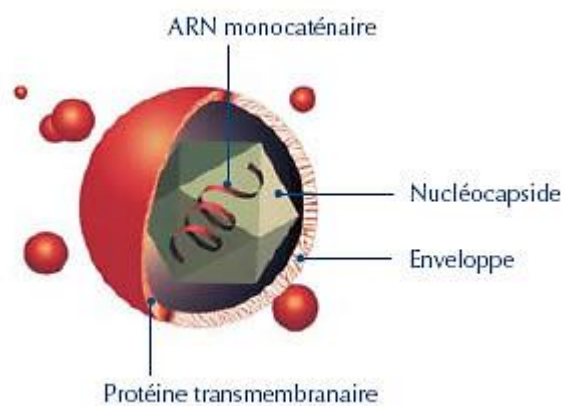
Source : Legrand – Abravanel 2008

2.- Structure des particules virales :

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre. Très difficilement visualisé en microscopie électronique.

Le génome viral constitué d'une molécule d'ARN simple brin, de polarité positive, est contenu dans une capsidie protéique à symétrie icosaédrique, elle-même entourée d'une enveloppe lipidique, au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virale, E₁ et E₂ (PAWLITSKY, 2004).

Fig 8 : Structure de la particule virale : aspect global



Le VHC, virus à ARN (acide ribonucléique) est constitué d'une enveloppe et d'une nucléocapside détenant le génome (ensemble des gènes des chromosomes). Les particules virales ont un diamètre de 55 à 65 nm, l'ARN viral est mono caténaire (une seule chaîne) et contient 9400 nucléotides, appartient à la famille des Flaviviridae, du genre hepacivirus

Constituées de 3 structures :

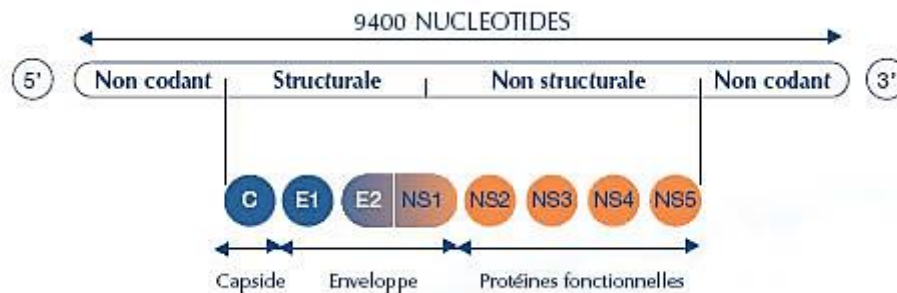
- ① Une enveloppe lipidique au sein de laquelle sont accrochées 2 protéines virales E1 et E2
- ② Une capsid protéique formée par la protéine de capsid C
- ③ Le génome viral constitué d'une molécule d'ARN simple brin

Fig 9 : Structure génomique du VHC



Le génome du VHC est divisé en 3 régions

- ① La région 5' non codante ② Le cadre de lecture ouverte ③ La région 3' non codante



Les principaux domaines sont individualisés au sein du génome du VHC.

• Région non structurale :

NS2, NS4 et NS5 codent pour des protéines fonctionnelles dont certaines sont impliquées dans la réplication du virus.

Les protéines de NS3 interviennent dans le clivage de la polyprotéine.

• Région structurale :

Elle comporte des gènes codants pour les protéines de la capsid (contient le matériel génétique du virus) et les protéines d'enveloppe E1, E2-NS1.

• Les régions 5' et 3' sont non codantes. Ces 2 chiffres entrent dans la numérotation des atomes de C des 2 nucléotides extrêmes d'un brin d'ARN.

5' est le début

3' indique la fin de la molécule d'ARN

Ces extrémités définissent un sens 5'→3' que l'on doit impérativement suivre pour lire et traduire le code génétique du brin ARN étudié.

Les régions 5' et 3' sont impliquées dans la régulation et la traduction du génome VHC.

La variabilité du génome prédomine au niveau de la région E2-NS1.

En revanche, 5' est constante au sein des différentes souches identifiées. Elle est choisie comme référence pour l'amplification en PCR.

Cette variabilité génétique du VHC explique la divergence entre les souches virales et induit la notion de génotypes.

3.- Structure du génome :

Le génome du VHC est constitué d'un ARN simple brin de polarité positive d'environ 10 kb et comportant trois régions : la région 3' non codante, le cadre de lecture ouvert et la région 5' non codante.

Dont deux régions non codantes très conservées aux extrémités 5' et 3' encadrant une région codant les protéines virales.

• Région 5' non codante :

L'extrémité 5' non codante (5' NC), d'une longueur de 341 nucléotides est la région la plus conservée du génome entre les sous-types du VHC. Cette région présente des structures secondaires complexes en tige-boucles, formant un site interne d'entrée du ribosome appelé IRES (Internal Ribosomal Entry Site).

Cette région 5'NC, par les séquences de l'IRES, semble être impliquée dans la réplication virale.

• Région codant les protéines virales :

La région 5' NC est suivie d'un cadre de lecture ouvert débutant par un codon AUG, initiateur de la traduction. Il comporte 9024 à 9111 nucléosides codant une grande polyprotéine de 3010 à 3033 acides aminés.

Cette polyprotéine, après sa traduction, sera clivée par des protéases cellulaires de l'hôte et des protéases virales, pour donner au moins dix protéines virales distinctes, de 5' en 3', les protéines structurales, à savoir la protéine de capsidite ou protéine C, les glycoprotéines d'enveloppe E₁ E₂, et une protéine appelée P₇. Et les protéines fonctionnelles, non structurales (NS₂, NS₃, NS_{4A}, NS_{4B}, NS_{5A} et NS_{5B}).

Un cadre de lecture unique a longtemps été admis, jusqu' à la découverte d'une nouvelle protéine. Son rôle exact est inconnue, elle pourrait partager certaines fonctions de la capsidite, et pourrait donc agir comme un facteur de régulation de la réplication virale (BRANCH, 2005)

• Région 3' non codante :

L'extrémité 3' NC du génome, située en aval du codon stop du cadre de lecture ouvert, comporte 3 régions :

- Une région non traduite dont la longueur et la séquence est variable selon la souche virale.
- Une queue de taille hétérogène.
- Une région 3' Terminale, la région x, qui est très conservée.

Cette région x, joue un rôle important dans l'initiation de la synthèse du brin ARN négatif, servant de matrice à la réplication virale, et a un rôle aussi, dans la régulation de la traduction de la polyprotéine du VHC (PAWLOTSKY, 2004).

4.- Structure et fonctions des protéines virales :

4.1.- Protéines structurales du virus :

- **Protéine de capsid** :

La protéine de capsid est une phosphoprotéine de 21 KD avec des régions très hydrophobes.

Issue du clivage de l'extrémité N-terminale de la polyprotéine virale au niveau de l'acide aminé 191 sous l'action des protéases cellulaires. Sa localisation est cytoplasmique, permet l'encapsidation du génome viral en fixant l'ARN viral intervient également dans la régulation de la traduction et se fixe aux glycoprotéines de l'enveloppe virale pour l'assemblage des virions (GORDIEN 2003).

De plus, la protéine de capsid aurait de multiples autres activités fonctionnelles. Elle aurait donc un rôle important dans la pathogénèse en modifiant le métabolisme lipidique, en modulant certaines voies de signalisation cellulaire, l'apoptose ou l'expression de certains gènes.

Elle serait donc impliquée dans le processus de cancérisation induit par le VHC (DURANTEL *et al.*, 2006).

- **Protéine F** :

Est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codant pour la capsid, sa fonction dans le cycle cellulaire reste peu connue.

Une étude suggère que cette protéine pourrait avoir des fonctions immunomodulatrices (FOURCCI *et al.* 2007).

- **Protéines d'enveloppe E₁ et E₂** :

Les protéines E₁ et E₂ sont des constituants majeurs de l'enveloppe virale, (DUBUISSON, 2002). Elles participent à l'entrée cellulaire du HCV en se fixant aux récepteurs cellulaires et en induisant la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes cellulaires de l'hôte (OP DE BEEK, 2001). La protéine E₂ est la cible préférentielle de la réponse immunitaire. Les protéines E₁ et E₂ s'associent aussi aux autres protéines virales et participent à la régulation de la réplication virale.

La protéine E₂ pourrait interférer avec une protéine kinase, inductible, par le système interféron de type I, ce qui pourrait conférer au virus un mécanisme d'échappement aux défenses de l'hôte.

La protéine E₂ représente la partie la plus variable du génome du VHC, elle possède deux régions hyper variables HVR₁ et HVR₂, qui seraient à la base de la variabilité génétique du virus (quasi espèces) mais également impliquée dans la sélection de variant d'échappement à la réponse immunologique de l'hôte infectieux (PAWLITSKY, 2004).

- **Protéine P₇** :

Localisée au niveau de l'extrémité C terminale de la protéine E₂. Sa fonction semble être la formation de canaux ioniques. Potentiellement impliquée dans la morphogénèse et la sécrétion du VHC (SOUSSAN, 2010).

4.2.- Protéines non structurales du virus :

- **Protéine NS₂** :

La protéine NS₂ est une protéine transmembranaire insérée dans la membrane du réticulum endoplasmique, cette protéine forme avec la protéine NS₃, une métalloprotéine responsable

du clivage entre les protéines non structurales NS₂ et NS₃. C'est un facteur essentiel du cycle réplcatif du HCV (PEITSCHMANN, 2006).

- **Protéine NS₃ :**

La protéine NS₃ est une protéine hydrophile avec deux domaines fonctionnels. Elle possède une activité sérine protéase dans sa région N-terminale et une activité AT Pase et Hélicase pour l'ARN dans sa région C-terminale. L'activité sérine protéase assure le clivage des protéines situées en aval, en association avec un cofacteur NS_{4A}. L'activité hélicase couplée à une activité AT pase est essentielle pour la traduction et la réplication du génome viral. De plus, la portion hélicase de NS₃, semble pouvoir influencer la survie et la prolifération de la cellule hôte.

- **Protéine NS_{4A} :**

La protéine NS_{4A} est une protéine transmembranaire, sa principale fonction est celle de cofacteur de la sérine protéase NS₃ avec laquelle elle forme un complexe avec sa région centrale.

Des études récentes suggèrent qu'elle pourrait inhiber la synthèse protéique cellulaire, favorisant la traduction des protéines virales.

- **Protéine NS_{4B} :**

La protéine NS_{4B} est une protéine hydrophobe, sa fonction pourrait être de modifier la nature de la membrane du réticulum endoplasmique pour faciliter la formation du complexe de réplication au sein duquel elle est associée à l'ARN polymérase et aux autres protéines virales non structurales.

- **Protéine NS_{5A} :**

La protéine NS_{5A} est une protéine hydrophile qui existe sous deux iso-formes distinctes correspondant à des degrés de phosphorylation différente, dépendant notamment du génotype viral.

Cette phosphorylation semble nécessaire à son activité.

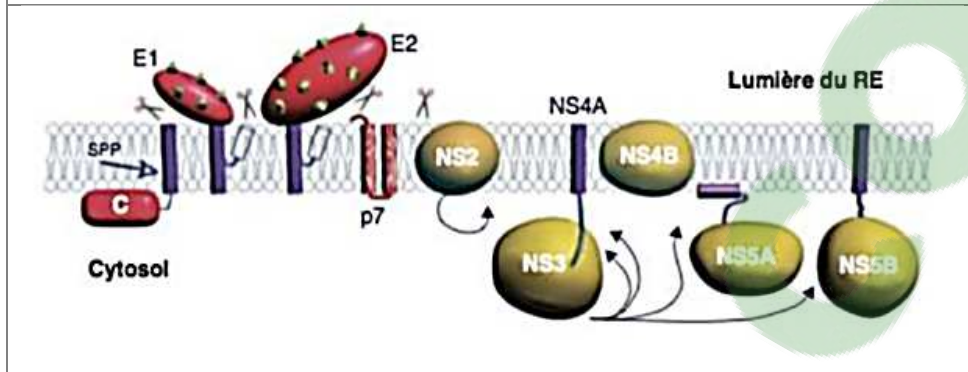
La protéine NS_{5A}, s'associe aux autres protéines non structurales au sein du complexe de réplication dont la fonction à ce niveau reste inconnue. Elle participe probablement à la régulation de l'activité de l'ARN polymérase. Cette protéine possède une région hypervariable qui pourrait jouer un rôle dans la résistance au traitement par interféron α .

- **Protéine NS_{5B} :**

La protéine NS_{5B} est une protéine cytosolique ancrée à la membrane du réticulum endoplasmique par sa partie C terminale. Sa séquence nucléotidique est extrêmement conservée, dans les différents isolats du VHC.

NS_{5B} serait l'ARN polymérase du VHC. Elle exercerait son action au sein d'un complexe multi moléculaire de réplication, du fait d'interaction directe avec les protéines NS₃, NS₄ ainsi que NS_{4B} et NS_{5A} (PAWLOTSKY 2004, DURANTEL *et al.* 2006).

Fig 10 : Représentation schématique des protéines virales structurales et non structurales du virus de l'hépatite C



Source : Cahour 2006

5.- Cycle de réplication du VHC :

Les cellules hépatocytaires sont le site principal de réplication virale du VHC.

Les virus HCV libres ou associés à des apolipoprotéines, interagissent en cascade avec de nombreux récepteurs présents à la surface des hépatocytes.

La fixation et l'entrée du virus dans la cellule cible nécessitent des protéines de surface du virus et des molécules de surface cellulaire impliquées dans le complexe du récepteur.

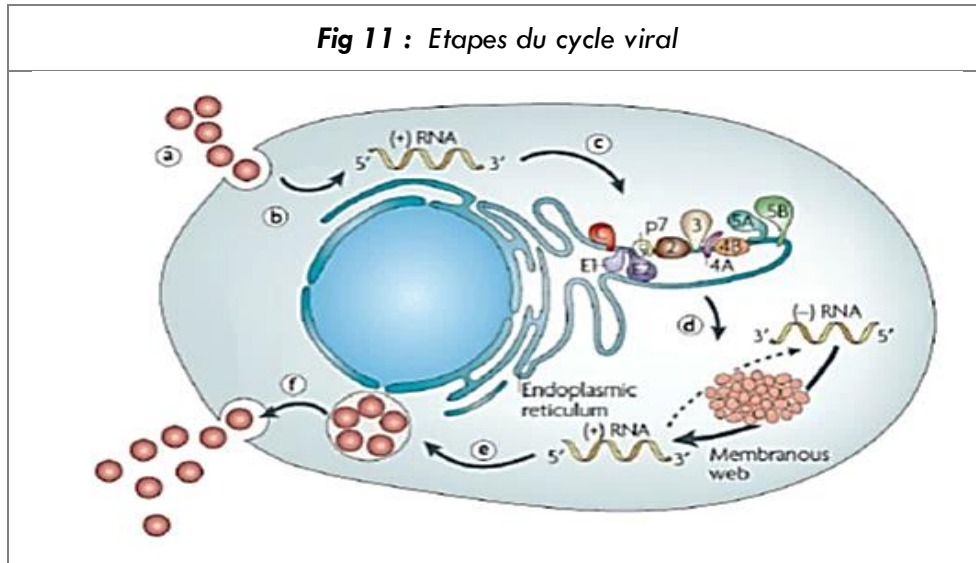
Les deux glycoprotéines d'enveloppe du VHC, E₁ et E₂, localisées à la surface cellulaire du virus et organisées en complexe hétérodimérique, jouent un rôle important dans l'entrée virale et la fusion qui libère le génome viral dans le cytoplasme cellulaire. La Glycoprotéine d'enveloppe E₂, participerait à la fixation de la particule virale à sa cellule cible. La glycoprotéine E₁ serait impliquée dans le processus de fusion des membranes qui suit la pénétration du virus dans le cytoplasme cellulaire.

La première interaction virus-hépatocytes fait intervenir les glycosaminoglycanes (GAGs), site initial d'attachement du VHC et des récepteurs de lipoprotéines (LDLR). Ensuite le récepteur cellulaire *scavenger receptor B* de type 1 (SR-B₁) (SCARSELLI, 2002) formerait avec le récepteur cellulaire CD₈₁ (PILERI, 1998) un complexe permettant le transfert du VHC au niveau des jonctions serrées, ceci va permettre l'interaction du VHC avec des protéines des jonctions serrées claudines (CLD N₁) (EVANS, 2007) et occludines (OCLN) (LIU, 2009).

Ces dernières facilitent l'inter canalisation du VHC par endocytose des récepteurs de surface liés aux particules HCV médiée par la clathrine. Dans les endosomes, le faible pH déclenche la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes endosomales.

Après la fusion des membranes, la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme de la cellule avant d'être désassemblée libérant ainsi les brins d'ARN génomique de polarité positive qui serviront d'ARN messagers pour la synthèse des protéines virales et de matrice pour la réplication afin de produire de nouveaux ARN génomiques (DURANTEL *et al.* 2006, PAWLOTSKY, 2008).

Fig 11 : Etapes du cycle viral



Source : Durantel et al. 2006

5.1.- Traduction et apprêtement de la polyprotéine :

Une fois dans le cytoplasme, le génome viral est mis à la disposition de la machinerie cellulaire. La traduction du cadre de lecture ouvert du VHC est initiée grâce au site interne d'entrée du ribosome (IRES), localisé dans la région 5' NC du génome viral, directement au contact du codon initiateur inclus dans sa structure.

Différentes protéines cellulaires, capables d'interagir spécifiquement avec l'IRES du VHC, pourraient jouer un rôle dans l'initiation de la traduction.

La région conservée de la région 3'NC du génome viral semblerait jouer un rôle régulateur dans la traduction du cadre de lecture ouvert.

La traduction aboutit à la production d'une polyprotéine virale unique, qui est ensuite clivée pour donner naissance aux différentes protéines virales structurales : (protéines de capsides, glycoprotéines d'enveloppe E₁ et E₂) et non structurales (p7, NS₂, NS₃, NS_{4A}, NS_{4B}, NS_{5A}, NS_{5B}).

La polyprotéine virale est ensuite adressée à la membrane du réticulum endoplasmique, où des peptidases cellulaires assurent le clivage de la protéine de capside et des deux glycoprotéines d'enveloppe E₁ et E₂, ainsi que celui de la protéine P₇. Les protéines non structurales sont clivées par deux protéases virales.

La protéase autocatalytique NS₂ – NS₃ assure le clivage entre les protéines NS₂ et NS₃. La sérine protéase NS₃ et son cofacteur NS_{4A} assurent le clivage de l'ensemble des fonctions d'aval : NS₃/NS_{4A}, NS_{4A}/NS_{4B}/ NS_{4B}/NS_{5A} et NS_{5A}/ NS_{5B}).

Il existe des protéines virales supplémentaires synthétisées par le biais d'un glissement ribosomique au cours de la traduction. C'est le cas de la protéine F qui est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codante pour la protéine de capside.

5.2.- Réplication de l'ARN génomique :

La synthèse des ARN viraux génomiques est assurée par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (protéine NS₅B) qui s'assemble avec les autres protéines non structurales (NS₂, NS₃, NS₄A, NS₄B, NS₅A) et des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication.

Cette ARN polymérase synthétise un brin d'ARN de polarité négative à partir du génome viral, qui servira à son tour de matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN de polarité positive. Ces derniers seront encapsidés et serviront à la formation de nouveaux virions ou seront utilisés comme ARN m pour la synthèse de protéines virales.

5.3.- Assemblage et excrétion des virions :

Les connaissances des modalités de l'assemblage et l'excrétion des virions sont encore partielles. L'assemblage est déclenché par l'interaction de la protéine de capsid avec l'ARN génomique, aboutissant à la formation des particules virales. Cette étape semble se dérouler à l'intérieur du réticulum endoplasmique. Les mécanismes d'excrétion des virions ne sont pas connus et feraient appel à l'appareil sécrétoire cellulaire (GORDIEN, 2003 et PAWTOTSKY, 2004).

6.- Variabilité génétique, génotypes et quasi-espèce :

• Variabilité génétique :

Rapidement après l'identification du VHC, des variations de séquences nucléotidiques ont été observées, mettant en évidence l'hétérogénéité de ce virus et donc sa *variabilité génétique* [14, 15, 16, 17].

Des études ont montré, que cette variabilité génétique du VHC, influence l'histoire naturelle de la maladie et la réponse au traitement.

Cette hétérogénéité virale s'explique d'une part par l'abondance de la production virale, de l'ordre de 10¹² virions par jour en moyenne, au cours de l'infection humaine, et d'autre part par le manque de fidélité de l'ARN polymérase virale au cours de sa réplication.

L'ARN polymérase fait en moyenne 10⁻⁴ à 10⁻⁵ erreurs par nucléotide copié (soit environ une erreur par copie du génome) et qu'elle ne peut corriger, puisque dépourvue d'activité de relecture et de correction des erreurs (absence 3' – 5' exo nucléase).

Ainsi de nombreuses mutations peuvent apparaître dans une souche donnée au cours des cycles de réplication successifs (NEUMANN *et al.* 1998).

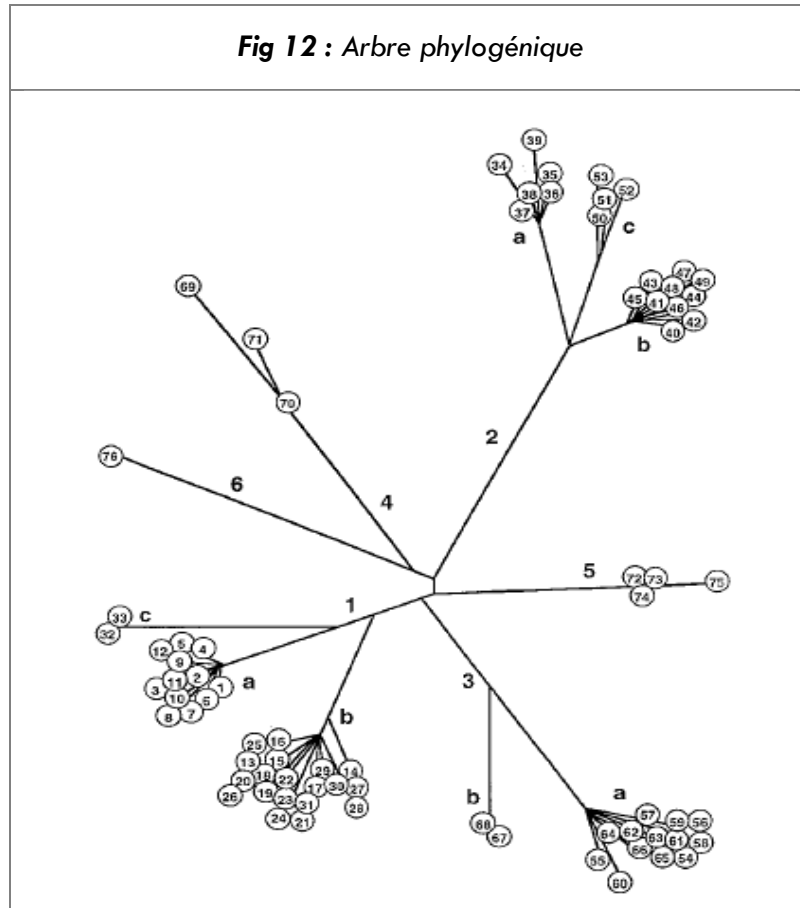
On a pu constater que la région 5' non codante et la région codant la nucléocapside sont relativement conservée (MORICE *et al.* 2003). Et que les erreurs portent le plus souvent sur les régions qui codent les glycoprotéines d'enveloppe.

Les domaines hypervariables appartiennent à la région N-terminale des régions E₁ et E₂ [18].

La fixation de la mutation dans le génome va dépendre de la valeur répllicative, pouvoir réplcatif ou fitness, du génome et des virus résultants qui les portent.

La variabilité de séquence du VHC n'est pas répartie de manière uniforme sur le génome, ce qui suggère des *pressions de sélection* différentes selon la fonction des régions du génome. La variabilité génétique s'exprime à 2 niveaux, le génotype et la quasi-espèce.

Fig 12 : Arbre phylogénique



Source : Simmonds 2005

• **Génotype :**

Une nomenclature standardisée et une classification en six principaux groupes de génotypes (numérotés de 1 à 6) et une centaine de sous-types a été établie.

L'homologie de séquence est d'au moins 90% entre les isolats d'un même sous-type, elle est de 80% entre différents sous type, et de 70% entre différents génotypes.

La nomenclature des types correspond aux six branches majoritaires de l'arbre phylogénique numéroté de 1 à 6. Les sous-types sont désignés par les lettres a, b, c et correspondant aux sous-embranchements, et ceci dans l'ordre chronologique de leur description.

Depuis la découverte du virus de l'hépatite C en 1989, de nombreux isolats ont été identifiés, témoignant de la variabilité génétique du virus et conduisant au concept de génotypes du virus de l'hépatite C.

L'étude génétique et phylogénique de ces génotypes permet de mieux comprendre les mécanismes ayant conduit à leur émergence et à leur diversification, ainsi que les voies empruntées par l'épidémie mondiale d'hépatite C [19]

Le VHC aurait ainsi, coévolué avec les populations humaines lors de leur migration hors d'Afrique.

Et les génotypes actuels seraient d'apparition beaucoup plus récente. Cette classification est basée sur le séquençage et la construction d'arbres phylogéniques à partir de séquences complètes ou partielles de la région de la capsidite et des régions E₁ et NS₅ du génome viral. Le séquençage des souches virales VHC, isolées dans les cinq continents, a permis d'identifier 6 groupes principaux appelés génotypes (numérotés de 1 à 6). Et une centaine de sous types identifiés au sein de chaque génotype, par une lettre minuscule (a, b, c...) et ceci selon l'ordre chronologique de leur découverte. Les génotypes différents les uns des autres par leur séquence nucléotidique et amino acidique.

Outre, les différences de séquences, il existe entre génotype, des différences de taille du génome. Au sein d'un même génotype, ces différences de taille proviendraient essentiellement de la région 3' non codante, qui peut varier beaucoup entre souche, à la fois en longueur et en séquence, alors que la taille de l'ORF est quasiment constante. En revanche, la taille de la polyprotéine varie fortement entre souches de types différents. Ces différences proviennent principalement d'insertions-délétions dans les régions E₂ et NS₅.

Il est admis que les virus appartiennent au même génotype et au même sous-type s'ils présentent une homologie de séquence d'au moins 90%. Par contre, des virus de même génotype seraient de sous-types différents, si la similarité de leur génome avoisine les 80%.

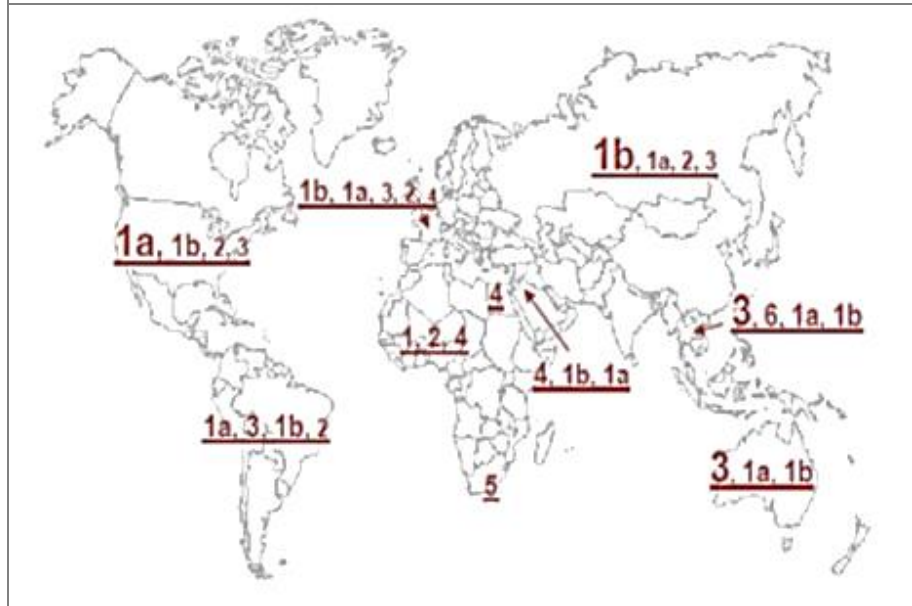
Enfin, si les virus présentent une homologie de séquence de moins de 70%, alors ils sont de deux génotypes différents (SIMMONDS *et al.*, 2005).

La répartition géographique des différents génotypes identifiés à leur actuelle, n'est pas uniforme.

Les génotypes 1,2 et 3 sont retrouvés sur tous les continents avec des prévalences différentes selon les régions. Alors que d'autres types sont spécifiques de certaines régions du globe, tel que le génotype 4, observé principalement au Moyen-Orient et en Afrique du Nord avec une fréquence particulièrement élevée en Egypte. Le génotype 6 est surtout retrouvé en Asie.

Cette distribution géographique inégale des génotypes est déterminée par l'ancienneté de l'apparition du chaque génotype, les mouvements des populations et les voies de transmission. Il apparait que le génotype est étroitement lié à la source de l'infection. C'est ainsi qu'il a été montré, notamment en France, que le génotype 1b était significativement associé à une transmission par transfusion sanguine alors que les génotypes 1a, et 3a étaient associées à une transmission par toxicomanie intra veineuse.

Fig 13 : Distribution géographique mondiale des sources de HCV



NB : La taille des génotypes est représentative de leur proportion respective
 Source : Zein 2000

Tableau XIV : Epidémiologie analytique et répartition génétique du VHC

<p>Virus de l'hépatite C Taxonomie et structure du virus de l'hépatite C Virus de l'hépatite C Famille : Flaviviridae Espèce : Virus de l'hépatite C 1.- Variabilité du VHC Variabilité génomique liée au taux d'erreur de l'ARN polymérase Notion de génotypes : homologie de 90% entre les séquences d'ARN des souches virales d'un même génotype. Infections par le VHC</p>	<p>2.- Génotypes du VHC Marqueurs épidémiologiques Les génotypes 1, 2 et 3 sont ubiquitaires Le génotype 4 est retrouvé exclusivement en Afrique Centrale et en Egypte Le génotype 5 en Afrique du Sud et le génotype 6 en Asie Marqueurs de sensibilité aux interférons : les génotypes 1 et 3 sont moins sensibles au traitement par l'interféron que les génotypes 2</p>

Source : Grob P. The hepatitis C virus. Viral Hepatitis Board 2002 ; 11 : 2-3

- **Quasi-espèce :**

Durant la réplication des virus à ARN, des erreurs se sont introduites de manière aléatoire dans leur génome par les ARN polymérases ARN dépendantes, et cela par absence de système performant de vérification de lecture [20].

Aussi des variants génomiques émergent, conduisant dans le cas du VHC à la coexistence de plusieurs molécules d'ARN distinctes mais très proches chez un même hôte.

Les mutations peuvent être des mutations ponctuelles de délétions, ou à l'inverse d'insertions. Les variations nucléotidiques ne sont pas forcément associées à des variations d'acides aminés.

En effet, il arrive que lors d'une mutation ponctuelle, c'est-à-dire lors de la substitution d'un nucléotide, un codon soit remplacé par un autre, codant le même acide aminé, on parle alors de mutation silencieuse.

La *quasi-espèce* est la population formée de l'ensemble des variants viraux, présents chez un même malade à un instant donné.

L'ensemble de ces variants appartient à un même génotype. L'ensemble des variants de la quasi espèce ne diffèrent entre eux que par quelques mutations (Plus de 90% d'homologie de séquence). Alors que les génotypes du VHC présentent entre eux, bien plus de différence de séquence avec 70% d'homologie.

La *quasi-espèce* est d'une part engendrée par la non fidélité de l'ARN polymérase ARN dépendante et d'autre part sélectionnée par le système immunitaire de l'hôte.

La sélection des différents variants, d'une *quasi-espèce* n'est pas uniquement le résultat de la pression exercée par le système immunitaire. Certains variants sont plus adaptés à un environnement cellulaire que d'autres (lymphotropisme de certaines souches virales). D'autres variants sont défectifs et sont donc sélectionnés négativement. Pour le VHC, ces quasi-espèces diffèrent le plus souvent par leur région hypervariable (HVR₁) [21].

Plusieurs études ont suggéré que la *quasi-espèce* pourrait participer à la persistance du VHC, à la sévérité de la maladie hépatique et à la résistance au traitement.

- **Compartmentalisation de la quasi-espèce**

La *quasi-espèce* circulant dans le sérum ne reflète pas nécessairement la quasi-espèce présente dans le foie, ou les lymphocytes [22].

La *quasi espèce* est de taille plus importante au niveau du foie que dans les autres compartiments (sérum, lymphocytes). Le foie étant le site majeur de la réplication virale, un plus grand nombre de variants y est trouvé.

- **Quasi-espèce et histoire naturelle de l'hépatite C**

La grande variabilité génétique du VHC, au niveau des protéines d'enveloppes, lui permet probablement d'échapper à la réponse immunitaire et aussi favoriser le passage à la chronicité de l'infection [23].

Il n'a pas été mis en évidence une corrélation nette entre charge virale et variabilité virale.

Certains variants viraux apparaissent alors que d'autres disparaissent au cours du temps, dans un processus dynamique perpétuel et donc il n'y a pas de corrélation claire, entre durée de l'infection et variabilité virale. Il est possible, que la probabilité élevée d'avoir une *quasi espèce* de grande taille, soit liée à l'importance du volume de l'inoculat contaminant (transfusion sanguine).

- **Quasi espèce et sévérité de l'hépatopathie :**

Un simple changement nucléotidique dans une région non codante, peut suffire pour augmenter la virulence d'un virus. Il existerait une relation entre variabilité génétique et la réponse immunitaire de l'hôte.

- **Quasi espèce et résistance au traitement antiviral**

Plusieurs études ont montré que la variabilité du VHC, est associée à la réponse au traitement par l'interféron [24].

Cette résistance au traitement, chez les patients avec population quasi espèce de taille importante, est la sélection de certains mutants variants due à la pression du système immunitaire, favorisée par le traitement interféron.

Cette sélection favoriserait l'émergence d'une population résistante après traitement. Une étude suggère que la *ribavirine* n'exercerait pas de pression de sélection sur les variants de la quasi espèce. L'analyse de la quasi espèce n'étant pas faisable, en pratique clinique, le génotype détermine la probabilité de réponse au traitement.

CHAPITRE IV
TRANSMISSION DU VIRUS DE L'HEPATITE C

1.- Modes de transmission :

Le VHC se transmet principalement par l'exposition à du sang contaminé, cependant le VHC peut être retrouvé en faible quantité dans d'autres liquides biologiques (*salive, liquide d'ascite, sperme, LCR*).

Son temps d'incubation est de 30 à 100 jours, le virus pourrait survivre plusieurs semaines à l'extérieur de l'hôte dans du sang séché. Ce virus possède une importante capacité à muter, expliquant la difficulté de mettre au point un vaccin efficace.

La toxicomanie par voie intra veineuse ou nasale constitue la principale source de contamination de l'hépatite C en Europe et en France.

La transmission sexuelle est considérée comme extrêmement faible chez les couples hétérosexuels stables, elle est augmentée en cas de multi partenariat sexuel, de coïnfection avec le VIH [25] et chez les homosexuels de sexe masculin [26].

La transmission de la mère à l'enfant est également rare (4 à 5%) et dépend du niveau de la charge virale de la mère, elle est majorée en cas de coïnfection par le VIH (30%).

Le risque résiduel post-transfusionnel est actuellement extrêmement faible [27]. Il existe d'autres facteurs de risque représentés par le tatouage et le piercing, mais certains facteurs de risque restent méconnus.

la place réelle occupée par la transmission nosocomiale est souvent méconnue, puisque l'imputabilité de l'hépatite C à un acte de soin donnée, reste difficile.

Cependant, elle occupe une place de plus en plus importante et devient une réalité dans de nombreux pays.

En France métropolitaine, l'incidence de l'hépatite C n'a pu être estimée qu'au sein de cohortes d'usagers de drogues, avec en 2007 entre 2700 et 4400 nouvelles infections par an [28].

Le nombre annuel de décès attribuables à l'infection par le VHC a été estimé à environ 2600 en 2001 soit 4,5 décès pour 100 000 habitants dont, 95% présentaient une cirrhose, 3,3% un CHC sur cirrhose et 10% étaient co-infectés par le VIH.

La consommation d'alcool, était associée à un âge de décès plus précoce. L'utilisation de la trithérapie chez les malades infectés par un génotype 1, permettait de réduire l'incidence de la cirrhose de 34% et de mortalité de près de 21% entre 2012 et 2021 en France [29]. Il a été montré que l'éducation thérapeutique du patient permet d'améliorer l'observance et le taux de guérison après traitement [30].

La cirrhose liée au VHC, est la première cause de transplantation en Europe et la 3^{ème} cause en France, en 2011.

Il n'y a pas de vaccin disponible pour prévenir l'hépatite C et donc la prévention repose principalement sur des stratégies de réduction de risque avec renforcement du dépistage chez les personnes les plus exposées.

2.- Transfusion de produits sanguins

La transfusion de sang et de ses dérivés (culots globulaires, facteurs de coagulation, immunoglobulines) a été la grande pourvoyeuse d'infections par le VHC jusqu'au 1990, avec un risque qui s'élevait de 6 à 8%.

Actuellement, ce risque a considérablement chuté et se situe aux alentours de 1 pour un million depuis l'installation de mesures rigoureuses de contrôle de dons de sang et de ses dérivés. Cependant, les tests de dépistage fiables du VHC, n'ayant été disponibles qu'après 1992, le risque d'exposition au VHC concerne donc les patients transfusés avant cette date.

Néanmoins, la transfusion représente encore une part plus au moins importante des nouveaux cas diagnostiqués, car il s'écoule en moyenne 15 ans entre la contamination et le dépistage (ROUDOT – THORAVAL, 2008), cependant, dans nombreux pays, le dépistage des infections transmissibles par les transfusions n'est pas systématique pour les dons de sang jusqu'à présent (OMS, 2011).

3.- Toxicomanie :

L'usage de drogues par voie veineuse constitue actuellement le principal mode de transmission du virus de l'hépatite C dans la plupart des pays. Il représente plus de 1/3 des nouvelles contaminations avec environ 3600 nouveaux cas par an en France.

La persistance de la contamination est due essentiellement aux comportements à risque comme le partage de la seringue (13% des cas), du petit matériel lié à l'injection (filtre, cuiller, eau, coton) (38% des cas) et de la paille (25%) et ce malgré la mise en place d'une politique de réduction des risques. De plus il a été mis en évidence que le VHC pouvait se transmettre par voie nasale, du fait du partage de la paille à sniffer, en cas d'existence de lésions muqueuses.

4.- Transmission nosocomiale ou iatrogène :

En dehors des transfusions, la transmission nosocomiale est très difficile à évaluer. Elle est d'autant plus importante lorsque le matériel à usage unique n'existe pas et que les mesures de désinfection pour éliminer le VHC sont inappropriées.

Aujourd'hui, la transmission nosocomiale, non transfusionnelle, relèverait principalement de l'utilisation de matériel mal désinfecté, et constitue un facteur de risque important notamment dans les unités de soins à risque (Hémodialysés – Hémophiles).

De nombreux cas de transmissions dues à des procédures médicales inadéquates ont été rapportés, au cours de procédures chirurgicales ou endoscopiques (endoscopie avec biopsie, cathétérisme, coloscopie), de procédures anesthésiques (IVG, Forceps) mais aussi de radiologie interventionnelle, au cours des soins dentaires, l'utilisation d'autopiqueurs pour le dosage de la glycémie et de l'acupuncture.

De rares cas de transmission de médecin à malade ont été signalés, de l'ordre de 4 pour 10 000, lors d'interventions chirurgicales sanglantes. La transmission iatrogène, liée à des pratiques invasives de modification corporelle comme le tatouage et le piercing, relèverait également de l'utilisation de matériel mal désinfecté, le VHC pouvant être véhiculé via l'encre, les colorants, ou les stylets.

L'amélioration des techniques de désinfection et le respect des règles d'hygiène et des procédures de décontamination permettra de réduire, voir d'éradiquer ce risque.

5.- Autres modes de transmission

5.1.- Exposition professionnelle

Après exposition professionnelle au VHC par blessure ou piqûre accidentelle, le taux de transmission est estimé à environ 3% et il est susceptible d'atteindre 10% lorsque la virémie du patient source est très élevée.

Le taux devient dix fois plus faible après exposition de muqueuse ou de peau lésée. Le risque concerne les professionnels de soins médicaux et dentaires, mais aussi les intervenants de premiers secours (ambulanciers, pompiers, police). Des mesures de protection universelles (port de gants, de lunettes, de masques) permettent de réduire très sensiblement ce risque.

Au cours d'un accident d'exposition au sang, il n'existe pas de traitement d'urgence, ni de prophylaxie par gammaglobulines. Néanmoins, le patient doit être suivi cliniquement et sérologiquement pendant 6 mois afin d'envisager un traitement antiviral en cas de primo-infection pour éviter le passage à la chronicité (ROBERT *et al.*, 2009).

5.2.- Transmission familiale

5.2.1- Transmission sexuelle

Elle est possible mais très faible de 0 à 5%, la séro prévalence anti VHC est de 3,9% chez les partenaires hétérosexuels des sujets infectés mais atteint jusqu'à 11,7% chez les homosexuels.

L'ARN du VHC est présent dans le sperme et les sécrétions vaginales à des concentrations très faibles.

Les facteurs favorisant la transmission sexuelle, sont essentiellement, l'existence de lésions génitales (traumatiques ou infections sexuellement transmissibles) et les rapports traumatiques. Des études montrent que le risque de transmission sexuelle dans les relations hétérosexuelles monogames est extrêmement faible, ou nul. De ce fait, le CDC ne recommande pas l'utilisation de préservatifs entre partenaire de couple monogame stable, lorsqu'un des partenaires est positif pour le VHC.

Toutefois ce risque faible est susceptible de se traduire par un nombre non négligeable de contaminations au cours de pratiques sexuelles avec risque de traumatisme de la muqueuse anogénitale ^[31].

5.2.2- Transmission mère – enfant

Le risque de transmission du VHC à l'enfant est estimé entre 3 à 5%, et il est beaucoup plus élevé en cas de coïnfection par le virus du SIDA (VIH) où il atteint 25%.

Ce risque est corrélé au niveau de la charge virale de la mère et au génotype, la transmission a lieu au moment de l'accouchement.

Aucune prophylaxie n'est disponible ; une césarienne programmée ne semble pas prévenir la transmission et curieusement, ce risque est nettement plus élevé si le nouveau né est un garçon, l'allaitement est déconseillé en présence de saignement ou gerçures au niveau des mamelons. Le suivi clinique et biologique de l'enfant par sérologie et surtout PCR est effectuée jusqu'à l'âge de 18 mois.

5.2.3- Transmission intra familiale :

La transmission intra familiale est très rare, et pourrait être favorisée par une forte promiscuité et des conditions d'hygiène déficientes.

Il est recommandé d'éviter le partage d'articles de soins personnels (brosse à dents, ciseaux à ongles, instruments de pédicure ou manucure) pouvant conduire potentiellement à une exposition au VHC. Le VHC n'est pas propagé par les simples contacts familiaux ou le partage de nourriture et d'ustensils de cuisine.

6.- Modes de transmission non identifiés :

La dissimulation d'un comportement à risque par le malade, ou un facteur de risque méconnu ou oublié (chirurgie dentaire), ou encore la méconnaissance d'une transmission lors de soins médicaux, de vaccination de masse, ou certaines pratiques traditionnelles liées à des origines raciales ou ethniques, font que dans environ 20% des cas, l'origine de l'infection virale n'est pas retrouvée (ROUDOT – THORAVAL, 2008). Il est même reconnu, que les sports et les activités de loisir peuvent engendrer une exposition par contact accidentel de sang, et deviennent source potentielle d'exposition au VHC [32].

Pour conclure, les trois principaux modes de contamination rencontrés au cours de l'histoire de l'infection par le VHC sont la transfusion de produits sanguins, la transmission nosocomiale, et l'usage de drogues intra veineuses. Ces différents modes de contamination ont évolué avec le temps, vu l'établissement des différentes mesures de prévention primaire.

Le risque d'hépatite post transfusionnel est devenu exceptionnel voir inexistant depuis la sécurisation des dons de sang sauf, dans les pays où le dépistage systématique des dons de sang n'est pas encore effectif [33].

La transmission nosocomiale, par du matériel mal stérilisé reste une réalité dans les pays en voie de développement. La contamination liée à l'usage de drogues en intraveineux reste le principal mode de contamination notamment en Europe et en France.

L'éventualité de la transmission sexuelle est rare, sauf en cas de maladie sexuellement transmissible associée. Toute fois, toute pratique ou activité qui implique un contact sanguin peut potentiellement être une source d'infection par le VHC.

CHAPITRE V
HISTOIRE NATURELLE ET FACTEURS DE CHRONICITE DE
L'HEPATITE C

L'histoire naturelle de l'hépatite chronique C est l'objet de controverses, et se trouve confrontée à de nombreux obstacles :

Le début de la maladie, souvent inconnu, car asymptomatique, est déterminé par la date du contage la plus probable.

L'absence de signes cliniques marquant le passage de l'hépatite aiguë à la chronicité. Une évolution chronique, silencieuse, responsable d'une prise en charge tardive, au stade de cirrhose et de ses complications, ne permettant d'appréhender l'évolution de la fibrose que de manière rétrospective.

L'existence de plusieurs cofacteurs qui modifient l'histoire naturelle de la fibrose, et il est toujours difficile, à l'heure actuelle, de prévoir précisément la progression de la maladie chez un patient donné.

1.- Facteurs de chronicité de l'hépatite C :

L'histoire naturelle de l'hépatite C est très controversée, même si les étapes successives de l'infection sont bien connues [34].

Pour certains experts, il s'agit d'une maladie évoluant inexorablement avec, à plus ou moins long terme, une forte probabilité de survenue d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire, avec forte mortalité.

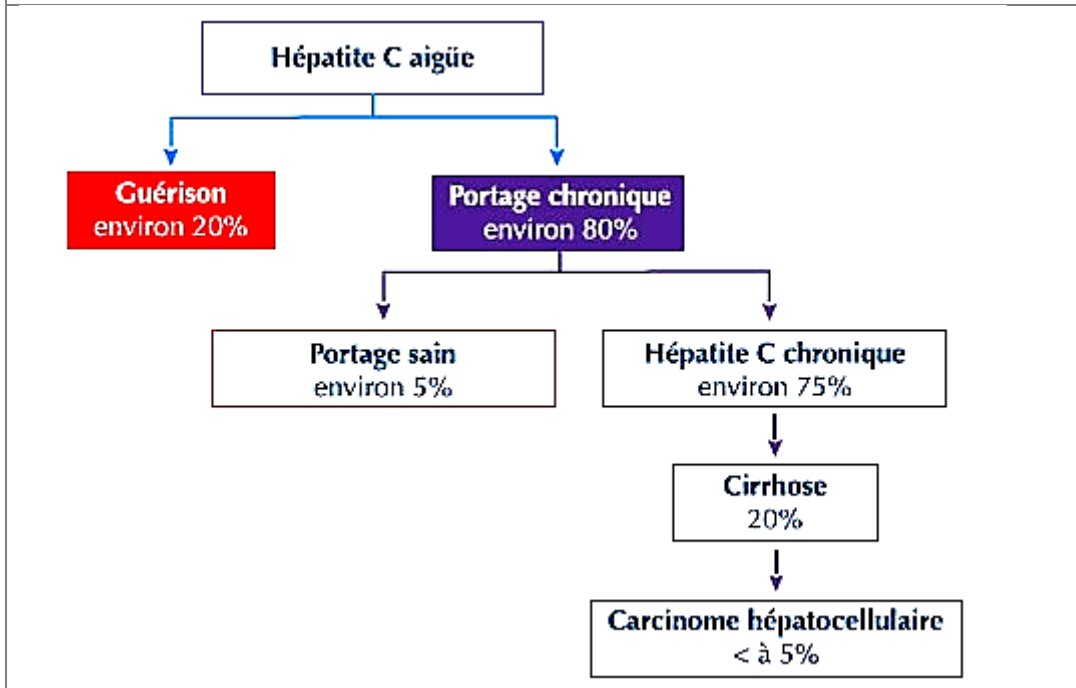
Pour d'autres experts, l'hépatite C évolue de manière très variable et pour la majorité des malades atteints, le risque de cirrhose et de ses complications, n'interviendrait qu'à très long terme. Influençant peu l'espérance de vie.

Ces différentes appréciations sont probablement essentiellement liées à des analyses différentes des études disponibles.

L'analyse de l'histoire naturelle de l'hépatite chronique C est compliquée par la difficulté de connaître avec certitude le début de l'infection dans la majorité des cas, et la progression très lente de la maladie.

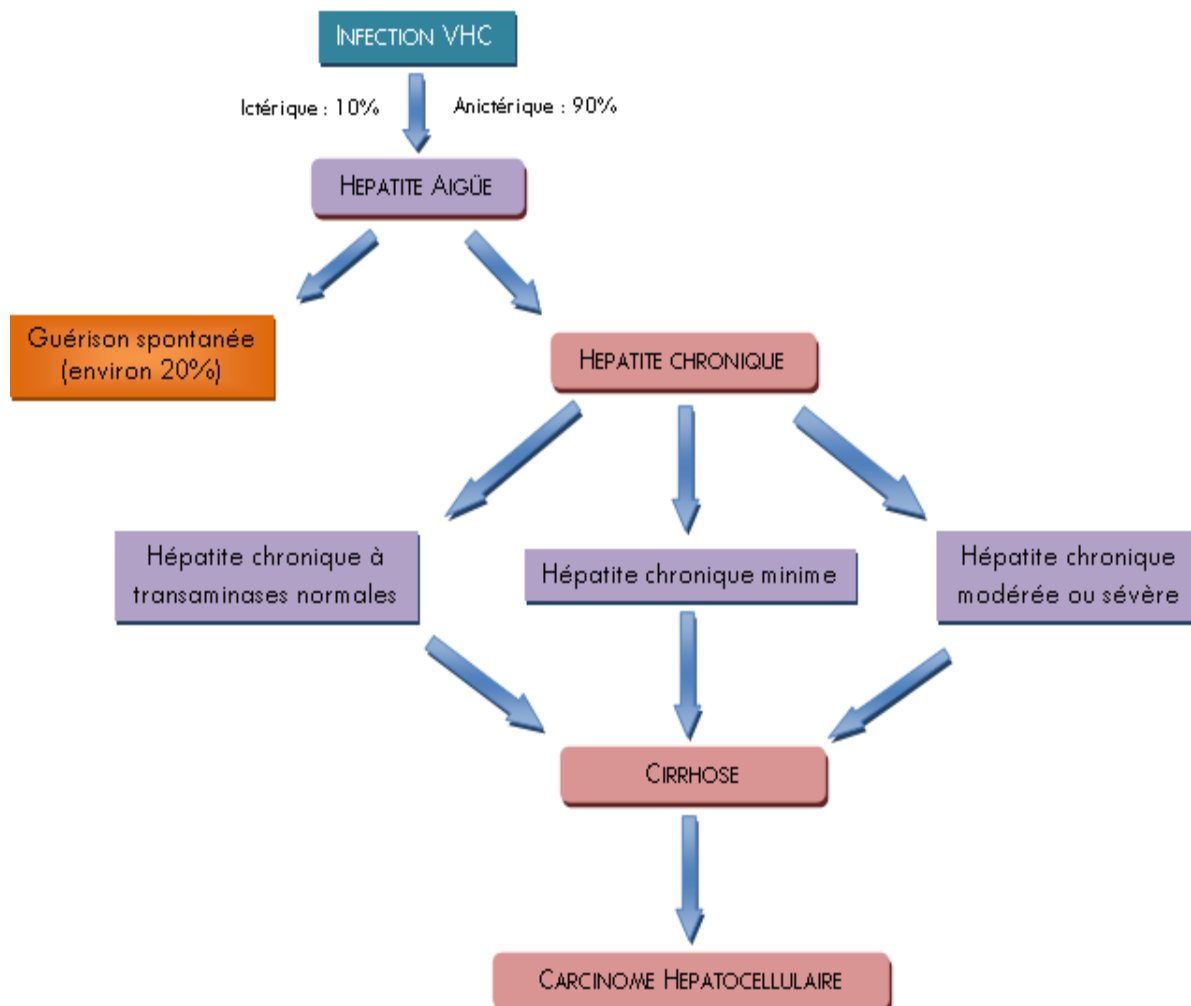
Depuis le début des années 1970, l'infection par le VHC représentait plus de 80% des hépatites post-transfusionnelles dites non A non B ; 50% d'entre elles, se traduisaient par la persistance d'une cytolysé hépatique au delà de 6 mois de la contamination, 75 à 85% présentaient la persistance d'une virémie VHC, définissant l'hépatite C chronique.

Fig 14 : Histoire naturelle - Evolution de l'hépatite virale aiguë C vers la chronicité



Source : Seef F L B, the history of the « natural history » of hépatitis C (1968 – 2009) ; 29 (supp/.1) : 89-99

Fig 15 : Histoire naturelle de l'hépatite virale C



Source : Seef F L B, the history of the « natural history » of hépatitis C (1968 – 2009) ; 29 (supp/.1) : 89-99

L'évolution d'une hépatite chronique vers la cirrhose à 20 ans d'évolution varie de 5 à 20% selon les études puis vers le CHC de 1 à 20%, avec un décès observé dans 1 à 15% des cas [35].

Ces chiffres varient en fonction du type de population étudiée, entre les études communautaires indiquant les valeurs les plus basses (population à priori asymptomatique) aux études cliniques montrant les valeurs les plus élevées (population symptomatique et donc plus à risque d'évolution).

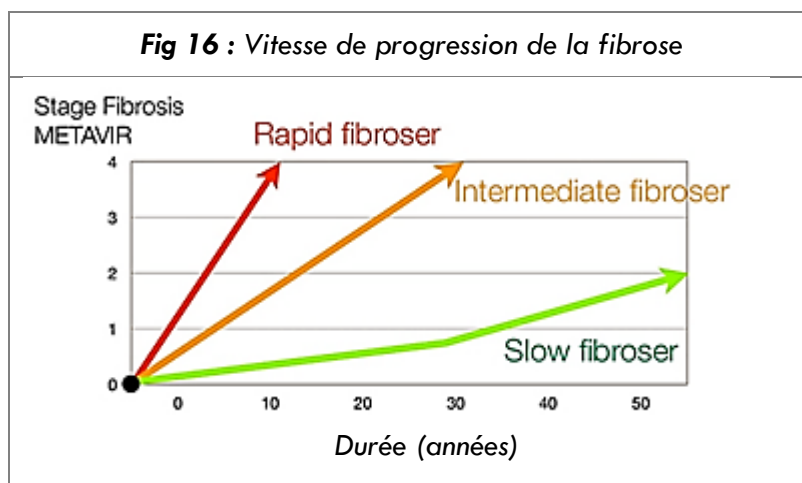
La difficulté à dépister l'infection aiguë C réside en l'absence de symptômes dans plus de 90% des cas à ce stade, et l'apparition tardive des anticorps, qui sert de base au dépistage [36].

L'infection chronique C reste très souvent asymptomatique, se révélant que très tardivement chez le sujet âgé, parfois jamais.

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC est donc de ce fait très imprécise, connue que par celle de la population symptomatique ou ayant un bilan hépatique perturbé.

Des études de cohorte, montrent des variations d'évolution de la fibrose selon les populations concernées, ainsi plusieurs niveaux d'évolution ont été rapportés :

De nombreux facteurs sont associés à ces différentes vitesses d'évolution de la fibrose vers la cirrhose.



Source : Poynard lancet 1997, actualisé Janvier 2015

L'étude chez les enfants montre une évolution très lente avec un passage à la cirrhose à 20 ans, autour de 1 à 2% et il en est de même chez les femmes jeunes [37]. En revanche, l'évolution vers la cirrhose est plus rapide surtout chez les hommes plus âgés, (contamination après 40 ans).

L'évolution est aussi plus rapide en cas d'obésité (stéatose), et de diabète (insulino-résistance) [38] ; elle serait deux fois plus rapide chez le sujet immunodéprimé, co-infection VIH, patient transplanté sous immunosuppresseur.

Elle est également favorisée par la consommation d'alcool, au-delà de 40 g par jour, et de tabac. Elle sera accélérée en cas de co-infection par d'autres virus hépatotropes, notamment le virus de l'hépatite B. Enfin, l'évolution est en général lente pour les sujets à transaminases normales.

La résolution spontanée est rarissime lors de l'infection chronique C, par contre elle survient dans 15 à 25% des cas lors de l'infection aiguë.

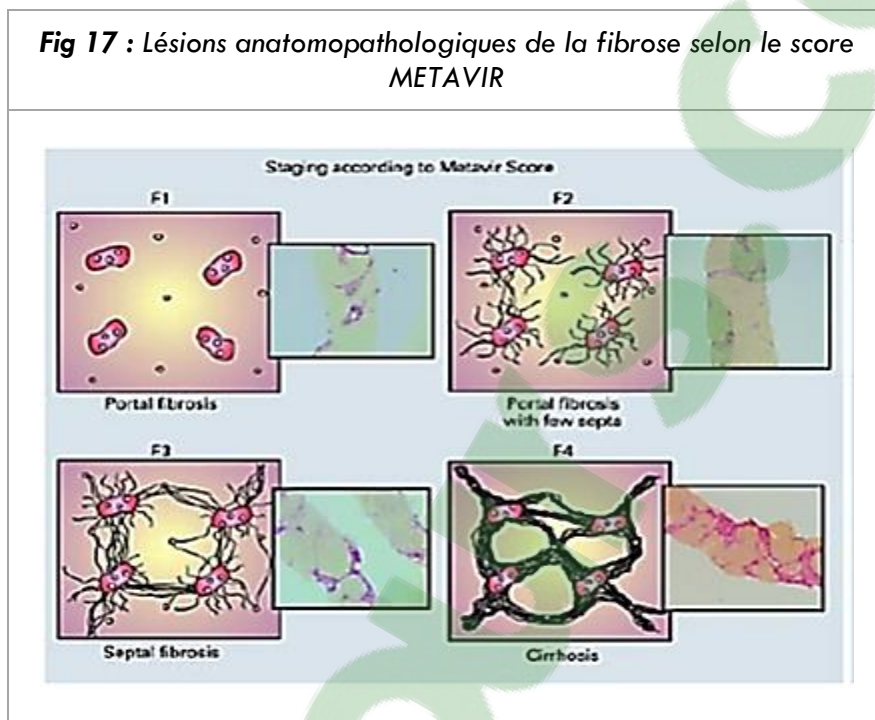
Cette résolution est essentiellement liée à la capacité de l'hôte à éviter une réponse immunitaire adaptée à l'infection, lymphocytaire type Th1 productrice d'interféron λ elle s'accompagne en général d'une forte cytolysé hépatique. Dans le cas contraire, le risque de passage à la chronicité devient important.

L'infection chronique par le VHC produit sur le long terme une cytolysé hépatique à bas bruit, une destruction progressive des hépatocytes avec inflammation du fait de la réponse immunitaire cellulaire et une régénération constante mais partielle des hépatocytes conduisant à la fibrose par infiltration du tissu fibreux environnant.

L'évolution de la fibrose, décrite en stade F₀ à F₄ (cirrhose) (selon la classification METAVIR) est plus ou moins rapide, en fonction des facteurs de comorbidité éventuellement associés, mais n'est pas linéaire dans le temps.

Effectivement, elle augmente de façon très progressive de F₀ à F₃ et plus rapidement entre F₃ et F₄.

Fig 17 : Lésions anatomopathologiques de la fibrose selon le score METAVIR



Source : Bedossa P gastro enterol Clin biol , 2002

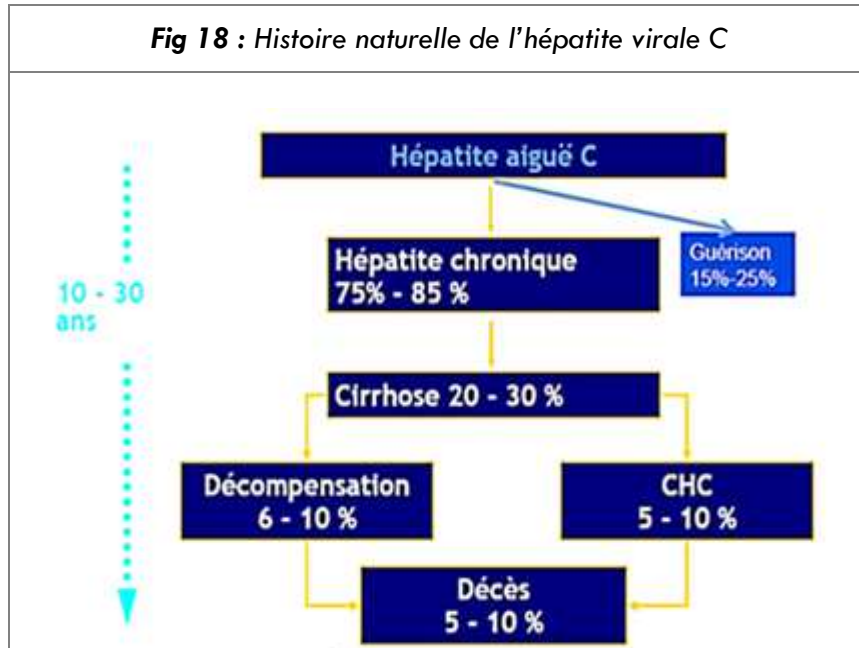
2.- Formes cliniques de l'infection :

Après la contamination par le virus de l'hépatite C , la phase d'incubation dure en moyenne 4 à 12 semaines puis survient la phase aiguë de l'infection – Au cours de cette phase le plus souvent asymptomatique, 15 à 20% des patients environ éliminent spontanément le virus, et dans 80 à 85% des cas, on observe un passage à la chronicité, l'hépatite chronique peut alors évoluer sous différentes formes :

- Une hépatite chronique à transaminases normales dans 10 à 50% des cas
- Une hépatite chronique minime dans 10 à 40% des cas
- Une hépatite chronique modérée ou sévère dans 50 à 80% des cas

Avec un risque élevé de développer une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. Alors que ce risque reste faible ou nul au cours des deux premières formes.

Fig 18 : Histoire naturelle de l'hépatite virale C



Source : Miaillhes P. Hépatites virales 2013

2.1.- Infection aiguë :

La période d'incubation et la sévérité de l'hépatite aiguë pourraient être liées à l'importance de l'inoculum.

Dans 80% des cas, l'hépatite aiguë C est asymptomatique et anictérique ; mais dans de rares cas chez 20% des patients environ, l'hépatite aiguë devient ictérique, et dure généralement 2 à 12 semaines, lors d'une étude prospective d'hépatite post-transfusionnelle [39].

Les symptômes existants sont à type de fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit. Du fait de l'absence, ou de la non spécificité des symptômes, le diagnostic de l'hépatite aiguë C est rarement possible à ce stade.

- Il sera essentiellement fondé sur les tests virologiques (MARCELLIN *et al*, 2004).
- La réalité de l'hépatite fulminante est discutée.
- Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition de l'ARN viral, détectable par PCR, dans le sérum 7 à 10 jours après la contamination.
- Une séroconversion, traduite par l'apparition des anticorps anti-VHC dans le sérum, 20 à 150 jours après la contamination, est l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë.

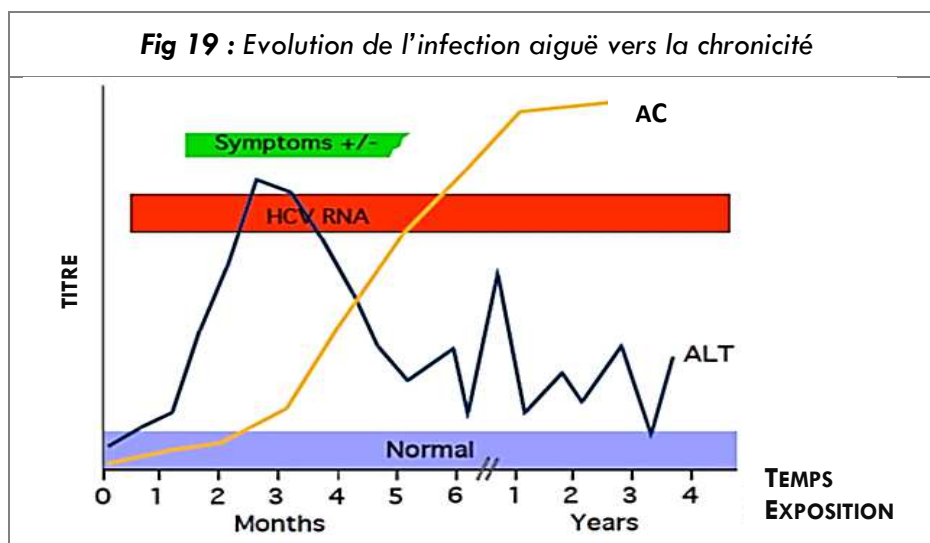
Les facteurs favorables à une élimination spontanée du virus, seraient le sexe féminin [40], sujet de race blanche [41], l'absence de co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [42], et la forme ictérique de l'hépatite aiguë [43].

On notera qu'en présence d'une PCR-VHC positive, c'est l'apparition des anticorps anti VHC, qui signent le caractère aiguë de l'infection.

L'incidence de l'éradication spontanée du VHC (disparition de l'ARN viral) après une hépatite aiguë varie de 11 à 46% [44, 45].

Cette guérison spontanée se définit par la disparition de l'ARN-VHC dans le sérum. Cette absence devra être contrôlée conventionnellement à 2 reprises à 6 mois d'intervalle.

Les transaminases se normalisent rapidement mais le titre des anticorps persiste plus de dix ans, après la disparition de l'ARN. Le caractère ictérique de l'hépatite, l'absence de coïnfection VIH, et le faible pic virémique, sont des facteurs prédictifs d'une élimination spontanée du virus.



Source : Villano SA et al.; persistence of viremia and the importance of long term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999 ; 29 :908-14

2.2.- Infection chronique :

La persistance de l'ARN viral dans le sérum pendant plus de 6 mois après le début de l'infection traduit le passage à la chronicité (infection chronique).

L'évolution de l'hépatite aiguë vers la chronicité dépend essentiellement de l'intensité et de la persistance de la réponse immune cellulaire médiée par les lymphocytes T. Les facteurs les plus souvent associés au passage à la chronicité sont l'âge au moment de l'infection, ainsi que le statut immunitaire. Le rôle du sexe reste controversé.

L'hépatite chronique C, reste généralement asymptomatique malgré l'activité de la maladie et la progression de la fibrose hépatique. On peut distinguer 3 formes d'hépatite chronique :

2.2.1.- Hépatite chronique à transaminases normales

Parmi les malades ayant des anticorps anti-VHC positifs, une certaine proportion, malgré la présence d'une multiplication virale, ARN viral détectable par PCR dans le sérum, garde une activité des aminotransférases normale, définie par une activité sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT) normale sur 3 prélèvements distincts effectués durant une période de 6 mois. La prévalence de ces malades varie de 7,5 à 53%.

Les mécanismes responsables de l'hépatite virale C chronique à activité des aminotransférases normales seraient essentiellement liés à une faible réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection virale. Les lésions histologiques sont le plus souvent modérées, significativement moins importantes que chez les malades avec activités des aminotransférases élevées [46, 47]. Ces patients n'ont habituellement aucun symptôme mais environ 90% d'entre eux ont des lésions d'hépatite chronique à la biopsie hépatique.

2.2.2.- Hépatite chronique minime

L'hépatite chronique minime est asymptomatique, au moins sur le plan hépatique. A une définition histologique caractérisée par un infiltrat inflammatoire exclusivement situé dans l'espace porte sans envahissement de la lame bordante et sans fibrose. Il est probable que la prévalence de l'hépatite chronique minime soit nettement plus élevée, vu le dépistage actuel de patients jeunes avec contamination récente.

2.2.3.- Hépatite chronique modérée ou sévère

L'hépatite chronique modérée ou sévère est la plupart du temps asymptomatique. Le bilan hépatique met en évidence une élévation de l'activité sérique de l'ALAT, à l'heure actuelle c'est la biopsie hépatique qui permet d'évaluer la gravité de la maladie. C'est une forme fréquente de progression rapide surtout chez les patients âgés présentant un déficit immunitaire.

2.3.- Cirrhose :

On estime qu'environ 20% des malades atteints d'hépatite chronique C modérée ou sévère développent une cirrhose en 20 ans. La cirrhose, définie par un score METAVIR de A₃F₄, est le stade ultime de développement de la fibrose hépatique. En effet, face à l'agression par le VHC, le foie met en place un processus de fibrogénèse qui a pour but de limiter l'extension de la réaction inflammatoire.

La fibrogénèse permet aussi la synthèse de molécules constitutives de la matrice extracellulaire (MEC) du foie à savoir les collagènes, les glycoprotéines, non collagéniques, les filières élastiques et les protéoglycanes permettant la cicatrisation de celui-ci. Elle s'accompagne du remodelage de la MEC existante, caractérisée par la distribution de la MEC normale avant son remplacement par une MEC pathologique.

Ce mécanisme est bénéfique dans un premier temps, mais tant que le virus reste présent dans le foie, la fibrogénèse se prolonge et devient pathologique, aboutissant à la production en excès de tissu fibreux et la destruction progressive du parenchyme hépatique provoquant une perturbation des échanges métaboliques entre le secteur vasculaire et les hépatocytes générant une insuffisance hépatocellulaire et de l'hypertension portale (BEDOSSA, 2004).

La cirrhose compensée peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. Son diagnostic peut être alors fait lors de la réalisation de l'échographie ou des tests hépatiques, mais le plus souvent de découverte à la biopsie hépatique. Parfois le diagnostic de cirrhose se fait au stade de complication à type d'hémorragies par rupture de varices œsophagiennes, ascite, ictère, ou encéphalopathie hépatique.

L'incidence annuelle du CHC chez un patient cirrhotique est de 1 à 4% par an. Le CHC peut survenir sur une cirrhose compensée, et rester longtemps asymptomatique d'où l'intérêt d'un

dépistage systématique comportant une échographie et un dosage de l'alpha-foetoprotéine tous les 6 mois chez le patient cirrhotique.

La cirrhose décompensée est la 1^{ère} cause de transplantation hépatique en Europe. Au stade de cirrhose et de ses complications le taux de mortalité est de l'ordre de 2 à 5% par an.

2.4.- Carcinome hépatocellulaire (CHC) :

A l'heure actuelle, l'infection chronique virale C est une des principales causes de CHC, avec une prévalence d'anticorps anti VHC comprise entre 34 et 72%. Dans la plus part des cas, le CHC survient sur foie cirrhotique, mais dans 7 à 20% des cas, il survient sur foie non cirrhotique [48, 49].

La pathogénie du CHC compliquant une cirrhose virale C est encore mal connue. Il ne semble pas s'agir d'un effet direct du VHC puisque le génome du VHC (ARN) n'est pas intégré au génome de l'hôte, mais plutôt d'effets indirects résultant de l'inflammation chronique, de l'augmentation du renouvellement des hépatocytes, et de la stimulation continue de la prolifération cellulaire par des facteurs de croissance.

Les facteurs de risque associés à la survenue du CHC, sont le sexe masculin, l'âge élevé du patient (supérieur à 40 ans) et la co-infection virale B. Le VHC à l'encontre du VHB ne peut pas s'intégrer dans la cellule hôte, par contre certaines protéines du VHC (Protéine C, NS₃ et NS_{5A}), sont capables d'interagir avec les protéines de contrôle cellulaire et donc pourraient modifier le devenir de ces cellules.

CHAPITRE VI
ANATOMOPATHOLOGIE DES LESIONS HEPATIQUES AU COURS DE
L'HEPATITE C

1.- Mécanisme et cofacteurs de la fibrose au cours de l'infection virale C : la fibrogénèse

La fibrose Hépatique est la principale complication de l'hépatite chronique C. Son terme évolutif la cirrhose, est responsable de la morbidité et de la mortalité de l'hépatite C [50].

Des progrès importants ont été accomplis dans la compréhension des mécanismes responsables de la fibrose hépatique. Grâce aux modèles animaux et de culture de cellules étoilées du foie (CEF) [51].

Le foie réagit à l'agression par le virus de l'hépatite C (VHC) par une réaction inflammatoire dont l'un des composants est la fibrogénèse. C'est un processus dynamique caractérisé par la synthèse de molécules constitutives de la matrice extra cellulaire (MEC), ensemble complexe de molécules protéiques (collagène, élastine), glycoprotéines (fibronectine, laminine) et protéoglycanes.

La fibrogénèse est donc un mécanisme non spécifique d'organe, qui se pérennise tant que l'agent agresseur reste présent dans le foie, et vise à limiter l'extension de la réaction inflammatoire. Il s'agit donc, au début d'un mécanisme physiologique bénéfique, faisant partie intégrante du mécanisme de cicatrisation.

La fibrose est un mécanisme pathologique consécutif à une fibrogénèse prolongée liée à la persistance du VHC dans le foie, caractérisée par le dépôt anarchique, des molécules de MEC et leur organisation en polymères complexes et peu solubles, aboutissant à la perturbation de l'architecture hépatique.

Dans l'hépatite C, la fibrose débute autour de l'espace porte (fibrose périportale) pour s'étendre vers les espaces voisins et les veines centro-lobulaire (VCL) réalisant des septa ou pont fibreux. Le stade ultime du développement de la fibrose hépatique est la cirrhose.

• Cellules étoilées du foie et leur activation :

La fibrogénèse est étroitement liée à l'activation des cellules fibrocompétentes hépatiques dont les principales sont les CEF [51].

Les CEF sont localisées dans l'espace de disse entre les hépatocytes et la paroi sinusoidale.

Dans un foie normal, elle représente 5 à 8% de l'ensemble des cellules. Au cours de la fibrogénèse, les CEF subissant un processus d'activation, leur phénotype quiescent lipocytaire évolue vers un phénotype de type myofibroblastique. Les CEF perdent leurs vésicules de graisse, acquièrent un cytosquelette contractile produisant la majorité des constituants de la MEC.

Parallèlement à leur transformation phénotypique, les CEF acquièrent de nouvelles propriétés sous l'influence de facteurs de croissance. Ces principales propriétés sont la fibrogénèse, la prolifération, la contractilité, le chimiotactisme des leucocytes et la dégradation du microenvironnement naturel.

2.- Mécanisme et conséquences de la fibrose :

Le développement d'une fibrose conséquence de la fibrogénèse, est un tournant, dans l'évolution de l'hépatite chronique.

L'une des modifications architecturales notables observée au cours du processus de fibrose hépatique dans l'hépatite C, est le développement d'une membrane basale, perturbant les échanges entre le flux sanguin et l'hépatocyte (dans toutes les hépatopathies).

Lors du développement de la fibrose, il existe d'une part, une augmentation quantitative de MEC, mais également des modifications qualitatives dans la répartition de ses différents composants ; avec la transformation de la MEC de type membrane basale en MEC réticulée de type fibrillaire, beaucoup plus résistante à la dégradation enzymatique.

3.- Cofacteurs associés au développement de la fibrose dans l'hépatite C

Dans l'hépatite chronique C, l'évolution de la fibrose et sa vitesse de progression sont très variables selon les individus.

Des études épidémiologiques, ont permis d'isoler un certain nombre de cofacteurs associées à la vitesse de développement de la fibrose dans l'hépatite chronique C, confirmé par plusieurs études.

Ces cofacteurs sont liés au virus, à l'environnement et à l'hôte :

- Rôle délétère du sexe masculin
- Age élevé au moment de l'infection
- Intoxication alcoolique
- Co-infection VIH [52]
- Facteurs viraux : charge virale et génotype
- Hétérogénéité des quasi espèces et l'importance de la fibrose

• Lésions nécrotico inflammatoires :

L'ensemble des lésions nécrotico inflammatoires développées au cours de l'hépatite chronique C sont regroupées sous le terme d'activité ou grade de la maladie. Une hépatite chronique associées à des degrés divers, un infiltrat inflammatoire constitué de cellules mononuclées, principalement lymphocytaires, en agrégat dans l'espace porte et des lésions périportales à type de lymphocytes débordant l'espace porte et lésions de nécrose hépatocytaire (Hépatite d'interface, nécrose parcellaire, *piecemeal necrosis*).

L'infiltrat lymphocytaire est représenté par les lymphocytes T cytotoxiques qui se comportent comme des effecteurs des mécanismes de nécrose hépatique probablement inefficaces dans la clairance virale.

Ils pourraient interagir comme stimulant de la fibrogénèse par IL₆-IL₈ ou comme modulateurs par IL₁₀-INF gamma.

De nombreux travaux mettent en évidence l'association des deux lésions (fibrose et activité) ou le caractère prédictif des lésions histologiques d'activité sur le développement ultérieur de la fibrose.

Il existe globalement dans l'hépatite C chronique, une discordance entre l'activité et la fibrose. La maladie est généralement histologiquement peu active alors que la fibrose est constante.

- **Fibrose :**

Des études ont montré l'un des facteurs prédictifs de développement d'une fibrose ou d'une cirrhose est l'existence d'une fibrose déjà installée.

Il faut donc considérer la possibilité d'une stimulation des mécanismes de fibrogénèse par MEC fraîchement déposée.

- **Stéatose :**

Elle est fréquente dans les biopsies d'hépatite C et serait liée à un effet cytopathologie d'un virus qui pourrait interagir avec le métabolisme des lipides.

Elle est plus fréquente en cas de G₃. Il existe une relation significative entre l'index de masse corporelle et l'abondance de la stéatose en cas d'hépatite chronique C.

Plusieurs études ont montré une association significative entre stéatose et fibrose hépatique ou stéatose et progression accélérée de la fibrose.

- **Fer :**

La surcharge en fer est fréquente mais modérée en cas d'hépatite C chronique. Plusieurs travaux ont montré que la surcharge intra hépatique en fer est associée à une évolution plus rapide vers la fibrose ou à des lésions histologiques plus sévères. Indépendamment du gène de l'hémochromatose. Le rôle causal de cette surcharge est discuté.

- **Autres facteurs :**

- Rôle du polymorphisme génétique dans la vitesse de progression de la fibrose
- Production élevée du transforming growth factor b (TGF-b) et angiotensinogène

4.- Régression de la fibrose et de la cirrhose virale C :

Les modèles expérimentaux démontrent que la régression d'une fibrose, voir d'une cirrhose est possible, si élimination de l'agent agresseur par les traitements antiviraux. Ainsi le traitement par interféron ralentit la vitesse de progression de la fibrose et ce en présence ou non d'un effet virologique complet.

En tenant compte des limites de la biopsie pour le diagnostic de cirrhose et sa progression, on pourrait émettre l'hypothèse que la régression soit possible en cas de cirrhose jeune en revanche la régression d'une cirrhose ancienne et constituée est plus hypothétique.

Au total, les mécanismes impliqués dans la fibrose sont ceux associés à une réaction inflammatoire prolongée, liée à la persistance du VHC dans le foie. Des cofacteurs surajoutés rendent compte de la variabilité interindividuelle dans la vitesse de progression de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C

CHAPITRE VII

MANIFESTATIONS EXTRA HEPATIQUES DE L'HEPATITE VIRALE C

Le virus de l'hépatite C est un virus hépatotrope, mais son tropisme ne se limite pas seulement au tissu hépatique, ainsi il serait capable d'infecter les lymphocytes B et T et les cellules de la lignée monocyttaire – ceci pourrait expliquer les nombreuses manifestations extra-hépatiques associées à l'infection chronique par le VHC au mécanisme essentiellement immunologique. D'autres manifestations extra-hépatiques ont été décrites avec un lien de causalité plus au moins fort.

1.- Manifestations extra Hépatiques liées au VHC :

• Cryoglobulinémie mixte : [53, 54]

La production d'une cryoglobulinémie mixte (CM) est la manifestation extra-hépatique la plus clairement liée au VHC [55].

Les complexes cryoglobulinémiques sont des complexes immuns composés de protéines virales, d'immunoglobulines et de lipoprotéines. Ils sont présents dans le sérum des malades, ils précipitent au froid et se resolubilisent lors du réchauffement.

Elles sont définies par leur typage immunochimique selon la classification de BROUET : type I (immunoglobulines (Ig) monoclonales), type II (association d'Ig monoclonales et polyclonales), type III (Ig polyclonales). Seules les CM de type II (20 à 65%) et type III (35 – 80%) sont associées à l'infection par le VHC [56].

La cryoglobulinémie mixte est détectée chez 40 à 80% des patients, mais est en général asymptomatique. Seulement 1 à 5% des patients pourraient présenter une symptomatologie clinique avec arthralgies, syndrome de Raynaud et purpura des membres inférieurs.

Le dépôt des complexes immuns au niveau des petits vaisseaux est à l'origine de vascularites systémiques et glomérulonéphrites membrano-prolifératives et de manifestations neurologiques à type de polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice distale des membres inférieurs [57]. Ces symptômes disparaissent après éradication du VHC.

• Glomérulonéphrites membrano-prolifératives :

Elles sont présentes chez 4 à 6% des patients et sont d'origine cryoglobulinémiques dans plus de 90% des cas. Elles se manifestent par une néphropathie chronique gréffée d'épisodes aigus en général bien contrôlée par le traitement antiviral et l'adjonction de corticoïdes.

• Porphyries cutanées tardives :

C'est une anomalie rare du métabolisme liée à une réduction de l'activité de l'enzyme uroporphyrinogène décarboxylase d'où l'augmentation des porphyrines sanguines et cutanées et qui se traduit sur le plan clinique par une hyperfragilité cutanée et une photosensibilité. On la retrouve chez 3 à 5% des patients atteints d'hépatite chronique C [58].

• Syndrome de fatigue chronique :

La prévalence de la fatigue varie entre 35 et 67% des patients infectés par le VHC, dont 17 à 20% de fatigue sévère retentissant sérieusement sur les activités sociales et professionnelles. Elle constitue le principal facteur d'altération de la qualité de vie des patients [59].

La fatigue peut être engendrée par le traitement antiviral, secondaire à l'injection d'interféron alpha ou à l'anémie induite par la ribavirine, et pourrait donc être un facteur limitant au traitement antiviral [60].

L'asthénie pourrait révéler une dépression sous-jacente, et un recours aux antidépresseurs pourrait améliorer la symptomatologie et la tolérance au traitement anti viral.

- **Syndrome sec :**

Il s'agit d'un syndrome sec buccal ou oculaire. Le syndrome sec salivaire est retrouvé avec une fréquence de 0 à 19%.

2.- Manifestations extra-hépatiques probablement liées au VHC :

- **Lympho proliférations B malignes :**

De nombreuses études ont analysé la prévalence de l'infection par le VHC au cours des lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) de type B, avec une grande disparité des prévalences rapportées des marqueurs sériques du VHC, 9 à 50% en Europe, 0% aux pays bas, et 2 à 4% en France [61].

Cette méta-analyse montre la présence d'anticorps anti VHC chez 15% des patients ayant un LMNH de type B, dans la majorité des cas, c'est un lymphome de bas grade ou de grade intermédiaire. Inversement, l'apparition d'un LNH chez les patients infectés par le VHC varie de 0 à 39%.

Une méta-analyse, récente, a conclu à un risque de LNH augmenté chez les patients infectés par le VHC.

Récemment une étude française [62], a établi que le lymphome splénique à petits lymphocytes villeux, apparaît comme un rare cas de lymphome viro-induit, dont la rémission hématologique complète a été obtenue par un traitement d'éradication du VHC.

- **Diabète de type 2 :**

Des études prospectives ont montré une prévalence plus importante de diabète de type II chez les patients infectés par le VHC (14-33%).

Il conviendrait sans doute de réévaluer ces données dans le cadre de syndromes métaboliques, d'autant que des interférences avec la fibrogénèse hépatique sont possibles [63].

La protéine core du VHC jouerait un rôle important dans la survenue de l'insulino résistance et du diabète chez les patients infectés par le VHC.

- **Production d'auto-anticorps :**

De nombreux autoanticorps sont retrouvés chez les patients infectés par le VHC. Le facteur rhumatoïde est le plus fréquent, fortement associé à une cryoglobulinémie mixte ou des manifestations articulaires. Les autres anticorps fréquemment retrouvés sont, les anticorps antinucléaires (17-41%), anticorps anti muscle lisses (9-40%) anticorps antithyroglobuline (8-13%), anticorps anticardioline (3-44%), et AC anticellule endothéliale (41%).

Les anticorps anti-LKM1 sont plus rares, retrouvés à une fréquence de 3 à 6%. Aucun des autoanticorps associés au VHC, n'est associé à un tableau clinique spécifique. Leur devenir sous traitement antiviral reste à déterminer. La présence de ces autoanticorps peut rendre délicate la distinction entre les manifestations autoimmunes liées au VHC et authentique connectivité ou maladie autoimmune débutante – la recherche de d'autres auto anticorps

spécifiques de connectivites s'avère nécessaire tels que (anticorps anti DNA natif, anti-antigènes solubles).

- **Arthralgies – myalgies :**

Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les grosses articulations, mains et genoux plus rarement chevilles et coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes. Ce tableau de polyarthrites peut engendrer des difficultés diagnostiques avec la polyarthrite rhumatoïde. Des myalgies sont rapportées chez 15% des patients.

- **Thrombopénie :**

Une thrombopénie fréquente chez les patients infectés chroniquement par le VHC peut relever de plusieurs mécanismes ; soit une atteinte périphérique tels que hypersplénisme, thrombopénie autoimmune par anticorps antiplaquette, ou ARN du VHC dans les plaquettes, ou atteinte centrale par présence ARN du VHC dans les mégacaryocytes, lymphoprolifération maligne, diminution de la production hépatique de thrombopoïétine.

- **Prurit :**

Le prurit est le principal signe cutané (10-15%), associé à des lésions non spécifiques telles que xérose, prurigo ou excoriations.

Ce prurit ne semble pas être corrélé à la présence d'une cholestase biologique, ni induit par le traitement antiviral.

Plus récemment, il a été suggéré que d'autres manifestations extra-hépatiques comme le diabète, l'insulinorésistance, certaines pathologies cardio-vasculaires et des troubles cognitifs étaient plus fréquemment observées chez les patients ayant une hépatite chronique C, que chez la population générale. Les mécanismes impliqués sont encore mal documentés.

3.- Manifestations extra-hépatiques fortuites :

- Leucoencéphalite multifocale progressive
- Ulcère cornéen de Mooren
- Polyradiculonévrite chronique
- Erythème noueux
- Fibrose pulmonaire

Tableau XV : Manifestations extra-hépatiques

1.- Atteintes extra-hépatiques liées au VHC

- Cryoglobulinémies mixtes [36-55 %]
- Neuropathie périphériques [9-45 %]
- Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives [4-6 %]
- Fatigue [35-67 %]
- Arthralgies-myalgies [23-35 %]
- Syndromes secs [9-67 %]
- Production d'auto-anticorps : antinucléaires [17-41 %], anti-cardiolipine [3-44 %] antimuscle lisse [9-40 %], anti-thyroglobuline [8-13 %], anti-LKM1 [3-6 %]
- Vascularites systémiques de type périartérite noueuse [1-2 %]
- Lymphoproliférations malignes [0-39 %]
- Prurit [15-20 %]
- Thrombopénies auto-immunes [10 %]
- Porphyries cutanées tardives [1-5 %]
- Diabète sucré [14-33 %]

2.-Atteintes extra-hépatiques dont l'association au VHC parait fortuite

- Leucoencéphalite multifocale progressive
- Ulcère cornéen de Mooren
- Polyradiculonévrite chronique
- Erythème noueux
- Fibrose pulmonaire

3.- Atteintes extra-hépatiques induites par l'Interféron

- Sarcoïdose
- Lichen
- Psoriasis
- Vascularite cutanée
- Dysthyroïdie
- Thrombopénie auto-immune

CHAPITRE VIII

MECANISMES IMMUNITAIRES DES LESIONS HEPATIQUES VIRALES C :

1.- Effecteurs immunitaires au cours de l'hépatite virale C

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) déclenche chez l'hôte une réponse immunitaire antivirale qui se décompose en une réponse innée et une réponse adaptative cellulaire et humorale.

A la phase aiguë de l'infection, une réponse cellulaire CD_4^+ et CD_8^+ précoce, forte, multispécifique et prolongée a été clairement associée à la clairance spontanée du virus.

Cependant le VHC persiste chez la majorité des malades pour des raisons multifactorielles liées d'une part à ses caractéristiques virologiques à savoir la cinétique de réplication rapide et la variabilité génétique et d'autre part à ses interactions avec le système immunitaire de l'hôte.

A la phase chronique de l'infection, les cinétiques de réplication virale sont en équilibre avec la réponse immunitaire de l'hôte.

Des cellules CD_4^+ et CD_8^+ spécifiques d'épitopes viraux sont habituellement détectées dans le foie et le sang périphérique des malades ; mais leur fréquence est très faible et leurs fonctions altérées.

Les lymphocytes CD_8^+ cytotoxiques sont probablement les principaux effecteurs de l'inhibition de la multiplication virale mais sont également à l'origine d'une amplification de la réponse immunitaire responsable de la constitution de lésions hépatiques.

L'infection par le VHC déclenche une réponse immunitaire antivirale chez l'hôte, mise en évidence par la présence d'anticorps anti- VHC totaux dans le sérum.

A la phase chronique de l'infection certains effecteurs immunitaires contrôlent au moins en partie l'expression virale, c'est pourtant la réponse immunitaire cellulaire intra hépatique qui est responsable des lésions nécrotico-inflammatoires et fibrosantes du foie.

2.- Défense immunitaire anti virale C innée :

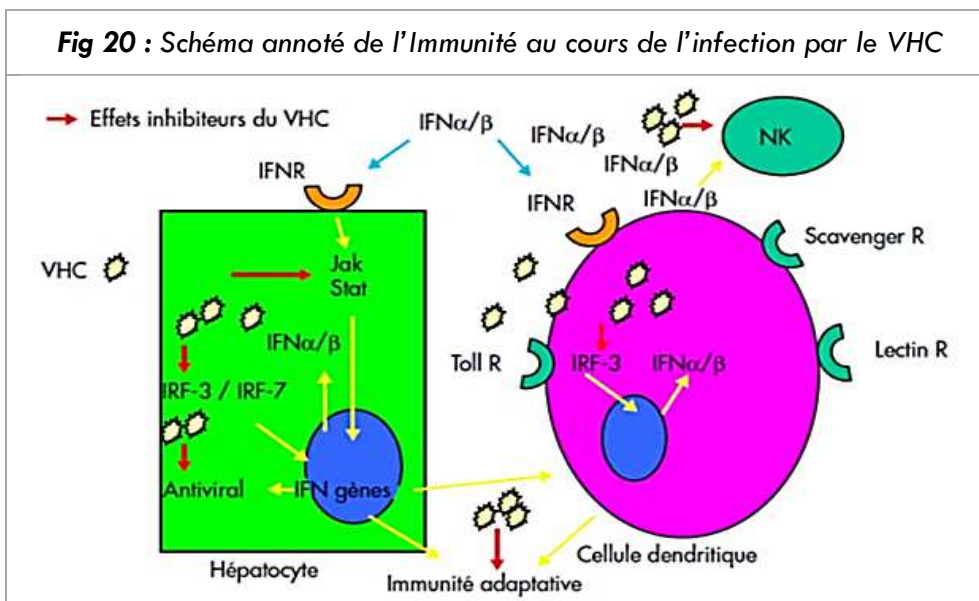
• Système interféron de type I :

En cas d'infection par le VHC, la première ligne de défense innée après l'étape d'entrée virale dans la cellule hôte principale, l'hépatocyte, est la mise en jeu du système interféron de type I ($INF\alpha$ et $INF\beta$).

Cette réponse intra hépatique a pu être mise en évidence de manière très précoce après inoculation expérimentale du chimpanzé par le VHC.

Dans la cellule hépatique infectée, l'élément déclencheur de cette réponse est la présence d'ARN double brin présent de manière temporaire au cours du cycle de réplication virale, qui conduit à activer le facteur IRF-3, dont la translocation nucléaire conduit à l'activation du promoteur de l'interféron β et sa production par l'hépatocyte.

Fig 20 : Schéma annoté de l'Immunité au cours de l'infection par le VHC



Source : Hépatogastro Vol 15 N°2 2008

Les cellules dendritiques de voisinage sont également une source importante de production locale d'INF α/β par le biais d'une activation par le Toll-Like récepteur TLR₃ qui reconnaît l'ARN double brin et les débris cellulaires. L'activation TLR₃ conduit au recrutement du facteur de transcription TRIF, à l'origine d'une cascade de signalisation intra cellulaire, aboutissant à la production par la cellule dendritique, d'INF (α , β).

L'interféron (α , β) produit se fixe sur le récepteur cellulaire à l'INF (α , β) qui est exprimé par l'hépatocyte. L'engagement de ce récepteur, conduit à l'activation de la voie de signalisation Jak-stat qui aboutit à la transcription de centaines de gènes inducibles par l'IFN, codant pour des protéines ayant des propriétés antivirales directes [65].

• Cellules NK

Les cellules de l'immunité innée TNK et NK jouent un rôle majeur à la phase aiguë de l'infection virale. La présence de ces cellules est importante de façon constitutionnelle dans le foie [66].

Les cellules NK possèdent de nombreux récepteurs essentiellement inhibiteurs (KIR, CD94/NKG2A) qui reconnaissent les molécules HLA de classe I conventionnelles (A, B, C) et non conventionnelles E [67].

L'infection virale s'accompagne habituellement d'une diminution de l'expression membranaire de ces molécules HLA, ce qui conduit à lever l'inhibition des cellules NK. Les cellules NK possèdent également des récepteurs activateurs, qui sont activés par les IFN de type I et L'IL₁₂ produit par les cellules dendritiques. Leur activation conduit à la lyse des cellules cibles.

Elles secrètent, également, des cytokines telles que les TNF α et INF γ , qui régulent l'activation des cellules dendritiques qui sont à la base de la réponse immunitaire adaptative, les cellules NK jouent donc probablement un rôle majeur dans l'infection par le VHC et la guérison spontanée de l'hépatite C.

- **Cellules dendritiques :**

Jouent un rôle dans la mise en jeu de la réponse adaptative. Des études ont suggéré que les fonctions des cellules dendritiques étaient altérées au cours de l'hépatite C [68] ce qui pourrait s'expliquer par une infection directe de ces cellules par le VHC, ou par l'existence éventuelle de liaisons entre récepteurs de cellules dendritiques et la protéine d'enveloppe E₂ [69].

3.- Défense immunitaire antivirale C adaptative :

Lors de la phase initiale de dissémination virale, la réponse non spécifique de l'hôte favorise la phagocytose des virions par les cellules présentatrices d'antigène, en particulier les cellules dendritiques.

Les antigènes viraux apprêtés en petits peptides d'environ 13 acides aminés, sont présentés à la surface des cellules dendritiques, en association avec une molécule de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Le complexe peptide molécule de classe II est reconnu spécifiquement par les lymphocytes T CD₄⁺ dont l'activation conduit à la stimulation d'une part des lymphocytes B, et d'autre part, des lymphocytes T cytotoxiques CD₈⁺ dont le rôle est la destruction directe des cellules infectées par nécrose ou apoptose, ces voies sont régulées par les lymphocytes CD₄⁺ qui secrètent de nombreuses cytokines.

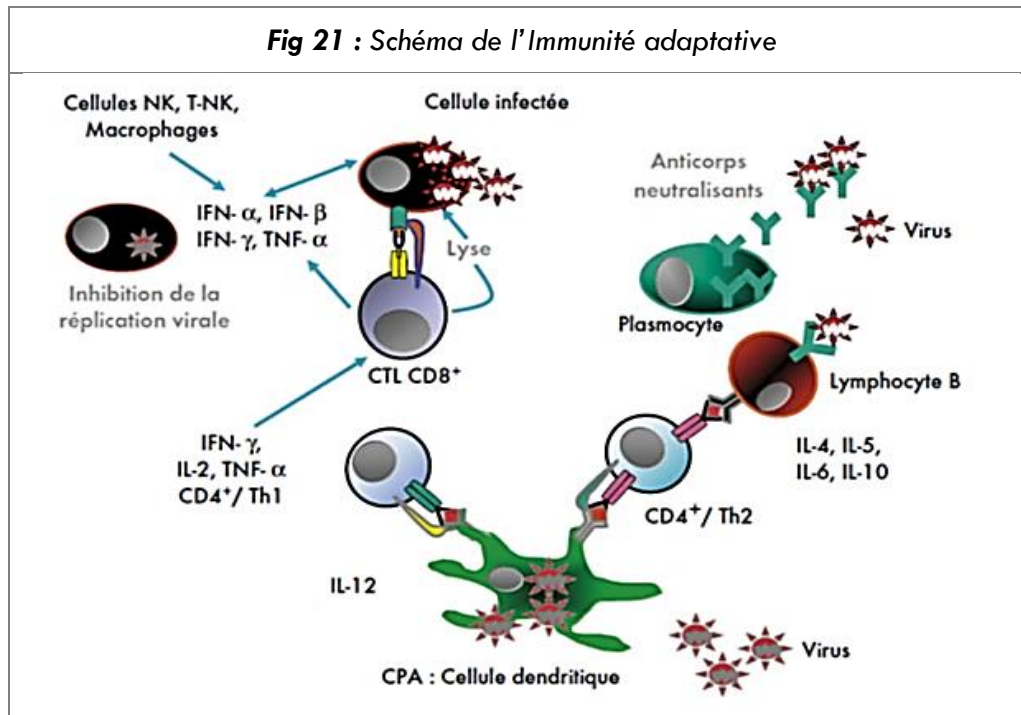
Schématiquement, on distingue les lymphocytes, CD₄⁺ Th₁ sécréteurs d'IL₂ et d'INFλ, qui conduisent à l'activation des lymphocytes T cytotoxiques CD₈⁺, et les lymphocytes CD₄⁺ Th₂ sécréteurs d'IL₄ et d'IL₁₀ qui activent les lymphocytes B.

- **Immunité adaptative cellulaire :**

La réponse cellulaire adaptative de l'hôte contre les antigènes du VHC a été bien étudiée à la phase aiguë de l'infection. Les réponses CD₄⁺ et CD₈⁺ deviennent détectables entre 4 et 8 semaines après contamination.

Une réponse CD₄ précoce et prolongée, préférentiellement Th₁ et associée à une réponse CD₈⁺ cytotoxique intense et multi spécifique a été clairement reliée à une résolution spontanée de l'infection [70].

Après accident d'exposition au sang chez l'homme, les réponses cellulaires CD₄⁺ et CD₈⁺ deviennent détectables entre 4 et 8 semaines après la contamination. Leur apparition est corrélée à la survenue d'une hypertransaminasémie, suggérant alors un phénomène de nécrose hépatique médiée par l'immunité



Source : Hépatogastro Vol 15 N°2 2008

Il a été montré une coopération cellulaire entre les lymphocytes $CD4^+$ et $CD8^+$ et que leur présence était indispensable à l'éradication virale [71].

A l'inverse les malades ne parvenant pas à développer une réponse T efficace sont plus susceptibles d'évoluer vers la chronicité.

Au cours de l'hépatite chronique, des techniques ont permis la mise en évidence de lymphocytes $CD4^+$ spécifiques d'épitopes du VHC à des fréquences variables mais globalement faibles, pouvant même devenir indétectables [72].

Des travaux suggèrent la présence d'une compartimentation de la réponse $CD4$ dans le foie, et qui est différente de la réponse périphérique, liée probablement à des mécanismes d'adhésion et de recrutement cellulaire dans un micro environnement cytokinique particulier.

Il a été également montré des altérations fonctionnelles au niveau des lymphocytes T $CD8^+$ spécifiques du VHC au niveau périphérique et en intra hépatique.

- **Immunité adaptative humorale :**

Les anticorps anti VHC dirigés contre les protéines cellulaires structurales et non structurales du virus peuvent être détectés en 7 et 31 semaines après la contamination.

Au cours de l'hépatite aiguë C, la production d'anticorps est retardée, à l'exception des anticorps anti capside, ces anticorps peuvent disparaître plusieurs années après la résolution de l'hépatite.

La présence d'un titre élevé d'anticorps dirigés contre la région HVR₁ à la phase aiguë de l'infection serait associée à une guérison de l'hépatite.

Cependant, une réponse anticorps n'est toute fois pas indispensable pour aboutir à une éradication virale.

La présence d'un titre élevé d'anticorps dirigés contre la région HVR₁ à la phase aiguë de l'infection serait associée à une guérison de l'hépatite.

Cependant, une réponse anticorps n'est toute fois pas indispensable pour aboutir à une éradication virale.

À la phase chronique de l'infection, des anticorps neutralisants peuvent être détectés et leur insuffisance à inhiber l'entrée virale pourrait être liée à l'apparition perpétuelle de mutations d'échappement^[73]. La relation entre les caractéristiques de la réponse humorale anti VHC et l'histoire naturelle de la maladie reste encore incertaine.

4.- Mécanisme des lésions hépatiques :

Les lésions histologiques du foie au cours de l'hépatite chronique C sont non spécifiques et constituées d'une infiltration lymphocytaire portale, d'une nécrose focale ou en pont, et des lésions dégénératives lobulaires.

L'infiltration lymphocytaire est constituée de cellules CD₄⁺ situées dans l'espace périportale et de cellules CD₈⁺ situées dans la région périportale et dans le lobule.

L'analyse phénotypique des lymphocytes intra hépatiques a montré qu'il existait des modifications au niveau de la distribution de leurs sous-populations, le principal acteur de la lyse hépatocytaire est le lymphocyte T CD₈⁺ cytotoxique.

Cette lyse peut concerner directement les hépatocytes infectés ou les hépatocytes situés à proximité immédiate par effet *bystander*. Il semble établi que le mécanisme des lésions hépatiques soit immunomédié et non lié à l'effet cytopathogène du virus.

5.- Contrôle immunitaire de l'expansion virale :

La qualité de la réponse immunitaire cellulaire initiale a clairement été rattachée à la clairance virale spontanée au cours de l'infection virale C aiguë.

De ce fait, l'apparition de lymphocytes CD₈⁺ capables de sécréter de l'INF γ est contemporaine d'une diminution franche de la charge virale^[74]. Par contre, à la phase chronique de l'infection, les mécanismes immunitaires impliqués dans le contrôle de la réplication virale sont moins bien établis.

La virémie est relativement stable dans le temps chez un malade donné mais très variable d'un malade à l'autre, elle pourrait ainsi refléter, en partie, la qualité de la réponse anti-VHC.

Après infection par accident d'exposition au sang, les réponses cellulaires CD₄⁺ et CD₈⁺ deviennent détectables 4 à 8 semaines après la contamination.

Leur apparition est corrélée à la survenue d'une hypertransaminasémie, suggérant qu'il existe alors un phénomène de nécrose hépatique médiée par l'immunité.

CHAPITRE IX
MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA PERSISTANCE
VIRALE

1.- Mécanismes de la persistance virale :

Les mécanismes viraux de la persistance virale reposent d'une part : sur la cinétique de réplication rapide et la forte variabilité génétique du VHC.

La production quotidienne de virions est estimée à 10^{12} particules virales au cours de la phase chronique de la maladie, donc ce niveau élevé de réplication virale associé à une absence de correction des erreurs de transcription aboutit à l'émergence de nombreux variants viraux.

Ainsi il existe 6 génotypes principaux et une centaine de sous types du VHC de plus chaque malade infecté peut héberger plusieurs clones viraux apparus au cours de la réplication virale initiale ou secondairement acquis, appelés quasi espèce. La persistance virale notée dans 70 à 80% des infections par le VHC, est donc liée à ces deux propriétés virales.

Le VHC semble être très faiblement cytopathique, des altérations morphologiques de l'architecture cellulaire, témoins d'une atteinte cytopathique, sont observées dans un petit nombre de cellules hépatiques.

De plus, la sévérité de l'atteinte hépatique n'est pas liée au niveau de la charge virale. La persistance virale semble un fait plutôt due à l'impuissance de la réponse immune antivirale de l'hôte à éradiquer le virus, malgré sa capacité à en limiter la réplication.

Les recherches sur la physiopathologie de l'hépatite chronique C ont été limitées par le manque de système de culture cellulaire de réplication virale.

La réplication virale se poursuit malgré la mise en place d'une réponse immune spécifique humorale et cellulaire.

En résumé, la persistance virale apparaît comme l'élément clé de l'installation du processus de destruction tissulaire lié à l'hépatite chronique.

Les mécanismes de cette persistance virale sont de 2 ordres, ceux liés au virus lui même et ceux liés à l'hôte et la réponse immune spécifique antivirale.

2.- Mécanismes viraux :

• Cinétique de réplication virale :

Le niveau de réplication particulièrement élevé du VHC au cours de l'infection aiguë, est compatible avec une saturation des capacités de la réponse immune [75, 76].

C'est l'hypothèse la plus évidente pour expliquer la persistance virale. La charge virale décroît progressivement jusqu'à éradication complète du virus dans 20 à 30% cas mais jusqu'à une valeur variable mais stable, en cas d'installation d'une hépatite chronique.

Un état d'équilibre des cinétiques de réplication et d'élimination du virus s'établie. Dans cette hypothèse, le niveau de la charge virale très variable d'un malade à l'autre, est le reflet du niveau d'efficacité de la réponse immune anti VHC chez l'individu infecté.

• Variabilité génétique du VHC

L'extrême variabilité génétique est l'une des caractéristiques essentielle du VHC. Conséquence de l'absence de système de correction des erreurs de réplication de l'ARN polymérase virale. De nombreux variants nucléotidiques se sont répandus à partir d'isolats géographiques. L'accumulation des mutations, la sélection des séquences virales les mieux adaptées et la transmission des virus correspondants, ont conduit à la divergence des différents géotypes actuels du VHC.

La variabilité génétique est plus au moins importante selon la partie du génome considérée. La protéine de la nucléocapside est la plus conservée.

Le plus fort niveau de variabilité se situe dans les régions E₁ et E₂ / NS₁ [77, 78].

Chez le malade infecté, le VHC circule sous la forme de variants viraux apparentés définissant une distribution en quasi espèces. Plusieurs *quasi-espèces* peuvent être isolées chez un même malade et cette hétérogénéité évolue au cours de la maladie [79].

La distribution en quasi espèce évolue différemment entre deux individus infectés à partir du même inoculum.

Les mutants d'échappement pourraient être favorisés par la pression de sélection liée aux réponses immunes ou aux interactions métaboliques avec l'hôte, aux facteurs extérieurs ou interventions thérapeutiques [80, 81].

Les traitements antiviraux exercent des pressions de sélection fortes, pouvant induire des modifications de la composition de la *quasi espèce* et expliquer en partie la résistance des virus au traitement antiviraux.

Ce qui confère au virus, un avantage considérable en terme de survie, car la présence simultanée chez un même individu de multiples séquences virales et la rapidité de génération de nouveaux variants permettent la sélection rapide de mutants le mieux adapté à l'environnement immunologique mis en place par l'hôte. Il est sans doute un élément essentiel de persistance virale, favorisant l'action d'autres facteurs de persistance d'avantage liés à la régulation immunologique.

3.- Mécanismes immunitaires :

Après une infection aiguë, 70 à 80% des malades évoluent vers la chronicité, L'infection persiste alors qu'une réponse immune cellulaire et humorale se développe en périphérie et dans le foie. Il est vraisemblable que différents mécanismes s'intriquent pour aboutir à l'échec des réponses immunes, à contrôler la réplication du virus et sa propagation hépatique.

4.- Facteurs génétiques liés à l'hôte :

Les facteurs génétiques liés à l'hôte infecté, pourraient influencer la nature de la réponse immune.

Le système HLA a été étudié, des déséquilibres de liaison ont pu être démontrés entre des haplotypes HLA chez les malades avec clairance virale ou avec progression limitée des lésions hépatiques.

ClicCours.com

CHAPITRE X
DIAGNOSTIC, BILAN ET SUIVI DE L'INFECTION VIRALE

Les outils virologiques du virus C sont de 2 types, les marqueurs virologiques directs qui sont un des constituants du virus, antigènes ou acide nucléique (ARN : acide ribonucléique) et les marqueurs indirects qui sont les anticorps dirigés contre les protéines virales, ces anticorps témoignent de la mise en place d'une réponse immune spécifique contre l'infection virale

1.- Diagnostic de l'infection virale

1.1.- Détection des anticorps anti VHC

• Tests immuno-enzymatiques : test ELISA

La détection ou la quantification des antigènes viraux et des anticorps spécifiques dans les Fluides biologiques est fondée sur l'utilisation de tests immuno-enzymatiques (EIA : enzyme immunosorbent assay) méthodes automatisables, rapides et peu coûteuses. Ces tests permettent la détection d'anticorps dirigés contre les protéines du VHC.

La spécificité et la sensibilité de ces tests est comprise entre 97 et 100%. L'existence de faux négatifs est possible à la phase aiguë de la maladie précédant la séroconversion ou chez les patients présentent une immuno- dépression sévère (PAWLOTSKY, 2004). En cas de résultats positifs ou douteux, la haute autorité de santé (HAS) recommande le contrôle de la sérologie par un nouveau test immuno-enzymatique (EIA) sur un deuxième prélèvement. En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, la HAS recommande la recherche de l'ARN du VHC par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) en temps réel) sur ce deuxième prélèvement (HAS, 2011).

• Tests rapides d'orientation diagnostic :

Il existe des méthodes alternatives aux prélèvements veineux utilisant comme matrice biologique le liquide cravicaire, prélevé entre le sillon de la gencive et de la lèvre, ainsi que le sang total capillaire prélevé au bout du doigt, sont des matrices biologiques alternatives aux prélèvements veineux au pli du coude et qui permettent une biologie délocalisée auprès du patient *point of care testing*, en ambulatoire sans nécessité de laboratoire de biologie tels que les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD).

La technique la plus utilisée est l'immunochromatographie sur bandelettes. De moindre sensibilité par rapport aux méthodes EIA réalisées sur serum ou plasma, et une bonne spécificité mais tout résultat positif doit être contrôlé par une méthode de référence. Ils pourraient avoir une place dans les méthodes de dépistage.

• Papier buvard (DRIED BLOOD SPOT)

Le papier buvard (dried blood spot: DBS) permet de recueillir le sang et de le conserver sous forme desséchée pour la détection des anticorps, des antigènes et des acides nucléiques. Néanmoins les charges virales sont sous-estimées par rapport à celles déterminées par les prélèvements sanguins. Il pourrait représenter un support de prélèvement alternatif pour le diagnostic des hépatites virales, pour les populations n'ayant pas accès aux structures classiques de soins.

1.2.- Détection de l'antigène de capside

L'antigène de capside du VHC (Ag-HC) peut être détecté et quantifié dans le sang des patients infectés.

L'Ag-HC est un marqueur indirect de la réplication virale, le titre de l'Ag-HC est corrélé à la charge virale [82]. La détection de l'Ag-HC peut être utilisée pour réduire la période de la fenêtre sérologique dans le cadre du don de sang (identification des sujets répliquants). La quantification de l'Ag-HC a été proposée pour le suivi des patients sous traitement antiviral.

1.3.- Détection des anticorps totaux anti-HVC

La *fenêtre sérologique* entre la contamination et l'apparition des anticorps anti VHC est de 70 jours en moyenne avec les tests de troisième génération.

Les anticorps anti-VHC apparaissent en moyenne 2 à 8 semaines après la phase aiguë de l'infection et persistent chez les sujets qui développent une hépatite chronique C.

Les tests de détection des anticorps anti-VHC sont utilisés pour le dépistage et pour le diagnostic de l'infection par le VHC. Ces tests sont très spécifiques et très sensibles. Les faux négatifs peuvent être observés chez les hémodialysés et les immuno-depressions sévères.

1.4.- Détection simultanée de l'antigène de capside et des anticorps anti VHC : (test COMBO)

La détection simultanée de l'Ag-HC et des anticorps anti-VHC par un même test permet de réduire la fenêtre sérologique de 20 à 30 jours en moyenne [83]. Ces tests sont moins sensibles que les tests de 3^{ème} génération pour la détection des anticorps et moins performants que la recherche de l'ARN viral. Ils pourraient avoir un intérêt chez les patients immunodéprimés.

1.5.- Détection et quantification de l'ARN viral

La détection et quantification de l'ARN du VHC sont indispensables pour poser le diagnostic d'hépatite C, d'identifier les patients qui ont une indication au traitement, d'évaluer la réponse aux traitements antiviraux et de détecter l'émergence de variants viraux résistants.

Les génomes viraux sont détectés et quantifiés à l'aide de méthodes d'amplification de la cible PCR (polymerase chain reaction) ou TMA (transcription-mediated amplification). Le principe de la PCR en temps réel est de détecter la synthèse des produits d'amplification au cours de la réaction de PCR et d'en déduire la quantité de génome viral présente initialement dans l'échantillon grâce à l'utilisation d'une sonde fluorescente.

Les valeurs obtenues sont exprimées en UI/ml ou en log UI/ml. Techniques très sensibles sans risque de faux positif avec un seuil de détection de l'ordre de 10 à 15 UI/ml.

2.- Analyse des séquences nucléotidiques du génome viral

L'analyse des séquences du génome viral est indispensable pour la détermination du génotype du VHC avant la mise sous traitement.

Avec actuellement des méthodes de séquençage de haut débit, de nouvelle génération. Le séquençage consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment donné du génome viral.

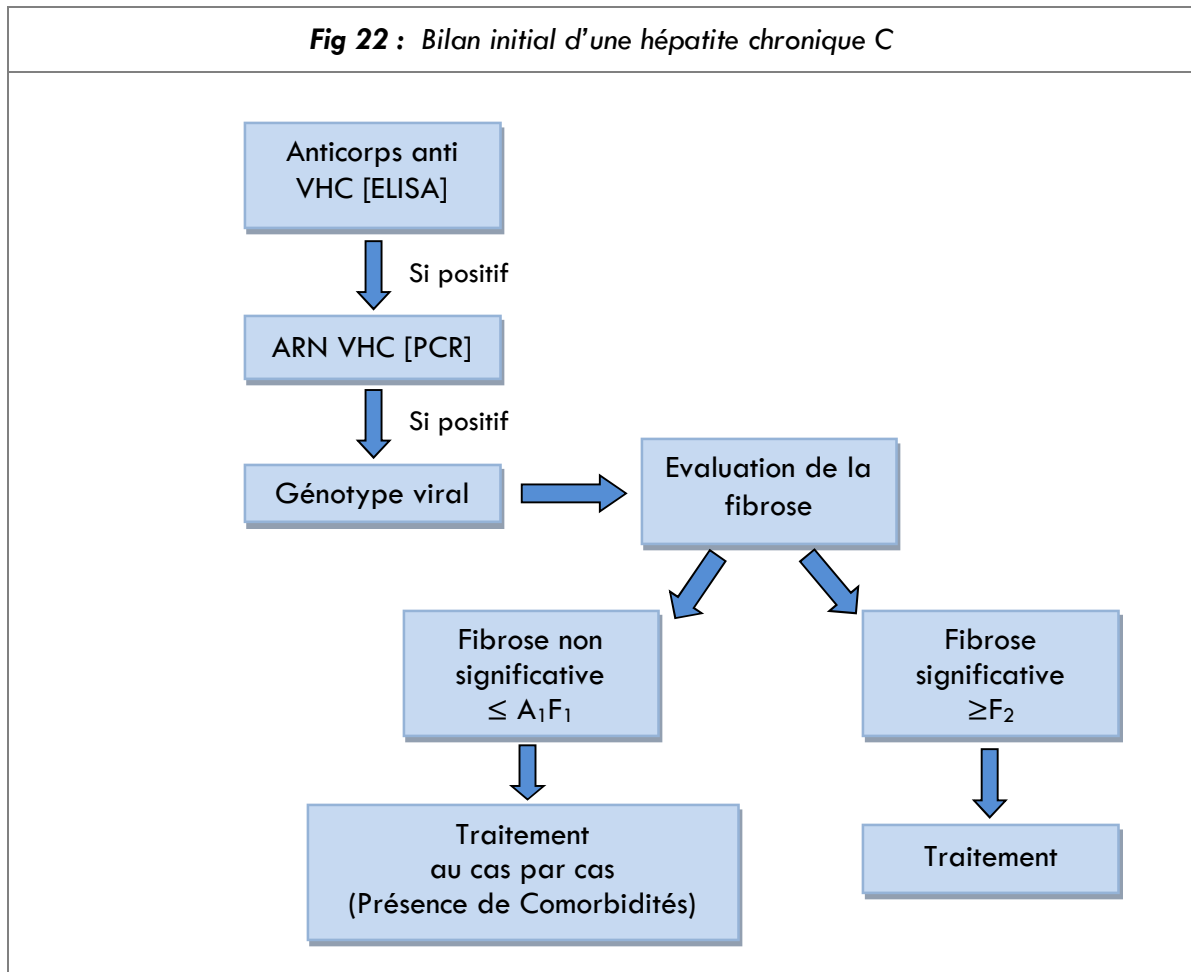
• Détermination du génotype viral

La méthode de référence pour la détermination du génotype viral est l'analyse phylogénique de la séquence nucléotidique d'une portion du génome viral. Ce qui permet de comparer les séquences obtenues avec les séquences de souches prototypes des bases de données et

d'identifier de nouveaux géotypes ou des souches recombinantes entre des virus de géotypes différents.

Ainsi les souches du VHC se répartissent en sept géotypes, susceptibles de répondre différemment aux traitements antiviraux. Si l'on considère les sous types 1a et 1b du G₁ distincts de part leur évolution.

La détermination du géotype est essentielle avant la mise en route du traitement pour le choix du traitement le plus approprié, la technique d'hybridation inverse contre la région 5' NC et la région codant la protéine de capsid du VHC, permet une bonne différenciation des sous-types 1a et 1b, important à distinguer puisque de pronostic différent.



Source : Tiré des recommandations EASL 2011

3.- Interprétation des résultats :

En cas d'infection par le VHC, les marqueurs de l'infection recherchés sont les anticorps anti-VHC et l'ARN viral.

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

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

- Si les anticorps du VHC sont présents et que l'ARN viral est absent, le diagnostic d'une hépatite aiguë est peu probable, mais il faudra une recherche ultérieure de l'ARN viral, car il peut être indétectable de façon transitoire au cours de l'évolution d'une hépatite aiguë et réapparaître plus tard lorsque l'infection devient chronique.
- La présence de l'ARN viral en l'absence d'anticorps anti-VHC signe le diagnostic d'une hépatite aiguë.

La détection d'une séro conversion survenant quelques jours à quelques semaines plus tard confirmera le diagnostic.

La présence simultanée des deux marqueurs, AC anti-HVC et ARN viral du VHC, confirme la présence du virus mais il ne permet pas de distinguer une hépatite aiguë d'une hépatite chronique.

4.- Diagnostic virologique de l'hépatite C :

• Diagnostic de l'hépatite aiguë C :

La recherche des anticorps anti-VHC à l'aide d'une trousse ELISA de troisième génération et celle de l'ARN du VHC doivent être réalisés pour le diagnostic d'une hépatite aiguë.

Si la sérologie anti VHC est positive, la nomenclature des actes biologiques recommande que le résultat soit confirmé sur un second prélèvement par une technique différente suivi de la recherche de l'ARN du VHC par une méthode sensible ayant un seuil de détection de l'ordre de 10 – 15 UI/ml.

La présence simultanée des anticorps anti-VHC et de l'ARN viral permet d'affirmer l'existence d'une contamination par le VHC, mais il n'est pas possible de distinguer une infection aiguë d'une infection chronique.

Lorsque les AC sont absents et l'ARN du VHC présent, le diagnostic d'hépatite aiguë est certain et sera confirmé par l'apparition des anticorps anti-VHC quelques semaines plus tard. En l'absence des deux marqueurs et en dehors d'une suspicion d'infection très récente, le diagnostic d'hépatite aiguë peut être éliminé avec certitude.

• Diagnostic de l'hépatite chronique C :

La persistance de l'ARN du VHC au-delà de six mois définit l'infection chronique par le VHC. L'hépatite chronique C est caractérisée par la présence simultanée d'anticorps anti-VHC et de l'ARN viral chez des sujets ayant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatopathie chronique. Les AC anti-VHC peuvent être indétectables chez des sujets hémodialysés ou des malades ayant une immuno dépression sévère.

5.- Prise en charge de l'infection par le VHC

5.1.- Décision de traiter et indication de traitement :

• Hépatite aiguë C :

Les méta-analyses publiées confirment le bénéfice du traitement antiviral. Le traitement par interféron α administré en monothérapie induit un taux de réponse virologique soutenue élevé (plus de 90%), et ce quel que soit le génotype. La *ribavirine* ne semble pas avoir d'impact sur le taux de guérison.

Compte tenu d'une clairance virale spontanée possible dans un délai de 8 à 12 semaines après la contamination (10 à 50% des cas), un délai d'attente de trois mois en moyenne semble raisonnable avant de débiter le traitement antiviral.

L'EASL recommande un suivi virologique toutes les quatre semaines après le diagnostic de l'infection aiguë, et seuls les patients ayant un ARN détectable à la semaine 12 sont éligibles au traitement. L'efficacité des nouveaux antiviraux devrait être évaluée.

- **Hépatite chronique C :**

L'indication du traitement est posée en fonction du degré de fibrose et non sur des critères virologiques.

Le traitement doit être débuté rapidement chez les patients ayant des lésions de fibrose classé $\geq F_2$, par contre chez les patients ayant une fibrose classée F0F1, la décision est prise au cas par cas, en fonction de l'existence ou non de cofacteurs d'aggravation.

5.2.- Suivi de l'infection par le VHC traitée et non traitée :

- **Suivi du traitement anti viral**

Le monitoring de l'efficacité du traitement est fondé sur des mesures répétées de la charge virale (ARN du VHC), à l'aide d'une méthode moléculaire sensible.

Les patients doivent être suivis avec le même test réalisé dans le même laboratoire.

La mesure de la charge virale doit être faite à différents temps afin d'évaluer l'adhésion au traitement, un arrêt prématuré de traitement (règles d'arrêt) de modifier la durée du traitement (traitement adapté à la réponse).

Ou encore d'évaluer le succès du traitement (réponse à la fin du traitement ou réponse virologique soutenue).

— Pour les patients recevant la bithérapie pegylée, interféron pegylée en association avec la ribavirine pendant 24 ou 48 semaines selon le génotype, la mesure de la charge virale doit être réalisée avant la mise sous traitement, et aux semaines S₄ et S₁₂, aux semaines S₂₄ et S₄₈ (fin de traitement) et 6 mois après l'arrêt du traitement (RVS).

— Pour les patients recevant le sofosbuvir en combinaison avec l'interféron pegylé et la ribavirine pendant 12 semaines, la mesure de la charge virale doit être réalisée avant la mise sous traitement, et aux semaines S₄, S₁₂ fin de traitement et aux semaines S₁₂ et S₂₄ après l'arrêt du traitement.

- **Suivi des infections par le VHC ne nécessitant pas de traitement antiviral :**

Lorsqu'il n'y a pas d'indication de traitement ou en présence d'une contre-indication au traitement antiviral, aucun examen virologique n'est nécessaire. Avec une évaluation annuelle de la sévérité de l'atteinte hépatique selon les recommandations de 2014.

CHAPITRE XI

EVALUATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE

L'évaluation de la fibrose hépatique est cruciale pour estimer le pronostic de l'hépatite virale C, en terme de morbidité et de mortalité, et de décider de la mise en route du traitement antiviral.

La biopsie hépatique reste l'examen de référence, avec actuellement de nouvelles méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose, en cours de développement et d'évaluation.

1.- Indications et Limites de la biopsie hépatique :

L'examen histologique d'un fragment de tissu hépatique obtenu par une biopsie permet d'apprécier les lésions de nécrose et d'inflammation qui définissent l'activité de l'hépatite (ou grade) et les dépôts de tissu fibreux associés aux remaniements architecturaux (ou stade) qui sont les conséquences des lésions nécrotico-inflammatoires.

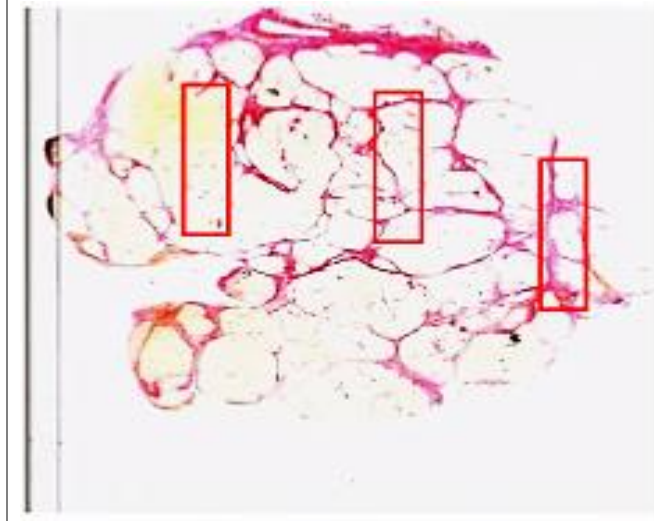
La fibrose est évaluée en général par des scores semiquantitatifs non linéaires. Plusieurs scores sont utilisés dans les hépatites virales, les principaux étant le score METAVIR et le score d'ISHAK. Ces scores intègrent l'abondance du tissu fibreux et les modifications architecturales. Une stratification complémentaire des cirrhoses en 3 stades histologiques (Stades 4a, 4b et 4c) a été proposé récemment (score de LAENNEC).

Cette stratification étant corrélée à la sévérité clinique, à la mesure du gradient porto-sus-hépatique et au pronostic ^[84]. Outre le stade de fibrose, la biopsie met en évidence les lésions associées comme la stéatose, la stéato-hépatite et les dépôts de fer.

La biopsie reste l'examen de référence pour juger de la régression de la fibrose. Elle reste l'examen clé en cas de discordances entre les résultats des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose et en cas de morbidité avérée.

La biopsie hépatique reste un geste invasif, avec un taux de complications graves autour de 0,5%, des hématomes essentiellement. Il est admis qu'une taille insuffisante du fragment tissulaire engendre une erreur d'échantillonnage, liée à l'hétérogénéité de la distribution de la fibrose dans le parenchyme hépatique en plus d'une variabilité inter-observateur.

Fig 23 : Lésions hétérogènes de la fibrose



Source : Laurent Cotte, Service des maladies tropicales janvier 2014

Le développement des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose, ont limité les indications de la biopsie dans les hépatites virales chroniques.

2.- Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique :

2.1.- Tests sanguins : Fibrotest et autres tests sanguins :

Plusieurs tests biologiques sanguins susceptibles de se substituer à la biopsie hépatique, ont été validés pour l'estimation du stade de fibrose au cours de l'hépatite virales C [85].

Tableau XVI : Tests non invasifs de fibrose

Test sangin	Marqueurs
APRI	ASAT, plaquettes
FIB4	Âge, ASAT, ALAT, plaquettes
Fibrotest	Âge, sexe, GGT, bilirubine, apolipoprotéine A1, haptoglobine
Foms index	α_2 macroglobuline
Fibrospect	Âge, plaquettes, GGT, cholestérol
ELF	Acide hyaluronique, TIMP-1, α_2 macroglobuline
FibroMètre	Âge, Acide hyaluronique, PIIINP, TIMP-1
Hépascore	Âge, sexe, ASAT, urée, taux de prothrombine, plaquettes
	Acide hyaluronique, α_2 macroglobuline
	Âge, sexe, GGT, bilirubine, α_2 macroglobuline, acide hyaluronique

GGT : gamma glutamyl transpeptidase

TIMP : tissue inhibitor of metalloproteinase

PIIINP : peptide amino terminal du procollagène III

La haute autorité de santé (HAS) a recommandé l'utilisation du fibrotest en première ligne pour l'évaluation de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C non traitée, (HAS, 2006).

Actuellement le fibrotest a été validé pour le diagnostic initial de la fibrose mais également pour le suivi des patients traités et non traités (HAS, 2011).

Le score du fibrotest a une valeur pronostique puisqu'il permet de prédire la survenue de complications à 5 et 10 ans.

- Le fibroscan (Annexe XVIII)
- Le fibromètre (Annexe XX)
- L'hépascore (Annexe XIX)

Au cours d'une hépatite chronique C chez l'adulte non traité et sans comorbidité, (hors diagnostic évident de cirrhose) plusieurs techniques permettent la mesure de la fibrose hépatique.

En première intention, il est proposé de réaliser l'une des quatre techniques non invasives, puis s'il n'y a pas concordance entre la clinique et le résultat obtenu, une des autres techniques non invasives ou la PBH peut être réalisée (HAS, 2008).

2.2.- Performances diagnostiques des tests non invasifs dans l'hépatite C :

Le résultat des tests de fibrose est bien corrélé aux stades histologiques. Plusieurs algorithmes combinant 2 tests non invasifs de fibrose ont été validés dans l'hépatite chronique.

L'algorithme (SAFE Biopsy) proposé par SEBASTIANE *et al.*, combinant deux tests sanguins, APRI et FIBROTEST dans l'hépatite chronique C, a permis d'éviter une biopsie hépatique dans 50% des cas pour le diagnostic de fibrose significative et dans plus de 80% pour celui de cirrhose. Il a été suggéré, que la combinaison du fibroscan et du fibrotest était plus performante que l'algorithme de la SAFE – Biopsy pour la détection de fibrose significative.

Les performances diagnostiques des tests sanguins sont globalement similaires, lorsque la valeur d'un test sanguin indique l'absence de fibrose significative, le risque d'un faux négatif est d'environ 20%.

2.3.- Intérêt pronostique des tests non invasifs :

La valeur prédictive des tests non invasifs (FIBROTEST, ELF, APRI, FiB₄) pour la survie a été montrée au cours de l'hépatite chronique C [86].

Des études prospectives ont démontré qu'aucune complication n'est observée à 5 ans chez les patients avec un score fibrotest inférieur à 0,32.

L'élasticité hépatique mesurée par FIBROSCAN® ou ARFI est associée au risque de survenue d'un CHC avec une valeur seuil d'élasticité hépatique de 20 Kpa.

Cette valeur seuil de 20 Kpa a été également rapportée comme associée à l'apparition de l'hypertension portale.

La survenue de complications de la cirrhose peut être aussi prédite par les tests sanguins. L'évolution des valeurs d'élasticité (FIBROSCAN®) sur une période de 3 ans est prédictive de la survie à six ans au cours de l'hépatite C [87].

2.4.- Suivi per et post thérapeutique :

Une régression au moins partielle de la fibrose est fréquente mais inconstante après éradication du VHC. La réversibilité de la fibrose a été démontrée pour tous les niveaux de fibrose, y compris en cas de cirrhose, après éradication virale C. L'évaluation de la fibrose

après traitement est importante, pour confirmer son amélioration, et vérifier l'absence de progression de la fibrose en présence de cofacteurs de fibrogénèse (syndrome métabolique, alcool). La HAS, en 2011, a validé la mesure de l'élasticité hépatique par FIBROSCAN® ainsi que le FIBROTEST pour le suivi de la fibrose chez les patients traités et non traités.

3.- Cibles diagnostiques pertinentes :

Les cibles diagnostiques pertinentes sont celles qui guideront la prise en charge des patients, pour la mise en place du traitement antiviral, la prise en charge des comorbidités et le dépistage des complications hépatiques.

- **Fibrose modérée F₂ :**

La fibrose modérée correspondant au score F₂ selon METAVIR, est considérée comme pertinente car c'est à partir de ce stade qu'il existe un risque d'évolution vers les stades ultérieurs de fibrose, et que l'indication thérapeutique est retenue.

Cependant, ce seuil ne prend pas en compte la dynamique de progression de la fibrose. De plus la quantité de fibrose étant assez proche entre les stades F₁ et F₂ ce qui explique l'erreur de classification par les tests non invasifs dans ces stades.

- **Fibrose sévère F₃ :**

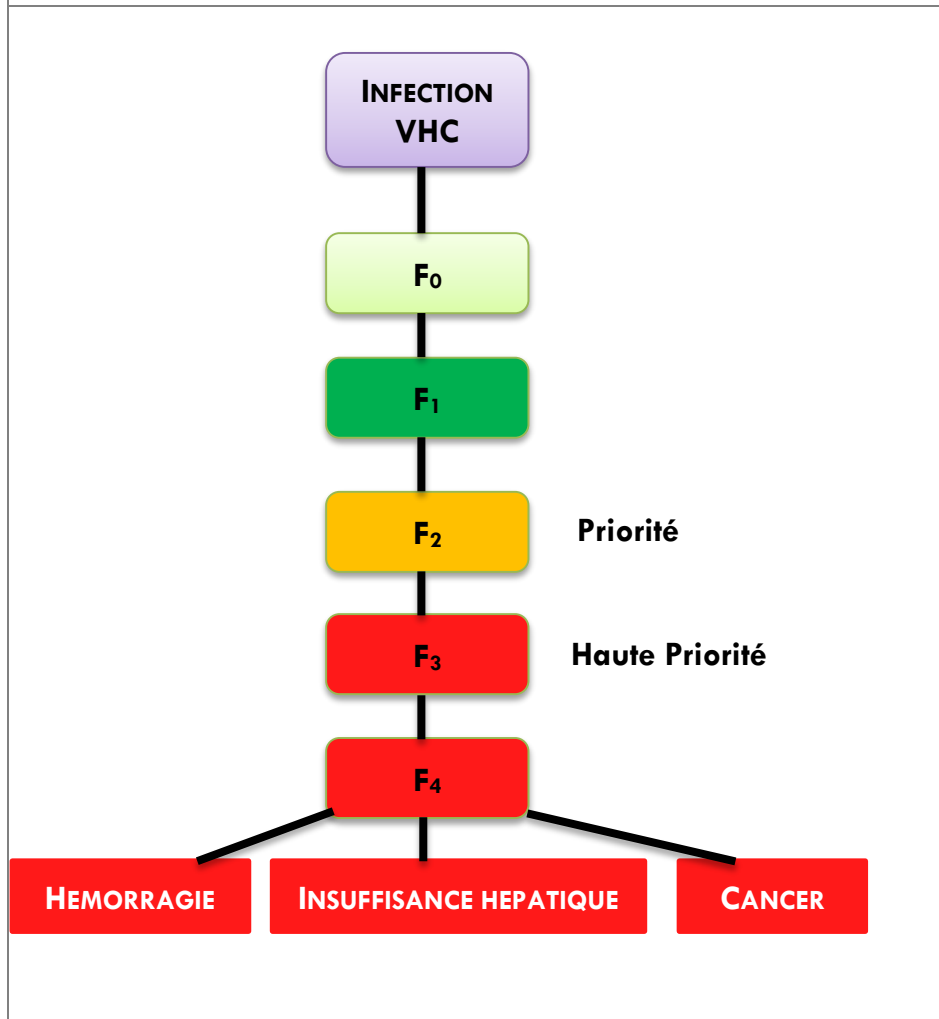
La fibrose sévère (ou extensive) correspond à un score de fibrose F₃ selon le score METAVIR avec une probabilité élevée d'évoluer vers la cirrhose à court terme, un délai estimé de l'ordre de 5 ans selon les études, et un risque de survenue de CHC dès le stade 3 dans l'hépatite chronique C selon l'étude HALT-C.

- **Cirrhose F₄ :**

Le diagnostic de cirrhose, score de fibrose F₄ selon METAVIR, est associé à des risques de complications graves (hypertension portale et insuffisance hépatocellulaire) et représente le principal facteur de risque de CHC.

L'indication thérapeutique à ce stade est urgente. Après traitement efficace de l'hépatite chronique C, le risque de CHC diminue mais n'est pas nul, ce qui justifie de poursuivre la surveillance du CHC même après traitement.

Fig 24 : Cibles diagnostiques pertinentes



Source : EMEA, FDA, Payers, EASL,

CHAPTRE XII

FACTEURS DE PROGRESSION DE LA FIBROSE

Au cours de l'hépatite chronique C, la fibrose est un facteur pronostic et prédictif de la décision thérapeutique.

Toute fois, le taux de progression vers une fibrose avancée est variable selon les patients et dépend de la présence de certains cofacteurs. De nombreuses études s'intéressent aux facteurs impliqués dans la progression de la fibrose, un intérêt croissant s'est focalisé autour des paramètres profibrogéniques et/ou de fibrogénèse rapidement progressive, afin d'identifier précocément les patients à risque de développer une complication et d'en assurer une prise en charge précoce.

Les facteurs influençant l'évolution de l'hépatite chronique C ont été étudiés pour le passage de l'hépatite aiguë à la chronicité, et la progression de la fibrose hépatique.

1.- Facteurs liés à l'hôte :

• Passage à la chronicité et facteurs génétiques :

Au cours de l'infection aiguë par le VHC, les facteurs immunologiques sont déterminants pour l'éradication spontanée du virus, qui survient dans 10 à 50% des cas. La vigueur et le caractère multi-spécifique de la réponse cellulaire CD₈ intra- hépatique sont les mieux associés à l'élimination spontanée du virus [88].

Le polymorphisme de l'interleukine 28B (IL_{28B}) qui code l'interféron λ_3 joue un rôle primordial dans la clairance virale chez les patients ayant une hépatite aiguë C [89].

Les patients qui ont un génotype défavorable (allèles rs 12979860 CT ou TT) de L'IL_{28B} ont une probabilité moindre d'éradiquer le virus en comparaison avec les patients IL_{28B} CC. Par contre, l'impact des facteurs immunologiques sur la vitesse de progression de la fibrose est moins clair. Il ne semble pas y avoir d'association entre le polymorphisme de L'IL_{28B} et l'évolution de la fibrose [90].

• Age :

Le rôle délétère d'un âge supérieur à 40 ans, au moment de la contamination sur la vitesse a été montré dès 1997 [91].

L'âge par lui-même a également un impact important, puisque la cirrhose et ses complications sont plus fréquentes après 60 ans, indépendamment de l'âge à la contamination. Ces deux variables semblent influencer de façon indépendante la vitesse de progression de la fibrose en analyse multivariée. Toute fois, les comorbidités présentes chez les sujet âgé, et qui favoriseraient la progression de la fibrose hépatique sont à prendre en considération.

• Sexe :

Au cours de l'hépatite chronique C, le sexe féminin apparaît comme un facteur protecteur, avec une vitesse de progression de la fibrose et un risque de CHC moindres [91, 92].

Une des explications, pourrait être une fréquence de consommation excessive d'alcool, de surcharge en fer et de syndrome métabolique, plus faibles chez la femme que chez l'homme. L'autre hypothèse repose sur les propriétés antifibrosantes des œstrogènes.

- **Syndrome métabolique et l'insulinorésistance :**

Les facteurs métaboliques comme le surpoids, le diabète ou la stéatose, sont des facteurs de risque de progression de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite chronique C. Il semble également que l'insulinorésistance et le diabète puissent favoriser la carcinogénèse.

Le syndrome métabolique, défini par l'association d'une adiposité viscérale à au moins 2 facteurs métaboliques, HTA, diabète type 2 ou baisse du HDL cholestérol, est en constante augmentation dans les pays occidentaux. Il est étroitement lié au syndrome d'insulinorésistance.

Le syndrome métabolique est source de stéatopathie dont le spectre lésionnel va d'une simple stéatose à une stéato hépatite pouvant se compliquer de cirrhose et de CHC. La prévalence du syndrome métabolique est estimée à 18% chez les patients atteints d'hépatite chronique C.

Des études ont montré que l'existence d'une insulinorésistance et/ou d'une stéatopathie non alcoolique augmentait la vitesse de progression de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C. L'ensemble de ces données, suggère que la prise en compte et la correction des facteurs métaboliques, surpoids et insulinorésistance, permettrait de ralentir la progression de la maladie hépatique.

- **Immunodépression et Coinfections VIH-VHB :**

La co-infection par le VIH a été trouvée associée à une progression plus rapide de la fibrose chez les patients infectés par le VHC, majorant le risque de cirrhose et de CHC.

Cette évolution rapide était liée à l'immunodépression induite par l'infection chronique que le VIH ; le risque de cirrhose est 2 à 5 fois plus important que chez le mono-infecté VHC. La progression de la fibrose a également été trouvée plus rapide chez les patients co-infectés VHB-VHC comparés aux mono-infectés par le VHC, avec une incidence plus élevée du CHC chez les patients co-infectés.

- **Consommation de cannabis, de tabac :**

La consommation quotidienne de cannabis est associée à une vitesse de progression de la fibrose plus rapide.

La consommation de tabac pourrait aussi avoir un effet délétère sur les lésions nécrotico-inflammatoires et la fibrose.

- **Consommation de café :**

A l'inverse, une consommation de café de plus de trois tasses par jour pourrait avoir un effet protecteur sur les lésions nécrotico-inflammatoires de l'hépatite chronique C.

- **Fibrose :**

La présence d'une fibrose significative à un instant donné, est elle-même prédictive de sa propre aggravation (YANO et al., 1996).

La fibrose est la conséquence d'une inflammation chronique liée à la persistance du VHC et à l'activation du système immunitaire. Et se caractérise par l'accumulation d'une matrice extra-cellulaire de composition anormale, principalement constituée de collagène, au détriment du contingent parenchymateux (les hépatocytes).

La fibrose n'est pas un phénomène linéaire dans le temps. L'analyse des vitesses de transition d'un stade de fibrose à l'autre, montre que l'évolution est lente entre F₀ et F₂ et s'accélère entre F₂ et F₃.

- **Activité de la maladie :**

L'activité de la maladie est évaluée par l'étendue et la gravité des lésions nécrotico-inflammatoires, associées aux lésions de la fibrose. Le rôle délétère des lymphocytes T cytotoxiques sur la fibrogénèse a été évoqué.

- **Consommation d'alcool :**

Le rôle délétère de la consommation d'alcool sur la vitesse de progression de la fibrose, a été clairement démontré.

La double exposition à une consommation excessive d'alcool et à une infection par le VHC ou le VHB, représente un enjeu important de santé publique. En dépit des campagnes de prévention, une proportion importante de population occidentale consomme quotidiennement de l'alcool.

Chez les patients infectés par le VHC, la consommation chronique de doses élevées d'alcool est un facteur de risque indépendant de progression rapide de la fibrose et de développement d'un carcinome hépatocellulaires (CHC).

La consommation d'alcool, quelque soit le type, est considérée comme excessive et délétère, si elle dépasse 30 g/jour chez l'homme et 20 g/jour chez la femme.

L'augmentation marquée du risque de cirrhose virale C chez les consommateurs excessifs d'alcool suggère un effet synergique entre l'alcool et le VHC pour la fibrogénèse.

Une méta-analyse récente a montré que la consommation d'alcool, entre 210 et 560 gr/semaine, était associée à un risque de 2,33 de développer une cirrhose et un risque de survenue de CHC multiplié par 5, pour une consommation supérieur à 80 g/jour. L'abstinence totale est donc recommandée chez les patients avec fibrose sévère (F₃) ou cirrhose (F₄).

2.- Facteurs liés au virus :

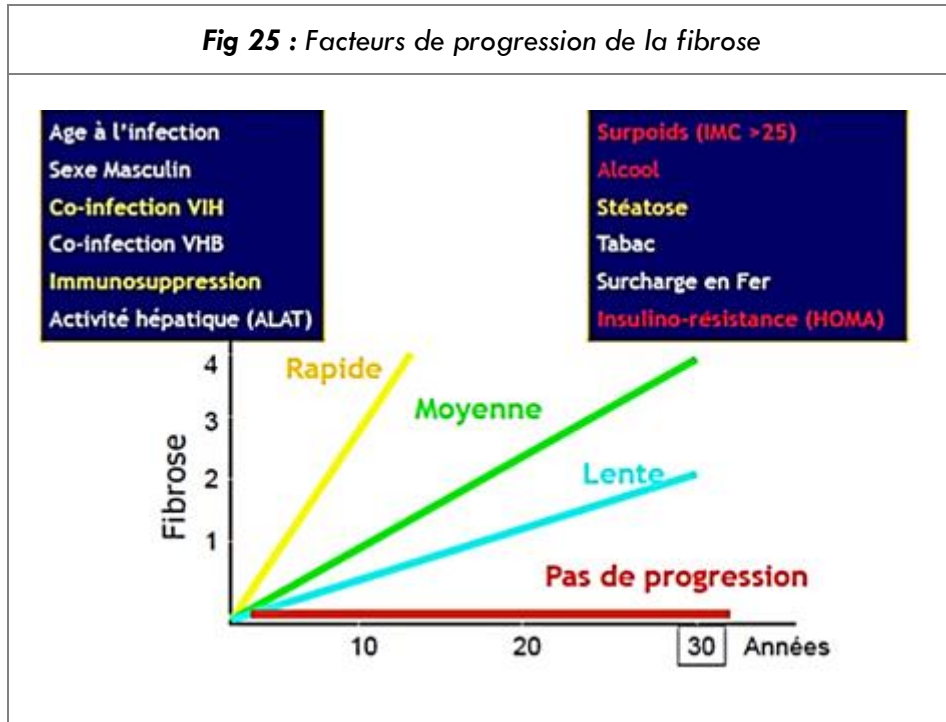
2.1.- Charge virale :

Contrairement à l'infection par le VHB, il n'y a pas de relation entre la charge virale mesurée dans le sérum ou en intra hépatique, et le degré d'activité ou de fibrose hépatique au cours de l'hépatite chronique C. Il est fréquent d'observer des patients atteints d'hépatite chronique C, avec des transaminases normales et une charge virale élevée ou inversement, une charge virale faible au stade de cirrhose.

2.2.- Génotype :

Le génotype du VHC n'influence pas la sévérité et l'évolutivité de l'hépatite chronique C. Certaines études avaient suggéré une plus grande sévérité de la maladie hépatique liée au génotype 1 mais cette hypothèse n'a pas été confirmée. Le génotype 3 a la particularité d'être associé à la présence d'une stéatose, viro-induite, plus fréquente qu'avec les autres génotypes.

Fig 25 : Facteurs de progression de la fibrose



Source : Poynard et al. Lancet 1997 ; 349 825-832

CHAPITRE XIII
INSULINO-RÉSISTANCE ET SYNDROME MÉTABOLIQUE

1.- Insulino-résistance :

L'insulino-résistance est fréquente dans l'hépatite C. Elle est favorisée par les facteurs métaboliques classiques, mais aussi par des facteurs liés à l'infection par le virus de l'hépatite C elle-même, ce qui permet de distinguer l'insulino-résistance métabolique et insulino-résistance virale.

Les conséquences de cette insulino-résistance sont multiples, à la fois sur la progression de la maladie que se soit en terme de fibrose ou de carcinogénèse, mais également sur la réponse au traitement anti viral (SERFATY, 2010).

Dans la majorité des études, l'insulino-résistance est mesurée à l'aide de l'index de HOMA (*Homeostasis Model Assessment of insulinoresistance*) qui, avec une valeur seuil à 2, a un impact négatif sur la réponse au traitement anti-viral, quel qu'en soit le génotype et indépendamment des autres facteurs prédictifs.

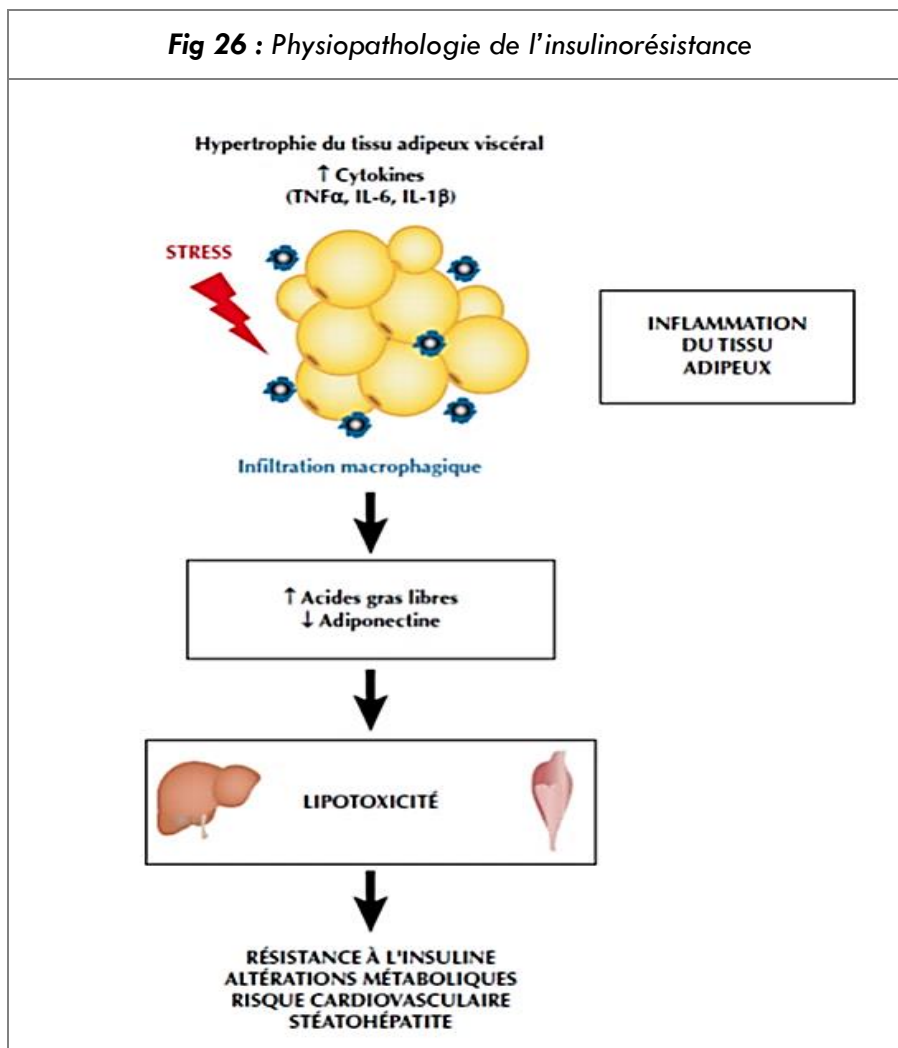
L'intérêt d'un traitement insulino-sensibilisant nécessite d'être confirmé avant qu'il ne soit utilisé en pratique courante chez les patients insulino-résistants.

Il est maintenant admis que les patients infectés par le VHC ont plus de risque de développer une insulino-résistance et un diabète.

Les facteurs favorisant l'insulino résistance chez les patients infectés par le VHC sont soit liés à l'hôte comme le syndrome métabolique, ou la stéatose, soit liée à l'infection VHC elle-même (insulino résistance virale).

L'insulino-résistance se définit comme une situation dans laquelle les cellules deviennent résistantes à l'action de l'insuline, le résultat serait soit une réponse biologique normale requérant une quantité d'insuline élevée (*normoglycémie au prix d'un hyperinsulinisme*) soit une réponse biologique insuffisante pour l'insulinémie aboutissant à une intolérance au glucose ou diabète de type 2. Cette insulino-résistance est souvent associée à un syndrome métabolique ou obésité androïde.

Fig 26 : Physiopathologie de l'insulinorésistance



Source : Hépatogastro et oncologie digestive ; Vol 17 supplément 5, 2010

2.- Syndrome métabolique :

Le syndrome métabolique consiste en une combinaison de facteurs de risques métaboliques associés à une augmentation du risque cardiovasculaire.

Une définition universelle du syndrome métabolique inclut une obésité centrale, mesurée par le tour de taille, une hypertriglycéridémie, une baisse du HDL cholestérol, une hypertension artérielle et une hyperglycémie. Ces critères étant plus stricts en Europe qu'aux Etats-Unis^[93].

Le Gold standard pour le diagnostic de résistance à l'insuline est le champ test euglycémique hyper-insulinique, technique non réalisable en pratique clinique, on lui préfère une formule mathématique basée sur des prélèvements sanguins à jeun ; il s'agit de l'Homeostatis model assesment of insulinresistance ou index de HOMA.

$$\text{Index de HOMA}(\mu\text{U}) = \frac{(\text{Insulinémie à jeun } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glycémie à jeun (mmoles/l)})}{22,5}$$

On peut également utiliser le QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) qui est l'indice d'insulino sensibilité :
 Indice d'insulino sensibilité : $1 / (\log [\text{Ins } (\mu\text{U/ml})] + \log [\text{gly mg/dl}])$

Le syndrome métabolique est associé à une inflammation du tissu adipeux avec infiltration macrophagique, hyperproduction de cytokines pro-inflammatoires, aboutissant à une lipotoxicité hépatique et musculaire.

Cette lipotoxicité entrainerait une résistance à l'insuline, des altérations métaboliques un risque vasculaire accru et enfin des lésions de stéatose voie de stéatohépatite.

Tableau XVII : Définitions américaine et européenne du syndrome métabolique

Paramètres	Définition ATPIII (2001)	Définition IDF (2005)
Tour de taille	H>102 cm, F> 88 cm	H>94 cm, F>80 cm
Triglycérides	>1,7 mmol/L	≥ 1,7 mmol/L
HDL	H<1 mmol/L, F<1,3 mmol/L	H<1 mmol/L, F<1,3 mmol/L
Tension artérielle	≥ 130/85 mm Hg du traitement	≥ 130/85 mm Hg du traitement
Glycémie à jeun	≥ 6,1 mmol/L	≥ 5,6 mmol/L ou D2T
	Au moins 3 critères	Obésité abdominale et au moins 2 critères

Des arguments cliniques et expérimentaux suggèrent que l'infection VHC elle-même et susceptible de favoriser l'insulino résistance.

En effet, il est établi que l'insulino résistance est génotype dépendant [94, 95], corrélée à la charge virale et améliorée après l'irradiation du VHC par le traitement antiviral [96].

Cette insulino résistance viro-induite serait probablement due à plusieurs mécanismes et notamment effet de la protéine core du VHC sur la signalisation à l'insuline [97]. Il y'aurait donc à distinguer 2 types d'insulino résistance dans l'hépatite C, une insulino résistance classique associée aux facteurs de risque métabolique (syndrome métabolique et stéatose métabolique) et insulino résistance virale chez les patients n'ayant pas de facteurs de risque métabolique et régressant après traitement antiviral.

3.- Insulino-résistance et risque évolutif :

Les facteurs métaboliques comme le surpoids, le diabète ou la sténose sont des facteurs de risque établis de progression de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite C [98]. Il a été suggéré que l'insulino résistance elle-même pourrait jouer un rôle dans la fibrogénèse par le biais de la production de cytokines profibrogéniques et la stimulation des cellules étoilées du foie.

On peut ainsi penser que la correction des facteurs métaboliques et de l'insulino-résistance chez les patients VHC pourrait ralentir la progression de la fibrose. L'insulino-résistance pourrait favoriser la carcinogénèse [99]. L'hyper-insulinémie compensatrice associée à l'insulino-

résistance et les niveaux élevés d'insuline-like growth factor jouent probablement un rôle sur la prolifération cellulaire.

4.- Insulino-résistance et réponse au traitement :

Outre les facteurs virologiques (génotype, charge virale), les facteurs métaboliques semblent jouer un rôle important dans la réponse au traitement antiviral.

- **Obésité :**

Dans une étude américaine, une obésité définie par un IMC supérieur à 30kg/m² était un facteur indépendant de non réponse à la bithérapie [100].

- **Stéatose :**

Il est actuellement établi, que la stéatose est un facteur de non-réponse au traitement antiviral chez les patients infectés par le génotype non 3.

POYNARD et al., ont montré que la présence d'une stéatose supérieure à 5%, lors de la biopsie initiale était associée à une diminution de 29% de la réponse virologique soutenue chez les patients infectés par un génotype 1 [101]. Le mécanisme par lequel la stéatose interfère avec la réponse virologique n'est pas élucidé mais semble indépendant de l'obésité. Il pourrait être dû à une diminution des aires de contact entre les médicaments et les membranes cellulaires hépatiques.

- **Insulino-résistance :**

Le taux de réponse virologique au traitement pourrait être fortement conditionné par le degré d'insulino résistance des patients.

L'influence du degré d'insulino-résistance mesurée par l'index de HOMA sur la réponse virale, chez les patients traités par bithérapie pegylée, a été confirmée par une majorité d'études, et ceci quel que soit le génotype [102, 103]. Dans la majorité des études, la valeur seuil du HOMA pour la prédiction de la réponse est à 2.

Les essais évaluant l'effet d'un traitement insulino-sensibilisant sur la réponse à la bithérapie pegylée sont contradictoires. En effet, on pourrait penser que seuls les patients ayant une insulino résistance associée à des facteurs de risque métaboliques comme une obésité ou un diabète, pourraient bénéficier d'un traitement insulino sensibilisant, alors que le traitement antiviral seul serait suffisant pour améliorer l'insulino résistance virale chez les patients n'ayant pas de facteurs de risque métabolique.

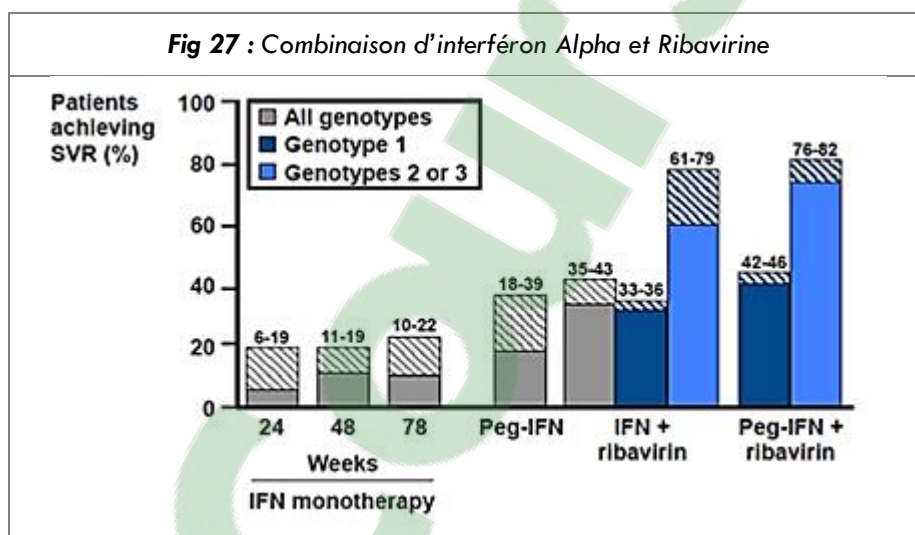
Les mécanismes évoqués pour expliquer l'impact de la résistance à l'insuline sur la réponse au traitement, serait que l'hyper-insulinémie pourrait modifier la signalisation cellulaire du système interféron et que d'autre part, la surexpression intra-hépatique des suppresseurs de signalisation des cytokines (SOCS-3) chez les patients insulino-résistants, agirait par la régulation négative de ces SOCS-3 sur la signalisation de l'interféron [104].

CHAPITRE XIV
TRAITEMENT DE L'INFECTION CHRONIQUE A VIRUS C

Le traitement de l'hépatite chronique C a considérablement progressé ces dernières années. En effet, le traitement antiviral, qui reposait jusqu'au 1998, sur l'interféron alpha en monothérapie, ne permettait d'obtenir une réponse prolongée que chez moins de 20% des patients [105].

Avec l'association de l'interféron et de la *ribavirine*, le taux de réponse prolongée est passé à environ 41% [106, 107]. Et c'est ainsi qu'en 1999, la première conférence de consensus de l'association Européenne pour l'étude du foie (EASL) qui s'est tenue à Paris, a préconisé la bithérapie interféron ribavirine comme traitement de référence de l'hépatite chronique C.

L'introduction récente de la forme pégylée de l'interféron a permis d'augmenter le taux de réponse virologique soutenue à environ 55% [108, 109]. La bithérapie pégylée, associant interféron pégylé et ribavirine est devenu le traitement de référence de l'hépatite chronique C (MARCELLIN, 2009).



Source : HooFnagle J, Dibisceglie AM, the treatment of chronic viral hepatitis. N Eng/JMed 1997

L'avènement récent de nouvelles molécules a fait que le traitement de référence de l'hépatite chronique C chez les patients infectés par un génotype 1, est depuis 2011, la trithérapie, incluant un inhibiteur de protéase de première génération, *telaprevir* ou *boceprevir* à la bithérapie pégylée (IFN pégylé et *ribavirine*) ; ceci a permis d'augmenter le taux de réponse virologique soutenue à environ 70% [110, 111].

En raison de l'efficacité nulle à faible de ces molécules sur les autres génotypes, le traitement de référence des patients infectés par un génotype non-1 reste la bithérapie pégylée. Avec le développement des molécules pangénomiques de nouvelles combinaisons thérapeutiques de durée brève et mieux tolérées (sans interféron) devraient être disponibles. Avec le recul, il apparaît que la réponse virologique soutenue est durable et qu'elle est associée à un bénéfice histologique (diminution ou stabilisation des lésions de fibrose) et probablement une diminution du risque de cirrhose de ses complications notamment CHC,

insuffisance hépatique et hypertension portale, ainsi qu'une diminution de la morbi-mortalité liée au virus de l'hépatite C.

Actuellement le traitement de l'hépatite chronique C, est donc en plein bouleversement. Après dix ans de bithérapie pegylée (interféron pegylée et *ribavirine*), les premiers antiviraux directs (inhibiteurs de protéase NS3-4A, *bocéprévir* et *télaprévir*) et un inhibiteur de la polymérase NS5B (*sofosbuvir*) ont en une autorisation de mise sur le marché (AMM européenne), avec plusieurs dizaines de nouveaux antiviraux en attente de l'AMM.

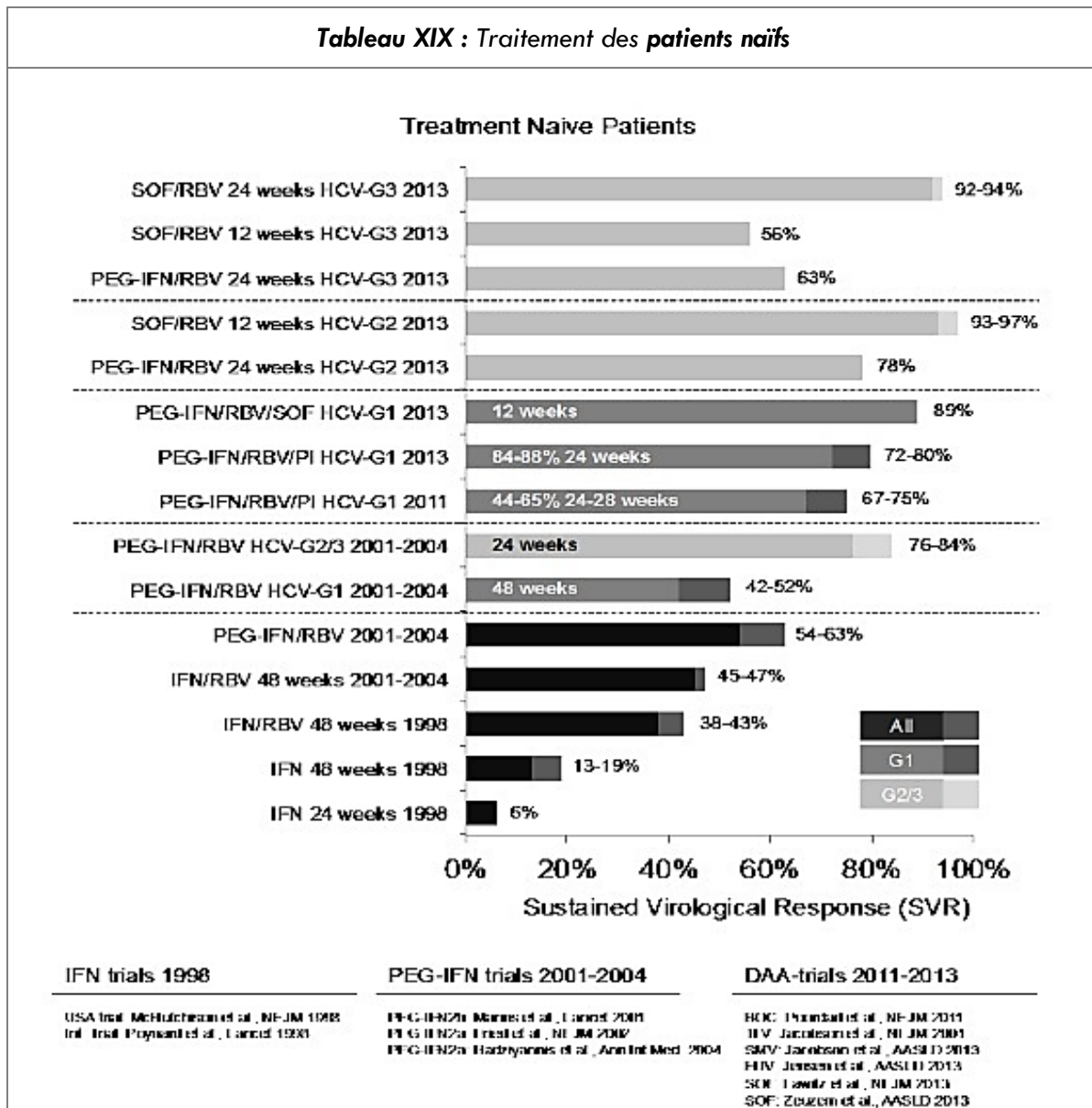
En attendant, la disponibilité des nouvelles molécules, comme les inhibiteurs des enzymes virales, puissantes et pangénomiques, l'optimisation des traitements actuels s'impose, et passe par une meilleure connaissance des antiviraux actuellement disponibles, d'une connaissance profonde de leurs objectifs mais aussi des résultats des différentes thérapies antivirales permettant ainsi une adaptation des schémas thérapeutiques en les individualisant en fonction du génotype, du stade histologique et des facteurs prédictifs de réponse thérapeutique.

1.- Molécules actuellement disponibles :

Medication	Dosing
Type I interferons	Subcutaneous injection
Pegylated interferon α -2a (Pegasys®)	180 μ g once weekly
Pegylated interferon α -2b (PEG-Intron®)	1.5 μ g/kg once weekly
Interferon α -2a (Roferon®)	3 - 4.5 Mill IU three times weekly
Interferon α -2b (Intron A®)	3 Mill IU three times weekly
Consensus Interferon (Infergen®)	9 μ g three times weekly
Ribavirin	Oral
Ribavirin (Copegus®)	800 - 1200 mg daily (200 mg or 400 mg tablets)
Ribavirin (Rebetol®)	600 - 1400 mg daily (200 mg capsules or solution)
HCV NS3/4A protease inhibitors	Oral
Boceprevir (Victrelis®)	800 mg (4 x 200 mg capsules) every 7-9 hours
Telaprevir (Incivek®, Incivo®)	750 mg (2 x 375 mg tablets) every 7-9 hours* *3 x 375 mg every 12 hours is as effective in treatment-naïve patients (Buti 2013)
Simeprevir (Olysio® (US), Sovriad® (Japan), Galexos® (Canada))	150 mg (1 x 150 mg capsules) once daily 100 mg in Japan
Faldaprevir	120 mg once daily or 240 mg once daily Loading dose (240 mg or 480 mg) at the first day
HCV NS5B polymerase inhibitors	Oral
Sofosbuvir (Sovaldi®)	1 x 400 mg once daily
HCV NS5A replication complex inhibitor	Oral
Daclatasvir (Daklinza®)	1 x 60 mg once daily

Source : Hepatology 2014,p 218

2.- Historique du traitement :



Source : Hepatology 2014

3.- Antiviraux actuels et en phase de développement :

Tableau XX : Molécules actuellement disponibles et en phase de développement 1			
Classes	Génération	Agent	Phase de développement
Inhibiteurs de la protéase NS3-4A	Première-génération, première vague	Télaprévir	AMM européenne
		Bocéprévir	AMM européenne
	Première generation, deuxième vague	Siméprévir	III (AMM européenne mai 2014)
		Faldaprévir	III
		Asunaprévir	III
		ABT-450/r	III
		Danoprévir/r	II
		Sovaprévir	II ¹
		Védoprévir	II
		IDX320	II
		Vaniprévir	III (Japon)
		Deuxième génération	MK-5172
ACH-2684	II		
Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5B	Analogues nucléotidiques	Sofosbuvir	AMM européenne
		VX-135	II ²
	Analogue nucléosidique	Méricitabine	II
Inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B	Inhibiteurs du domaine du pouce I	BMS-791325	III
		TMC647055	II
	Inhibiteurs du domaine du pouce II	Lomibuvir	II
		GS-9669	II
	Inhibiteurs du domaine de la paume I	Dasabuvir	III
		ABT-072	II
		Sétrobuvir	II

Tableau XXI : Molécules actuellement disponibles et en phase de développement 2

Classes	Génération	Agent	Phase de développement
Inhibiteurs du complexe NS5A	Première génération	Daclatasvir	III
		Lédipasvir	III
		Ombitasvir	III
		PPI-668	II
		PPI-461	II
		ACH-2928	II
		GSK2336805	II
		BMS824393	II
		Samatasvir	II
		Deuxième génération	MK-8742
ACH-3102	II		
GS-5816	II		
Inhibiteurs de la ciclophiline	Première génération	Alisporivir	II ³
		SCY-635	II
Antagoniste du miRNA-122	Première génération	Miravirsén	II

Source : Recommandations AFEF 2014

4.- Mécanismes d'action des molécules :

4.1- Bithérapie pégylée :

C'est l'association de l'interféron pégylée et la *ribavirine*.

4.1.1- Différents types d'interféron :

• Interférons pégylés :

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

Selon le récepteur qu'ils contactent à la surface cellulaire et les effets qui en découlent, on distingue trois catégories d'interférons, et plusieurs sous-types au sein de chaque catégorie.

— **Interférons de type I (IFN α/β)** : regroupe l'interféron α sécrété principalement par les leucocytes et l'interféron β sécrété par les fibroblastes.

— **Interférons de type II** : regroupe l'interféron γ sécrété principalement par les lymphocytes T activés et les cellules *natural killer* (NK).

— **Interférons de type III ou λ** : Ils diffèrent par leurs caractéristiques physicochimiques, structurales, antigéniques et par leur origine cellulaire.

Les deux IFN α ayant eu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le traitement de l'hépatite C chronique sont les INFA 2a et α 2b. Ils diffèrent par la position de leur acide aminé en position 23.

L'interféron alpha pégylé est obtenu par la conjugaison de l'interféron alpha standard à un résidu chimiquement inerte, le polyéthylène glycol (PEG), cette pegylation va permettre de diminuer la clairance rénale de l'interféron et d'augmenter sa demi-vie, de ce fait sa concentration plasmatique est prolongée permettant l'administration du traitement en une seule injection par semaine (FOURNIER *et al*, 2008).

4.1.2.- Mécanisme d'action de l'interféron α :

Les mécanismes d'action de l'interféron alpha au cours de l'hépatite chronique C sont multiples :

• **Activité anti virale :**

Après une infection virale, les interférons sont sécrétés et exercent leur effet sur des cellules cibles, en agissant sur des récepteurs membranaires spécifiques. La liaison interféron – récepteur entraîne la transcription des différents gènes et la synthèse de différentes protéines effectrices, dont la protéine kinase dépendante de l'ARN double brin (PKR), le système 2',5' oligo adénylate synthétase RNASE L, et certaines formes de protéines Mx. L'activation de ces voies enzymatiques entraîne une inhibition non spécifique de la réplication virale en inhibant la synthèse des protéines.

• **Activité immunomodulatrice :**

En plus de l'inhibition directe de la réplication virale, les interférons exercent une action antivirale du fait de leurs propriétés immunomodulatrices. L'interféron α est un promoteur de l'immunité cellulaire Th₁. Sa liaison à la surface des cellules immunitaires provoque une augmentation de l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et II qui sont impliquées dans la présentation des épitopes viraux aux lymphocytes CD₄ et CD₈, ce qui stimule l'activité des cellules natural killer (NK) et des lymphocytes T cytotoxiques dendritiques et les macrophages et augmente donc la lyse des cellules infectées, (ASSELAH *et al*. 2003).

L'interféron augmente la synthèse des cellules T helper de type 1 (th₁), responsables de la synthèse d'interféron gamma et d'interleukine2 (IL-2) et diminue la production de cellules th₂ qui synthétisent IL-4 et IL-5. De plus l'interféron α pourrait avoir une activité anti inflammatoire propre par le biais de l'inhibition de la production périphérique d'IL-1, d'IL-8 et TNFA et la stimulation de production d'IL-10.

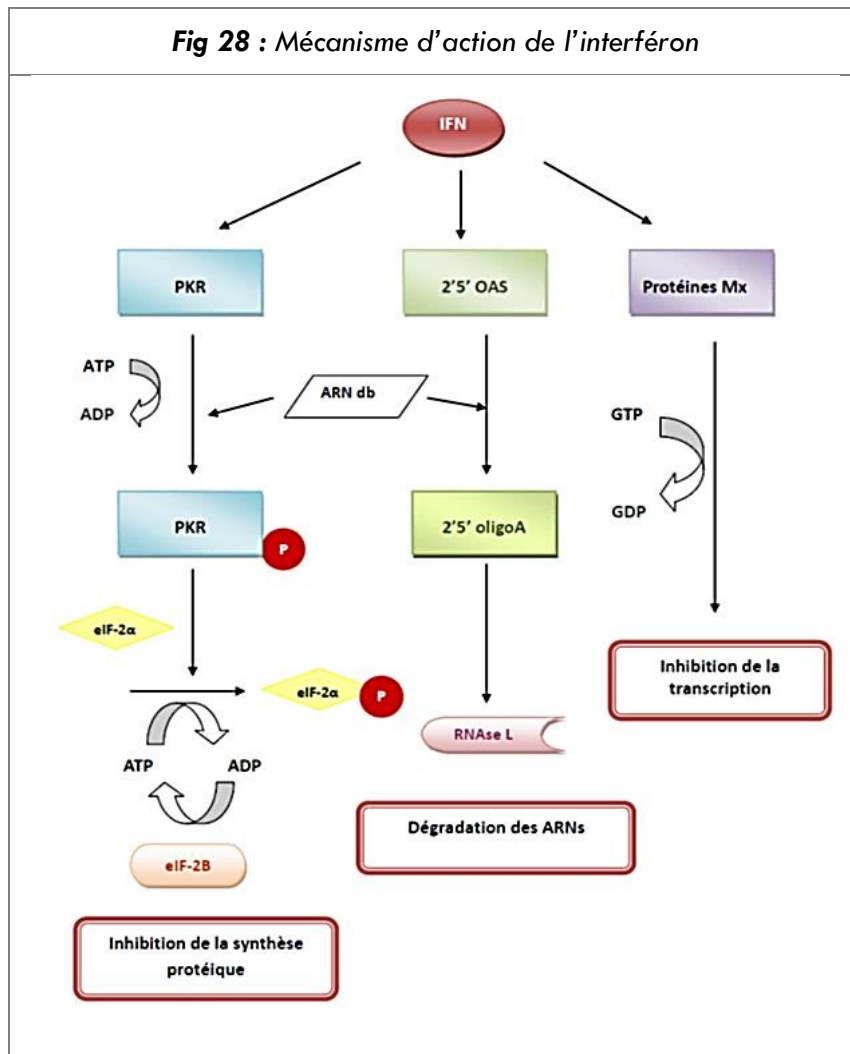
• **Activité antiproliférative :**

L'INFA a également une activité anti proliférative en prolongeant les étapes du cycle cellulaire des cellules tumorales, il inhibe l'expression d'un certain nombre de gènes impliqués dans les mécanismes anormaux de prolifération cellulaire.

L'IFN α pourrait diminuer le risque de développement d'un CHC du fait de son action antifibrosante qui pourrait aboutir à une amélioration histologique, même chez les patients n'ayant pas d'effet antiviral.

L'effet antifibrosant serait dû à une inhibition du Transforming Growth Factor B (TGFB beta) (NOUSBAUM *et al.*, 2003).

Par ses différents mécanismes d'action, l'interféron ciblerait les principaux facteurs de risque de progression de la maladie hépatique.



Source : Lunel fabiani F. Antibiotiques 2003

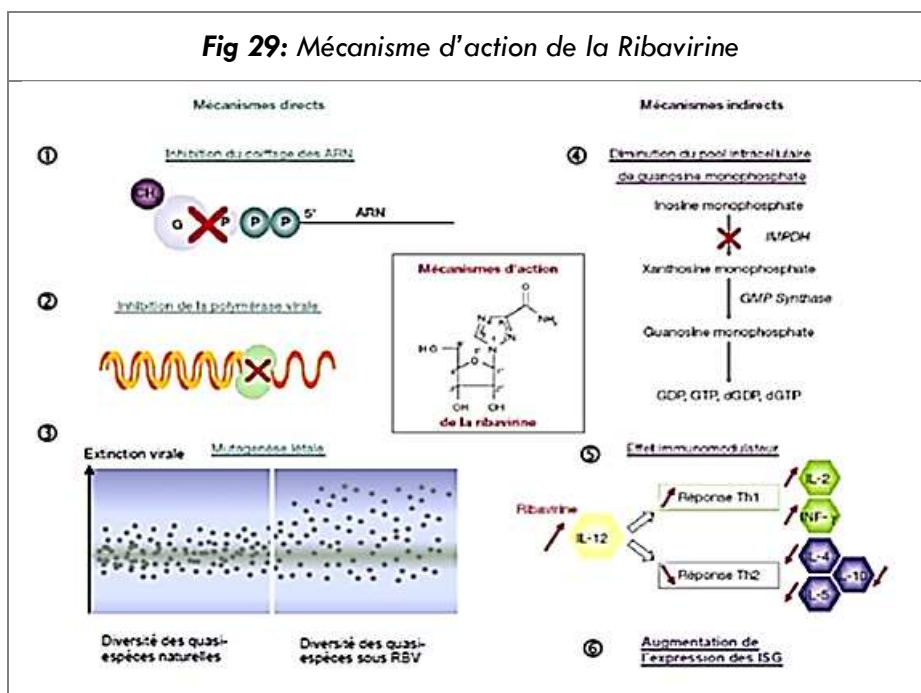
4.1.3.- Mécanisme d'action de la ribavirine :

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine douée de propriétés antivirales via de nombreux virus. Ses mécanismes d'action antivirale à l'encontre du VHC ne sont pas complètement élucidés du fait de l'absence de système efficace de réplication du VHC en culture cellulaire.

Plusieurs hypothèses ont été avancées, ainsi la ribavirine diminuerait la réplication virale en inhibant l'énosine monophosphate déshydrogénase qui régule les stocks cellulaires de GTP et de α GTP (desoxy guanosine triphosphate) indispensables à la réplication virale.

- Elle exercerait un effet d'inhibition sélective sur la réplication virale, en bloquant l'ARN polymérase virale.
- Elle aurait également une action immunomodulatrice en favorisant la réponse de type Th₁.

La *ribavirine* aurait également une action indirecte en induisant des mutations virales létales pour le VHC. La particularité de cette molécule réside dans une synergie d'action majeure en association avec l'interféron dont elle potentialise l'effet antiviral (ASSELAH *et al.*, 2003).



Source : JEULIN *et al.* 2009

4.2.- Anti protéases de 1^{ère} génération, 1^{ère} vague (télaprevir ou bocéprivir) associés à la bithérapie pégylée : trithérapie

Les deux premiers inhibiteurs de la protéase du VHC, le bocéprivir et le télaprévir, sont essentiellement efficaces vis-à-vis du génotype 1, leur AMM a été délivré en 2011. Ce sont des inhibiteurs de la protéase NS₃-4A.

L'association française pour l'étude du foie (AFEF) a publié les recommandations d'utilisation de ces 2 molécules, administrées en combinaison avec l'interféron pégylé et la ribavirine (trithérapie), aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients non répondeurs à un traitement antérieur [112], ces recommandations sont fondées sur les résultats des essais de phase III [113, 114].

Le taux de RVS avec la trithérapie, utilisant *bocéprivir* ou *télaprévir*, chez les patients naïfs était de 66 à 75% (soit 30% de plus par rapport aux taux observés chez les patients traités par interféron pégylé – *ribavirine*) [115, 116, 117] avec des durées de traitement variant de 24 à 48 semaines selon l'inhibiteur de protéase utilisé.

Chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur, le type de réponse à ce traitement antérieur, était l'un des facteurs les plus importants d'efficacité de la trithérapie.

Les taux de RVS sont de l'ordre de 75 à 85% chez Les rechuteurs, de 40 à 59%, chez les répondeurs partiels et de 35% chez les répondeurs nuls et seulement de 14% chez les cirrhotiques non répondeurs.

En raison du profil de tolérance souvent médiocre de cette trithérapie et de ses difficultés d'utilisation, ses prescriptions ont été fortement réduites dans l'attente de nouveaux traitements.

4.3.- Antiviraux d'action directe : Sofosbuvir

Une AMM européenne a été accordée en janvier 2014 à un nouvel antiviral d'action directe, le Sofosbuvir, analogue nucléotidique de la polymérase NS_{5B} du VHC. Le sofosbuvir est administré par voie orale à la dose de 400mg par jour en une prise.

L'efficacité et la tolérance d'une trithérapie combinant le Sofosbuvir à l'interféron pégylé et la ribavirine ont été étudiées dans un essai de phase III [118] avec une durée fixe de 12 semaines.

Une viro suppression a été obtenue chez tous les patients avec un ARN du VHC indétectable dès la 2^{ème} semaine chez plus de 90%. Le taux de RVS Global était de 89% et 80% chez les patients cirrhotiques, avec une tolérance identique à celle de la bithérapie pégylée.

5.- Indications thérapeutiques :

5.1- Hépatite virale C aiguë :

- Le diagnostic d'hépatite aiguë reste difficile, en raison du caractère asymptomatique retrouvé dans 90%, évoquée principalement chez des sujets à risque tels qu'un accident d'exposition au sang, toxicomanie, gestes parentéraux ou nouveau né de mère infectée par le VHC.
- De ce fait, la plupart des études évaluant les bénéfices de la mise en place d'un traitement antiviral au cours de l'infection aiguë, sont limitées, mais s'accordent pour montrer l'intérêt de mettre en place précocément un traitement antiviral et ont permis d'élaborer des recommandations pratiques (BAILLY, 2006).
- Un dosage de l'ARN du VHC est proposé toutes les 4 semaines.
- Si l'ARN du VHC persiste au-delà de la 12^{ème} semaine suivant le début de l'infection, l'élimination spontanée du virus paraît exclue. Le traitement est alors initié, basé sur une monothérapie par interféron pégylé alpha 2a à la posologie de 180 µgr/semaine ou interféron pégylé alpha 2b à raison de 1,5 µgr/kg/semaine pour une durée de 24 semaines.
- Ce traitement permet une éradication du virus dans plus de 90% cas et permet ainsi d'éviter l'évolution vers la chronicité [119]. En cas d'Échec, un nouveau traitement incluant la ribavirine peut être proposé [120].
- En cas d'hépatite aiguë associée au VIH, les experts recommandent une bithérapie pégylée (association IFN peg et *ribavirine*) en raison de la sévérité de l'évolution secondaire à la co-infection.
- Une hépatite aiguë C doit être activement recherchée chez les patients soumis à un risque d'exposition, vu la grande efficacité du traitement permettant d'éviter le passage à la chronicité (FOURNIER *et al.* 2008).
- L'efficacité des nouveaux agents antiviraux devra être testée.

5.2.- Hépatite virale C chronique :

L'infection par le virus de l'hépatite C est très peu symptomatique ; de ce fait, une évolution insidieuse vers l'hépatite chronique, aboutira à l'installation d'une cirrhose avec risque de carcinome hépato cellulaire.

L'objectif premier du traitement est donc l'éradication du virus permettant la guérison de l'infection, c'est la guérison virologique. Cette guérison virologique va engendrer l'arrêt de la progression de la maladie hépatique sous-jacente.

Les autres objectifs étant ; de réduire l'activité de la maladie, de prévenir, stabiliser ou au mieux faire régresser les lésions de fibrose hépatique et de CHC en plus d'améliorer la qualité de vie des patients à savoir fatigue chronique et manifestations extra-hépatiques.

5.2.1.- Objectifs du traitement :

Il existe une inhibition de la réplication virale et éradication rapide et persistante de la réplication pendant une durée suffisamment longue pour permettre l'éradication du virus, sans rechute [121].

À l'issue du traitement, la réponse virologique soutenue (RVS) est définie par l'indétectabilité de l'ARN du VHC à 12 semaines ou mieux à 24 semaines après la fin du traitement [122]. Cette RVS est synonyme d'éradication virale, car le risque de réactivation après ce délai est infime, n'excédant pas 1% à 5 ans [123, 124].

Après traitement, on observe une régression de la fibrose et dans certains cas de cirrhose [125, 126], en effet le traitement antiviral ralentit, arrête, et peut même permettre la régression de la fibrose. De plus, il a été montré que la RVS était associée à une incidence moindre de complications en particulier décompensation et/ou CHC [127]. Avec une réduction de la mortalité et amélioration de la survie.

5.2.2.- Indications du traitement :

5.2.2.1.- Bithérapie pégylée :

Le traitement s'adresse aux patients adultes atteints d'une infection chronique par le VHC, authentifiée par la présence de l'ARN viral dans le sérum.

- Les indications du traitement antiviral reposent essentiellement sur l'évaluation des lésions histologiques du foie, mais doivent être modulées par la prise en compte de facteurs individuels (altération de la qualité de vie, âge, comorbidités, manifestation extra hépatique), la sévérité de la maladie hépatique, et les facteurs virologiques (génotype et charge virale).

Ces éléments permettraient d'apprécier au mieux les bénéfices et les risques du traitement, et d'évaluer les chances de succès de cette thérapie.

Une attention particulière doit être réservée aux motivations du malade et celle de son entourage, qui doivent être soigneusement évaluées avant le début du traitement pour une meilleure observance et un succès thérapeutique.

- La sévérité de l'atteinte hépatique est principalement définie par le degré de fibrose, mais le degré d'activité histologique est également à prendre en considération dans l'indication du traitement.

- Les indications thérapeutiques préconisées par la conférence de consensus 2002 sont les suivantes :

— **Patients atteints d'hépatite chronique modérée ou sévère** : (Score METAVIR F_2 ou F_3) : La présence d'une hépatite chronique au stade F_2 ou F_3 de fibrose est une indication reconnue du traitement, quelque soit le grade d'activité nécrotico-inflammatoire.

— **Patients atteints de cirrhose** (score METAVIR F_4) : Chez les patients atteints de cirrhose, le but du traitement n'est pas seulement d'aboutir à une réponse virologique soutenue, mais de stabiliser la maladie et d'éviter les complications évolutives de la cirrhose et surtout du CHC. La diminution de l'incidence des complications semble corrélée à la réponse virologique ou biochimique prolongée. Le traitement antiviral est contre indiqué en cas de cirrhose décompensée, présence d'ascite, d'insuffisance hépato cellulaire.

— **Patient atteints d'hépatite chronique minime (Score METAVIR F_0 ou F_1) ou d'hépatite chronique à transaminases normales** : les patients présentant des lésions d'hépatite minime, n'est pas une indication thérapeutique systématique en dehors de l'existence de facteurs aggravants (obésité, consommation d'alcool, co-infection VHC-VIH). Une simple surveillance sans traitement est donc souvent recommandée, puisque l'évolutivité à ce stade est faible.

Cependant, une indication thérapeutique paraît légitime dans cette population lorsque les chances de succès thérapeutique sont élevées notamment en cas d'infection par un VHC de génotype 2 ou 3, et chez les patients jeunes en l'absence de comorbidités associées. L'existence de manifestations extra hépatiques (en particulier vascularites) est une indication d'emblée au traitement. De même la forte demande du patient peut faire envisager un traitement (hors AMM).

En résumé, la conférence française de consensus de 2002 recommandait donc de ne pas traiter par bithérapie pegylée les patients de génotype 1 ayant une hépatite minime ($\leq A_1 F_1$ selon la classification METAVIR) en raison d'un rapport bénéfice risque insuffisant dans cette population. En 2010, un rapport d'experts a encore validé les mêmes recommandations :

• **Rapport d'experts 2010 et conférence de consensus 2002**

Les indications thérapeutiques retenues, selon le rapport d'experts 2010, sont les suivantes :

- **Bithérapie pegylée est indiquée en cas d'infection chronique** par un VHC de génotype 2 ou 3 quelque soit le niveau de l'atteinte hépatique.
- **En cas d'infection chronique par un VHC de génotype 1** (4, 5 ou 6), le traitement est indiqué si l'atteinte hépatique est modérée ou sévère (METAVIR $\geq A_2 F_2$).
- **En se basant sur la conférence de consensus de 2002**, ce rapport recommandait de ne pas traiter les patients de génotype 1 avec hépatite minime (METAVIR $\leq A_1 F_1$) en raison d'un rapport bénéfice risque insuffisant dans cette population ^[128].

5.2.2.2.- Anti protéases de 1^{ère} génération 1^{ère} vague :

Une nouvelle ère thérapeutique s'ouvre pour l'hépatite chronique C avec l'arrivée des deux premiers inhibiteurs de la protéase du virus C, le *bocéprevir* (BOC) et le *télaprévir* (TVR), administrés en association avec l'interféron pegylé α (INF-PEG α) et la *ribavirine* (trithérapie). Cette trithérapie a permis d'augmenter le taux de guérison dans les populations de malades infectés par un VHC de génotype 1 et le taux de réponse virologique soutenue (RVS) variait de 66 à 75% chez les patients naïfs, soit un gain de RVS de 30% par rapport à la bithérapie pegylée.

En 2011, la trithérapie est devenue le traitement de référence de l'hépatite chronique C de génotype 1. Cependant, elle s'accompagne de nombreuses contraintes, quant à la difficulté de l'observance (11-18 comprimés par jour), avec existence d'effets secondaires plus fréquents et plus sévères, notamment l'anémie et le rash cutané, nécessitant une surveillance intensive et une gestion parfois complexe, pouvant engendrer l'interruption du traitement en plus des interactions médicamenteuses qui requièrent la vigilance de l'équipe soignante.

Les recommandations de l'EASL, Mai 2011

Les recommandations de l'EASL pour la prise en charge de l'hépatite C, ont proposé des indications plus larges puisqu'elles suggèrent d'envisager la bithérapie pegylée chez tous les patients naïfs, quelle que soit la sévérité de l'atteinte hépatique, avec une discussion au cas par cas pour les patients ayant une atteinte hépatique minimale [129, 130].

- Avec la trithérapie, les bénéfices et les risques sont modifiés chez les patients ayant une hépatite minimale en raison d'une part d'une amélioration de l'efficacité thérapeutique, et d'autre part de la possibilité de nouveaux effets secondaires, du risque de survenue de variants viraux résistants en cas de non réponse, et du sur coût lié aux inhibiteurs de protéases.

De ce fait, l'indication de la trithérapie chez les patients de génotype 1 ayant une fibrose minimale doit prendre en compte à la fois les risques de progression de la fibrose [130] et les facteurs prédictifs de bonne réponse à la bithérapie pegylée.

- Comme pour la bithérapie, la trithérapie est contre indiquée en cas de cirrhose décompensée.
- Chez les patients symptomatiques avec cryoglobulinémie il a été montré que l'éradication du VHC diminuait la sévérité des symptômes, il serait logique de proposer une trithérapie dans cette population

Sur la base de ces résultats, L'AFEF propose de nouvelles recommandations (Novembre 2011).

- L'avènement de nouvelles molécules, a conduit les experts à affiner les indications des traitements en hiérarchisant les priorités thérapeutiques en fonction des molécules disponibles (bithérapie pegylée et/ou trithérapie) et des facteurs prédictifs de réponse thérapeutique.

Les nouvelles propositions de l'AFEF sont donc les suivantes :

Recommandations : (AFEF, Novembre 2011).

- La disponibilité de la trithérapie ne modifie pas les indications du traitement de l'hépatite C mais ses modalités.
- Un traitement doit être discuté chez tous les malades naïfs ayant une hépatite chronique C sauf cirrhose décompensée.
- Le traitement est indiqué chez les malades ayant une fibrose modérée (F₂)
- Le traitement doit être rapidement député chez les malades ayant une fibrose sévère (F₃ F₄).
- Chez les malades ayant une fibrose non sévère (F₀ F₁), l'indication du traitement est envisagée au cas par cas, en prenant en compte les facteurs connus de progression de la maladie hépatique (âge, sexe, syndrome métabolique, activité nécrotico-inflammatoire) ainsi que les symptômes et la motivation du patient.
- Les malades non traités doivent être surveillés au moins annuellement selon les recommandations de la HAS.
- La HAS a validé par ailleurs, l'utilisation des outils d'évaluation non invasive de la fibrose. (FIBROTEST, FIBROSCAN, fibromètre, hépascore) dans le suivi annuel de ces malades.

5.2.2.3.- Antiviraux d'action directe : Sofosbuvir

- Les recommandations actuelles du traitement par sofosbuvir : (Mai 2014, actualisés janvier 2015).

Le Sofosbuvir est indiqué chez les patients naïfs avec fibrose sévère F_3 ou cirrhose F_4 . (Ces recommandations reposent sur l'étude d'un très petit nombre de patients)

Les modalités de traitement varient en fonction du génotype.

- **Pour le génotype 1 [F_3 ou F_4] :**

C'est l'association sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine avec un taux de RVS de 93%

- **Pour le génotype 2 [F_3 ou F_4] :**

C'est l'association sofosbuvir + ribavirine avec un taux de RVS de 98%.

- **Pour le génotype 3 :**

La bithérapie pégylée donne un meilleur taux de réponse virologique soutenue que l'association sofosbuvir, ribavirine avec un taux de RVS respectif de 70% vs 60%.

- **Pour le génotype 4 :**

Le traitement de référence reste la bithérapie pégylée avec une RVS : 96%.

- **Pour les génotypes 5 et 6 :**

Vu les données limitées, la bithérapie pégylée reste le traitement de référence.

5.2.3.- Modalités et résultats du traitement par bithérapie pégylé

5.2.3.1.- Patients naïfs :

Les recommandations des conférences de consensus françaises et américaines concernant le traitement par bithérapie pégylée des patients naïfs ont proposé de traiter les patients infectés par un génotype 1 pendant 48 semaines avec fortes doses de ribavirine ce qui permettait d'obtenir un meilleur taux de réponse virologique.

Et qu'une baisse de la charge virale à la 12^{ème} semaine de traitement ($\geq 2 \log_{10} \text{UI/ml}$) était prédictive d'une réponse virologique soutenue.

Pour les patients infectés par un génotype 2 ou 3, la durée de traitement fixée à 24 semaines pouvait être modulée en fonction de la cinétique de la charge virale à S_4 , avec un meilleur taux de réponse virologique soutenue pour une posologie de ribavirine adaptée au poids (BAILLY, 2006), à raison de 15 mg/kg/jour.

Le traitement par bithérapie pégylée repose sur l'administration par voie sous cutané d'interféron pégylé α -2a à la dose de 180 μg /semaine ou l'interféron pégylé α -2b à la dose de 1,5 g/kg/semaine en association avec la ribavirine administrée quotidiennement par voie orale à une posologie adaptée au poids à raison de 10 à 15 mg/kg.

La durée du traitement varie en fonction du génotype. La durée de traitement préconisée est de 48 semaines pour les génotypes 1, 4, 5 et 6 et de 24 semaines pour les génotypes 2 et 3. Ce traitement a permis un taux de réponse virologique soutenue global de 56% pour le pég interféron α -2a (indépendamment du génotype et de la charge virale).

Avec un taux de RVS de 46% pour les patients infectés par un génotype 1, et de 82% pour les patients infectés par un génotype 2 ou 3 (FOURNIER et al., 2008).

Les résultats d'un méta analyse a montré que la prolongation du traitement durant 72 semaines chez les patients ayant une diminution de la charge virale à la 12^{ème} semaine inférieure à 2 log, semblait bénéfique (FOURNIER *et al.*, 2008).

5.2.3.2.- Patients rechuteurs et non répondeurs :

Les résultats des études de large cohorte, ont rapporté un taux de non réponse virologique variant de 31 à 35 % et un pourcentage de rechute de 18% avec le peg interféron α -2a. L'analyse de ces résultats, a attribué l'origine de ces échecs thérapeutiques soit à une résistance virologique, environ 12% des patients naïfs, soit à un traitement insuffisant, arrêt prématuré, réduction de doses, présence de comorbidités, défaut d'adhésion. Un nouveau traitement pourrait être envisagé selon les recommandations d'experts.

5.2.3.3.- Traitement d'entretien :

Les arguments pour le traitement d'entretien :

Au cours de l'hépatite chronique C, l'évolution de la fibrose a une valeur pronostic, et peut être imprévisible chez le malade avec un risque de développer des complications potentiellement mortelles.

L'interféron ayant des propriétés antifibrosantes, le concept d'un traitement d'entretien à faibles doses par interféron pégylé (à raison de 45 μ g en sous cutanée par semaine) à été progressivement instauré chez les patients non répondeurs présentant une fibrose évoluée dans un but de ralentir l'évolutivité de cette fibrose vers des complications ultimes. Le bénéfice d'un tel traitement a été évalué par les études HAL T C, COPILOT et EPIC3 et s'avère décevant.

Il serait licite d'inclure les patients avec fibrose extensive F₃ et/ou F₄, et répondeurs biochimiques à la bithérapie pégylée, dans des études randomisées (hors protocole) en évaluant le bénéfice risques, et dans l'attente de disponibilité des nouveaux traitements pangénomiques et à action antivirale puissante (BronowIKI *et al.*, 2009).

5.2.3.4.- Durée du traitement :

La durée du traitement préconisée varie en fonction du génotype. Pour les patients infectés par un génotype 1, 4, 5 ou 6, la durée du traitement proposée est de 48 semaines.

Une évaluation de la charge virale est réalisée avant le début du traitement et à la 12^{ème} semaine de celui-ci (S₁₂). Si une réponse virologique précoce est obtenue (diminution de la charge virale \geq 2log à la semaine S₁₂), le traitement est poursuivi jusqu'à la 24^{ème} semaine (S₂₄). Une recherche de l'ARN viral est effectuée à la 24^{ème} semaine et si l'ARN est négatif, le traitement est alors poursuivi jusqu'à la 48^{ème} semaine (S₄₈).

On définit également la réponse biochimique sous traitement qui se caractérise par une normalisation des transaminases à la fin du traitement sans réponse virologique, et la réponse histologique qui est appréciée par une amélioration des scores d'activité et/ou de fibrose à la fin du suivi post-thérapeutique.

Cette réponse histologique est un important critère de jugement du bénéfice du traitement.

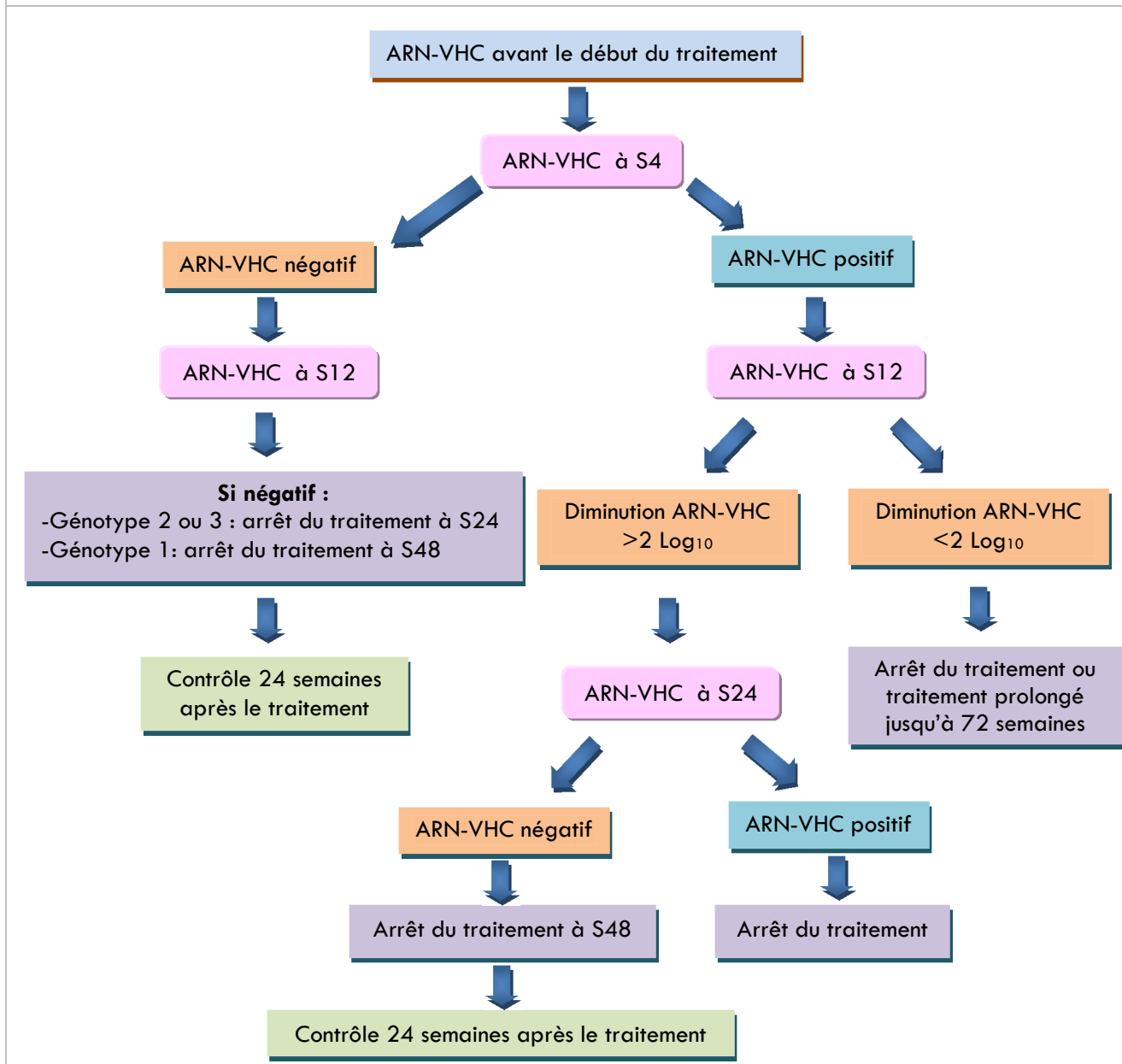
En l'absence de réponse virologique précoce à S₁₂ (diminution de la charge virale $<$ 2log), ou en cas de persistance d'un ARN VHC positif à S₂₄, le traitement antiviral peut être interrompu, si l'objectif de celui était d'obtenir une éradication virale.

Le traitement pourrait être poursuivi dans un but antifibrosant.

- Pour les patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3, le traitement est proposé pour une durée de 24 semaines, avec possibilité de raccourcir ou de prolonger le traitement en fonction des résultats de quantification de la charge virale à S₄ et S₁₂.
- Une évaluation de la réponse virologique à la 4^{ème} semaine de traitement est actuellement recommandée puisqu'elle représente un puissant facteur prédictif de réponse au traitement, et qu'elle permettrait de réduire la durée de traitement chez certains patients avec réponse rapide.

5.2.3.5.- Algorithme du traitement par bithérapie pégylée :

Fig 30 : Algorithme du traitement de l'hépatite virale C



Source : Fournier C. et al., Traitement de l'hépatite C, Hépatologie 2008

5.2.4.- Résultats du traitement par bithérapie pégylée : Profils de réponse

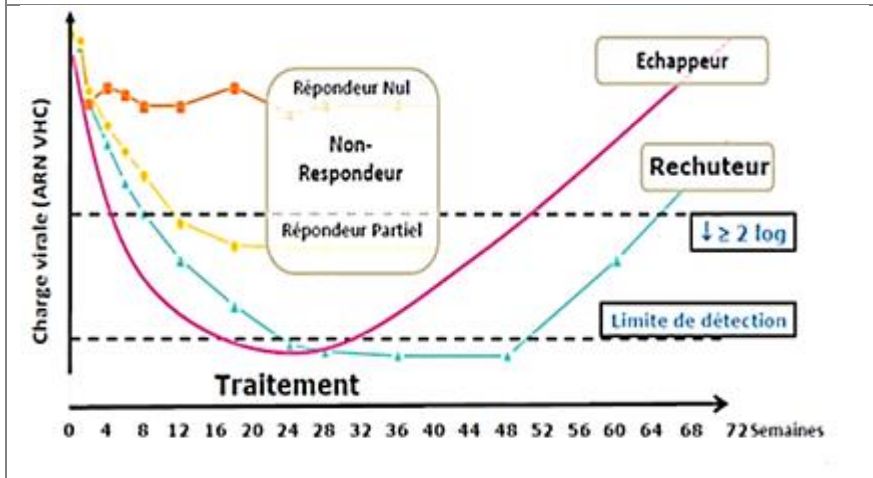
Les conférences de consensus ont permis de définir plusieurs types de réponses :

La réponse virologique est évaluée durant le traitement, à la fin de celui-ci et 24 semaines après la fin du traitement et repose sur la recherche de l'ARN viral C par des techniques de reverse transcriptase polymérase chain réaction (RT – PCR), sensibles.

Différents profils de réponse sont définis comme suit :

- Une réponse virologique prolongée ou soutenue (RVS) se caractérise par un ARN viral C indétectable à la fin du traitement et 6 mois après l'arrêt de celui-ci. La plupart des études ont montré que lorsque l'ARN viral C restait indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement, les risques de rechute virologique tardive devenaient très faibles n'excédant pas 5% au cours des périodes de suivi de 4 à 7 ans, la RVS définie la guérison virologique.
- Une non réponse au traitement si l'ARN VHC reste détectable en fin de traitement.
- Une rechute lors d'une négativation de l'ARN-VHC sous traitement et à la fin de celui-ci, avec repositivation durant le suivi post-thérapeutique de 24 semaines.
- Un échappement, si l'ARN VHC devient indétectable au cours du traitement mais se positive à nouveau avant la fin de celui-ci.
- Le profil de réponse est guidé par le résultat de la PCR aux différents temps du traitement, à la 4^{ème} semaine de traitement (réponse S₄) et à la 12^{ème} semaine de traitement (réponse S₁₂)

Fig 31: Profils de réponse au traitement

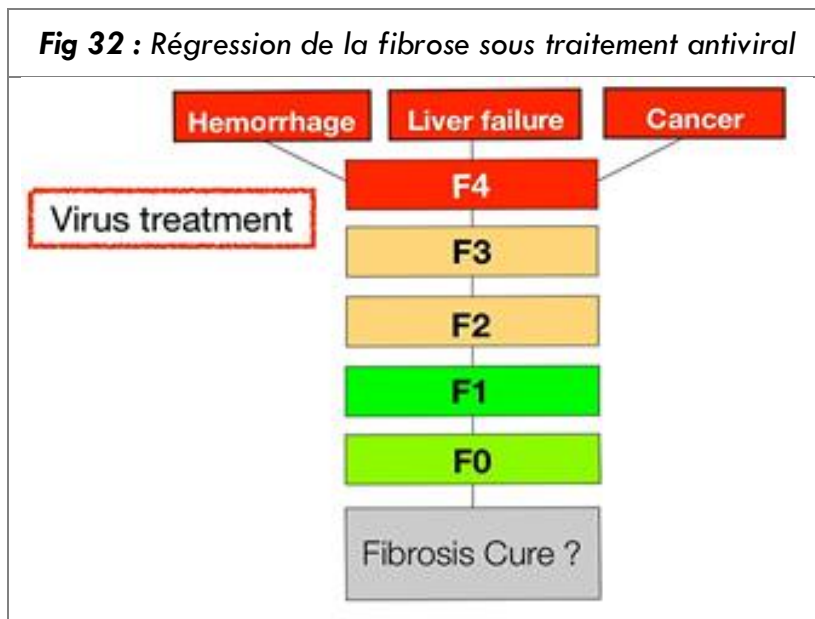


Source : Shiffman M., *Cutt Gastroenterol Rep* 2006 8 : 46-52

Type de réponse	Définition
Réponse Virologique Rapide (RVR)	ARN < seuil à S 4
Réponse Virologique Précoce (S12) - partielle* - complète	↘ ARN ≥ 2 log à S 12 ARN < seuil à S 12
Réponse Virologique en fin de Trt	ARN < seuil à S 24 ou S 48
<u>Réponse Virologique Soutenue</u>	ARN < seuil 6 mois après l'arrêt du Trt
Rebond	Réapparition ARN sous Trt
Rechute	Réapparition ARN après l'arrêt du Trt
Non répondeur	ARN > seuil après S 24
Répondeur partiel	↘ ARN ≥ 2 log à S12 mais ARN > seuil à S 24
Répondeur nul	↘ ARN < 1 log à S12 et <2 log à S 24

Source : Miaillhes *Hépatites virales* 2013

Fig 32 : Régression de la fibrose sous traitement antiviral



Source : Poynard, J Hepatol 2013

5.2.5.- Efficacité du traitement : études princeps

Deux types d'interféron pégylé différant par leurs propriétés pharmacocinétique et chimique, ont été développés. Les deux ont montré une efficacité significativement supérieure par rapport aux interférons non pégylé dans de nombreuses études cliniques.

• Etude de **MANNSet al. , 2001**^[131]

Il s'agissait d'un essai randomisé comparant le peg interféron α -2b associé à la *ribavirine* et l'interféron α -2b associé à la *ribavirine*. Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de ces traitements et d'identifier des facteurs prédictifs de réponse au traitement par peg interféron α -2b ; elle comportait 3 groupes de patients :

1^{er} groupe recevait de l'interféron α -2b (3 M UI, trois fois/semaine) associé à de la *ribavirine* (1000 à 1200 mg/j)

2^{ème} groupe recevait l'association du peg interféron α -2b à la dose de 1,5 μ g/kg une fois/semaine avec 800mg/j de *ribavirine*

3^{ème} groupe recevait du peg interféron α -2b à la dose de 1,5 μ g/kg par semaine pendant 4 semaines puis 0,5 μ g/kg/semaine et 1000 à 1200 mg/j de *ribavirine* pendant une durée totale de traitement de 48 semaines.

Cette étude a montré que le taux de RVS était significativement plus élevé dans le groupe recevant le peg interféron α -2b à la dose de 1,5 μ g/kg (54%) que dans le groupe recevant le peg interféron à une dose plus faible ou celui recevant l'interféron ; 47% pour chacun de ces deux groupes. Le bénéfice du peg interféron α -2b à la dose 1,5 μ g/kg était plus apparent pour les patients infectés par un VHC de génotype 1.

En effet, les taux de RVS dans les 3 groupes étaient respectivement de 42%, 34%, et 33%, alors que pour les patients infectés par un virus à génotype 2 ou 3, le taux de RVS était d'environ 80% pour tous les groupes. La proportion de patients ayant rechuté à la fin du suivi était faible dans les trois groupes (18%, 16% et 14% respectivement).

Dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée de peg interféron α -2b, 75% des patients ayant négativé leur charge virale pour la première fois à la 12^{ème} semaine de traitement ont obtenu une RVS, alors que seulement 32% de ceux ayant négativé leur charge virale pour la première fois à la 24^{ème} semaine de traitement ont obtenu une RVS.

Parmi les patients qui ont négativé leur charge virale pour la précocité au traitement est donc associée à une meilleure chance d'éradication virale. Dans les trois groupes, une amélioration des lésions histologiques a été observée chez 90% des patients répondeurs soutenus et chez 44% des patients non répondeurs. Les effets indésirables observés étaient similaires dans les trois groupes, mais les modifications de dose étaient plus fréquentes dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée de peg interféron [131].

En résumé, cette étude laisse suggérer que le traitement le plus efficace contre l'infection chronique par le VHC est l'association de la *ribavirine* avec le peg interféron α -2b à 1,5 μ g/kg/semaine.

- **Etude de FRIED et al. , 2002** [132]

Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association peg interféron α -2a plus *ribavirine*, interféron α -2b plus *ribavirine* et peg interféron α -2a seul.

Les patients traités avec l'association peg interféron α -2a plus *ribavirine* ont obtenu un meilleur taux de réponse virologique à la fin du traitement que les patients traités avec l'association interféron α -2b plus *ribavirine* (69% versus 59%) ou avec l'association peg interféron α -2b plus placebo (69% vs 59%).

Le taux de RVS était également significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu le peg interféron α -2a associé à la *ribavirine* que dans celui ayant reçu l'interféron α -2a associé à la *ribavirine* (56% vs 29%), ou celui ayant reçu le peg interféron α -2a seul (56% vs 29%).

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, les taux de RVS étaient respectivement de 46%, 36% et 21% pour les 3 groupes. Parmi les patients infectés par un virus de génotype 1 avec une forte charge virale ($> 2,10^6$ copies/ml), 41% de ceux ayant reçu le peg interféron α -2a associé à la *ribavirine* ont obtenu une RVS, contre 33% pour ceux ayant reçu l'interféron α -2b associé à la *ribavirine*.

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, le taux de RVS était significativement plus élevé chez les patients traités avec l'association du peg interféron α -2a et de la *ribavirine* que chez ceux traités avec l'association du l'interféron α -2b et de la *ribavirine* (76% vs 61%).

Parmi les cirrhotiques, 43% des patients traités avec l'association peg interféron α -2a plus *ribavirine* ont obtenu une RVS contre 33% pour ceux traités avec l'association peg interféron α -2b plus *ribavirine*. Dans cette étude, 97% des patients qui n'ont pas eu une réponse

précoce au traitement par l'association peg interféron α -2a plus ribavirine à la 12^{ème} semaine de traitement, n'ont pas obtenu de RVS.

La tolérance globale au traitement était similaire dans les 3 groupes, cependant, l'incidence du symptôme pseudogrippal et de la dépression était plus faible dans les groupes ayant reçu le peg interféron α -2a que dans celui ayant reçu l'interféron α -2b associé à la *ribavirine*. Une monothérapie avec du peg interféron α -2a est généralement mieux tolérée que les bithérapies contenant de la *ribavirine* [132].

En résumé, cette étude a montré que pour combattre le virus de l'hépatite C, l'association du peg interféron α -2a et de la ribavirine est à l'origine d'un avantage clinique considérable par rapport à un traitement associant l'interféron α -2b et la *ribavirine* ou un traitement par peg interféron α -2a seul.

- **Etude IDEAL, 2009** [133]

L'étude IDEAL a comparé, chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, l'efficacité et la tolérance des traitements associant la *ribavirine* au peg interféron α -2b à la dose standard de 1,5ug/kg, au peg interféron α -2b à la dose de 1,0 μ g/kg ou au peg interféron α -2a pendant 48 semaines. Elle a montré que les taux de RVS ne différaient pas significativement entre ces différents groupes. En effet, le taux de RVS était de 39,8% avec le peg interféron α -2b à la dose standard, 38,0% avec le peg interféron α -2b à la dose de 1,0 μ g/kg et 40,9%, avec le peg interféron α -2a.

Le taux de rechute quant à lui était de 23,5% avec le peg interféron α -2b à la dose standard, 20,0% avec le peg interféron α -2b à 1,0 μ g/kg, et 31,5% avec le peg interféron α -2a.

Le taux de réponse à la fin du traitement était plus important dans le groupe ayant reçu le peg interféron α -2a mais le taux de rechute était également supérieur.

Parmi les patients avec un ARN-VHC indétectable dès la 4^{ème} ou la 12^{ème} semaine de traitement, une réponse virologique soutenue était obtenue chez respectivement 86,2% et 78,7% des patients. Dans les 3 groupes, une réponse virologique précoce était donc fortement associée à une réponse virologique soutenue.

Cette étude a montré que moins de 5% des patients qui ont obtenu une réduction de leur charge virale inférieure à 1log₁₀ UI/ml par rapport à leur charge virale de base à la semaine 4, ont obtenu une réponse virologique soutenue.

On n'a également constaté qu'une charge virale qui devenait indétectable tardivement au cours du traitement, après 12 semaines, était associée à une plus grande probabilité de rechute après l'arrêt du traitement.

Cette étude a également montré qu'une augmentation de l'exposition à la *ribavirine* pendant le traitement était associée à une plus grande probabilité de RVS chez tous les patients. Néanmoins, une réduction de dose de ribavirine à cause de l'anémie associée au traitement ne semblait pas diminuer la probabilité de RVS.

Le taux de RVS était supérieur chez les patients qui avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl pendant le traitement et qui ont nécessité une réduction de dose de ribavirine, comparé à ceux ayant un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl.

Malgré une réduction de dose de ribavirine allant jusqu'à 50% chez les patients recevant le peg interféron α -2a, les patients anémiques avaient un taux supérieur de RVS, d'autre pas, on a constaté que la tolérance était similaire entre les différents groupes.

Des effets indésirables sévères étaient observés dans 8,6 à 11,7% des patients. Les effets indésirables les plus fréquents étaient le syndrome pseudo-grippal, la dépression, l'anémie et la neutropénie.

Pour conclure, ces trois études ont montré que la pégylation de l'interféron a apporté un réel intérêt dans la thérapeutique de l'hépatite C chronique et plus particulièrement pour les patients infectés par un VHC de génotype 1. On a également pu constater qu'une réponse virologique précoce était associée à une meilleure chance d'éradication virale.

5.2.6.- Prédiction de la réponse virologique et optimisation du traitement :

Compte tenu de l'importance des effets indésirables et du coût du traitement, pouvoir identifier des facteurs prédictifs de réponse à la bithérapie pégylée est fortement souhaitable afin de pouvoir affiner les schémas thérapeutiques.

Cela permettrait d'optimiser et d'individualiser le traitement, notamment pour les patients infectés par un virus de génotype 1, améliorant ainsi la réponse antivirale.

Une identification précoce des patients ayant peu de chance d'obtenir une RVS peut permettre de limiter l'expérience pour le patient d'effets indésirables altérant sa qualité de vie, et de réduire les dépenses de santé.

Ainsi de nombreux facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement ont été mis en évidence et plusieurs études récentes, ont évalué la possibilité d'optimiser le traitement de référence en fonction de ces facteurs prédictifs.

5.2.6.1.- Facteurs prédictifs pré thérapeutiques :

• Facteurs cliniques et épidémiologiques :

• • Origine ethnique des patients :

Plusieurs études ont montré que l'origine ethnique des patients était un facteur étroitement associé à la réponse au traitement. On a constaté que les patients afro-américains avaient moins de chance d'obtenir une RVS que les autres patients et notamment que les caucasiens. De même, les patients d'origine latine tendent également à avoir un taux de RVS plus faible que les caucasiens alors que ceux d'origine asiatique semblent avoir un meilleur taux de RVS que les caucasiens.

• • Age et sexe des patients :

Concernant le traitement du VHC, toutes les études concluent qu'un âge jeune est corrélé à une meilleure réponse virologique soutenue et un âge supérieur ou égal à 40 ans serait un facteur associé à une rechute.

De même des études ont montré que le sexe féminin était plus favorable à une RVS que le sexe masculin.

Une étude japonaise a cependant établi que le taux des RVS est significativement élevé chez les femmes pour un âge inférieur ou égal à 39 ans, mais qu'il n'y avait pas de différence entre les deux sexes à partir d'un âge de 40 ans.

• • Poids et syndrome métabolique :

Outre les facteurs virologiques, les facteurs métaboliques semblent jouer un rôle important dans la réponse au traitement antiviral.

• • Obésité :

Dans une étude américaine, une obésité définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m² était un facteur indépendant de non réponse à la bithérapie pégylée [134]. D'autres études ont montré qu'un poids ≤ 75 kg était un facteur prédictif de RVS [135].

Une posologie insuffisante de peg interféron et/ou de Ribavirine chez les patients ayant un sur poids pourrait être une des explications de cette mauvaise réponse.

Les résultats des études de doses avec le peg IFN et la ribavirine en fonction du poids des patients non répondeurs sont en faveur de cette hypothèse.

Cependant d'autres mécanismes, telles que la stéatose et l'insulino résistance sont également intriqués.

• • Stéatose :

Il est maintenant établi, que la stéatose métabolique est un facteur de non réponse au traitement antiviral chez les patients infectés par un génotype non 3, POYNARD et al., ont montré que la présence d'une stéatose supérieure à 5% lors de la biopsie initiale était associée à une diminution de 25% de la réponse virologique soutenue chez les patients infectés par génotype 1 [136]. Par contre chez les patients infectés par un génotype 3, le caractère viral de la stéatose est confirmé par la régression de celle ci chez les répondeurs virologiques prolongés.

Le mécanisme de cette non réponse, serait du à une altération des fonctions cellulaires par la surcharge lipidique ou encore une diminution des aires de contact entre les médicaments et les membranes cellulaires hépatiques.

• • Insulino-résistance :

L'insulino-résistance est définie comme une situation dans laquelle les cellules deviennent résistantes à l'insuline. Cette insulino-résistance est souvent associée au syndrome métabolique, à une obésité androïde ou à un diabète de type 2. Une définition universelle du syndrome métabolique a été proposée.

Le taux de réponse virologique au traitement antiviral pourrait être fortement conditionné par le degré d'insulino résistance des patients. L'indice de HOMA initial serait un facteur prédictif indépendant de réponse virologique. Pour un HOMA inférieur à 2, compris entre 2 et 4, ou supérieur à 4, le taux de réponse virologique soutenue passait de 60 à 40 et 20% respectivement.

L'influence du degré d'insulino-résistance mesuré par l'index de HOMA sur la réponse virale chez les patients traités par bithérapie a été confirmée par une majorité d'études et ceci quel que soit le génotype.

Dans la majorité des études, la valeur seuil du HOMA pour la prédiction de la réponse est à 2, (SERFATY, 2010).

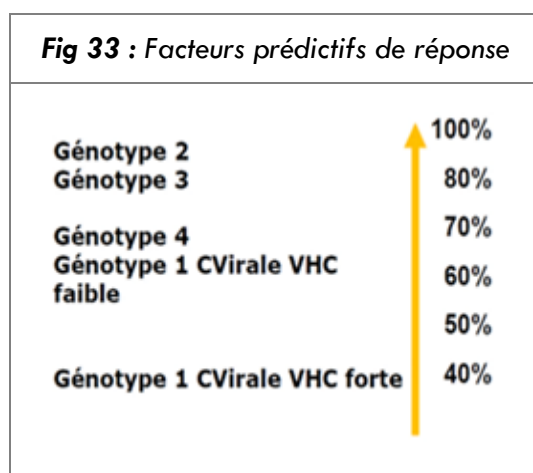
Cependant le diagnostic de l'insulino-résistance repose sur des valeurs de l'indice HOMA supérieur à 3, voir 4, ce qui pourrait expliquer l'absence de prédiction de l'indice HOMA dans plusieurs études.

• • Consommation d'alcool:

Une relation dose dépendante entre la consommation d'alcool et la réponse au traitement par interféron a été suggérée dans quelques études. La consommation d'alcool pouvant affecter l'observance du traitement. La réduction de la consommation d'alcool voir l'abstinence est nécessaire avant de débiter le traitement anti-viral.

• • Facteurs histologiques :

Plusieurs études ont montré que le stade de fibrose hépatique des patients était inversement corrélé avec le taux de RVS [137, 138, 139]. La fibrose serait un facteur prédictif de résistance au traitement. La présence d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose est associée à un plus faible taux de réponse au traitement. Le degré d'activité inflammatoire pourrait influencer également la réponse au traitement, certaines études ont pu mettre en évidence qu'une inflammation portale marquée et une nécrose fragmentaire étaient associées à une non-réponse au traitement.



Source : Miaillhes, Hépatites virales 2013

• • Facteurs biochimiques :

Une association entre le profil lipidique des patients et la gravité de la maladie a été soulignée.

Le cycle du VHC est fortement lié au métabolisme des lipoprotéines, car le récepteur au LDL cholestérol est également un récepteur au virus.

De ce fait, il a été montré qu'un taux initial élevé en cholestérol total, LDL cholestérol et Triglycérides est associé de façon, indépendante à une meilleure RVS. En effet les récepteurs aux LDL semblent être des récepteurs potentiels pour le VHC et une inhibition compétitive de la fixation du virus sur ces récepteurs par le LDL a été suggéré, d'où le rôle potentiel des lipides sériques dans la régulation de la clairance du VHC [141].

• • Enzymes hépatiques :

L'association entre la valeur basale des transaminases et la RVS n'est pas nette, en revanche, des GGT basses en prétraitement seraient associées à une RVS dans de nombreuses études.

• • Taux basal de vitamine D :

Des études récentes ont suggéré que le statut en vitamines D des patients pouvait influencer le taux de réponse virologique à la bithérapie suggérant un effet bénéfique de la vitamine D sur la clairance virale et un effet synergique avec la bithérapie pegylée [142].

• • Facteurs génétiques de l'hôte :

Récemment, des facteurs liés à l'hôte, en particulier génétiques ont été identifiés.

Plusieurs études ont mis en évidence des polymorphismes génétiques, qui pourraient agir sur la réponse au traitement par bithérapie pegylée, dont le plus important est situé sur le chromosome 19 à proximité du gène IL-28B codant l'interféron λ 31 qui est une cytokine entraînant la stimulation de nombreux gènes (IFN stimulated genes) impliqués dans la réponse antivirale.

Il a été montré que les individus Homozygotes pour l'allèle C (génotype CC) infectés par un VHC de génotype 1 avaient un taux de réponse virologique soutenue après traitement par bithérapie pegylée de 80%, alors que celui des patients Hétérozygotes C/T et homozygotes T/T étaient respectivement de 39 et 25% [143].

Ce polymorphisme favorable est rencontré plus fréquemment dans la population caucasienne que dans la population d'origine Africaine, ce qui pourrait expliquer les différences de réponse au traitement au sein de ces populations.

Le polymorphisme de L'IL_{28B}, apparaît comme un facteur prédictif plus fort que les autres facteurs habituellement associés à la réponse au traitement tels que la charge virale initiale, le stade de fibrose ou l'origine ethnique.

D'où l'intérêt de réaliser l'analyse du polymorphisme de l'IL_{28B} avant de commencer un traitement anti viral, pour préciser les chances de succès à la bithérapie pegylée.

D'autres études ont montré que la valeur prédictive de la RVS de L'IL_{28B} pouvait être améliorée en l'associant au taux sanguin de la protéine IP 10 (IFN- γ - induced protéin 10). En effet, la protéine IP 10, sécrétée par plusieurs types de cellules en réponse à l'interféron gamma, serait un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement quand son taux sanguin est supérieur à 400 pg/ml, car elle pourrait gérer l'activité des interférons exogènes en modifiant leurs voies de signalisation.

Parmi les études récentes centrées sur les facteurs génétiques, on trouve également le polymorphisme du gène de l'IT PA (inosine triphosphatase). Des chercheurs ont révélé que les génotypes AA et CA protégeaient de l'anémie, seuls les patients homozygotes CC, connaissaient des anémies sévères. L'identification de ce facteur permettrait d'anticiper l'anémie et donc d'améliorer la prise en charge du patient (HENAFF, 2011). De ce fait, le génotypage de l'hôte, au même titre que le génotypage du virus, devrait faire partie intégrante de l'arbre décisionnel du traitement de l'hépatite C.

- • **Facteurs virologiques :**

- **Génotype :**

Il s'agit du principal facteur prédictif de réponse au traitement chez les patients atteints d'hépatite C chronique traités par bithérapie pegylée. Déterminer le génotype de VHC par lequel le patient est infecté est indispensable avant d'entreprendre un traitement, car il conditionne la durée de celui-ci.

La majorité des études concluent que les patients infectés par génotype non-1 ont un meilleur taux de RVS que ceux infectés par génotype 1. Le taux de RVS chez les patients infectés par un virus de génotype 1 varie entre 41% et 52% après 48 semaines de traitement par bithérapie pegylée, alors qu'il varie entre 76 et 84% pour les génotypes 2 et 3 [144].

La sensibilité des génotypes 5 et 6 au traitement anti viral est similaire à celle des génotypes 2 et 3 [145]. Pour les patients infectés par un génotype 4, les taux de RVS se situent entre 65 et 72%. Les patients infectés par un sous-type 1a ont tendance à avoir un plus faible taux de RVS (33.6%) que ceux infectés par un sous-type 1b (39%).

- **Charge virale :**

La charge virale pré-thérapeutique est un facteur prédictif de RVS, important. Toutes les études s'accordent pour dire que les patients ayant une faible charge virale basale ($\leq 800\,000$ UI/ml ou $\leq 600\,000$ UI/ml) ont un meilleur taux de RVS que les patients avec une charge virale élevée [146].

- **Quasi espèces :**

Le nombre de quasi espèce serait également un facteur prédictif de RVS. Chez les patients ayant obtenu une RVS sous traitement, le nombre de quasi espèces diminue rapidement au cours des 12 premières semaines de traitement.

5.2.6.2.-Facteurs prédictifs durant le traitement :

- **Cinétique virale :**

La cinétique de la réponse virologique est l'un des meilleurs facteurs prédictifs de RVS. Plusieurs études ont montré que la probabilité d'obtenir une RVS augmentait avec la rapidité de négativation virale en effet une réponse virologique précoce définie par une diminution de la charge virale supérieure à $2 \log_{10}$ par rapport à la charge virale initiale, est associée à une meilleure probabilité de RVS et qu'à l'inverse une diminution de l'ARN virale $< 2 \log_{10}$ à la semaine 12 de traitement est un des meilleurs facteurs prédictifs de non-réponse au traitement.

De même une charge virale indétectable dès la 4^{ème} semaine de traitement est un très fort facteur prédictif de RVS à la bithérapie pegylée.

- **Evolution des paramètres hématologiques :**

Différentes études ont montré que les patients qui obtenaient une réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement, avaient une diminution plus importante de leurs paramètres hématologiques, pour les polynucléaires neutrophiles et le taux d'hémoglobine. Cette modification des paramètres hématologiques pourrait être corrélée à l'activité antivirale du traitement. L'absence de cet effet hématologique serait en faveur d'une faible réponse au traitement.

Selon certaines études, recevoir des facteurs de croissance hématopoïétiques pendant le traitement serait également associé à de meilleures chances de RVS.

- **Dose de ribavirine et de peg-interféron :**

D'après l'étude de MANNIS, les patients ayant reçu une posologie de ribavirine supérieure à 10,6 mg /kg/ jour ont obtenu un meilleur taux de RVS. Que ceux ayant reçu une dose moindre (61% vs 50%).

Le principe d'adaptation des doses de *ribavirine* selon le poids du patient est actuellement admis. Une dose moyenne de ribavirine d'environ 15 mg/kg/ jour serait un facteur prédictif de réponse virologique rapide d'après certaines études.

Une autre étude a montré que recevoir au moins 80% de la dose prévue de ribavirine a un impact positif sur le taux de RVS chez les patients traités par peg interféron α -2a et *ribavirine*.

Des analyses rétrospectives montrent également que les diminutions de posologie, souvent impératives à cause d'intolérance, ou des arrêts prématurés de traitement, sont des facteurs importants d'échec thérapeutique. Donc un nouveau concept d'adaptation des doses de ribavirine en fonction des concentrations plasmatiques cibles, pourrait optimiser les chances de réponse soutenue au traitement.

- **Durée de traitement :**

Des études ont également montré qu'il existait une relation positive entre la durée du traitement et le taux de RVS. L'étude d'HADZIYANNIS s'est intéressée à l'impact de différentes durées de traitement et de dose variables de ribavirine associée au peg IFN α 2b. Pour les génotypes 1, les meilleurs taux de réponse (47%) étaient obtenus chez les malades recevant 48 semaines de bithérapie et de fortes doses de ribavirine. Chez les patients de génotype 2 ou 3, les taux de réponse étaient identiques après 24 ou 48 semaines de traitement chez les patients recevant de faibles ou de fortes doses de ribavirine (79 - 84%) [147].

Concernant la bithérapie pégylée dans les recommandations de traitement validées par les conférences de consensus, seuls le génotype et la mesure de la charge virale à la 12^{ème} semaine de traitement chez les malades infectés par un VHC de génotype 1 étaient reconnus comme facteurs influençant le taux de RVS et utilisés pour moduler la durée du traitement.

Cependant plusieurs études ont évalué le taux de RVS en fonction de la charge virale pré thérapeutique et la réponse virologique rapide (ARN-VHC- négatif à la 4^{ème} semaine de traitement) et ont permis d'affiner l'algorithme décisionnel du traitement avec la possibilité d'augmenter ou de réduire la durée du traitement en fonction de ces deux paramètres sans compromettre les taux de RVS.

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, la durée de leur traitement peut être réduite à 12 ou 16 semaines au lieu de 24 semaines prévues initialement, en cas de faible charge virale initiale (<600 000 UI/ml) et de négativation de la charge virale à la 4^{ème} semaine de traitement.

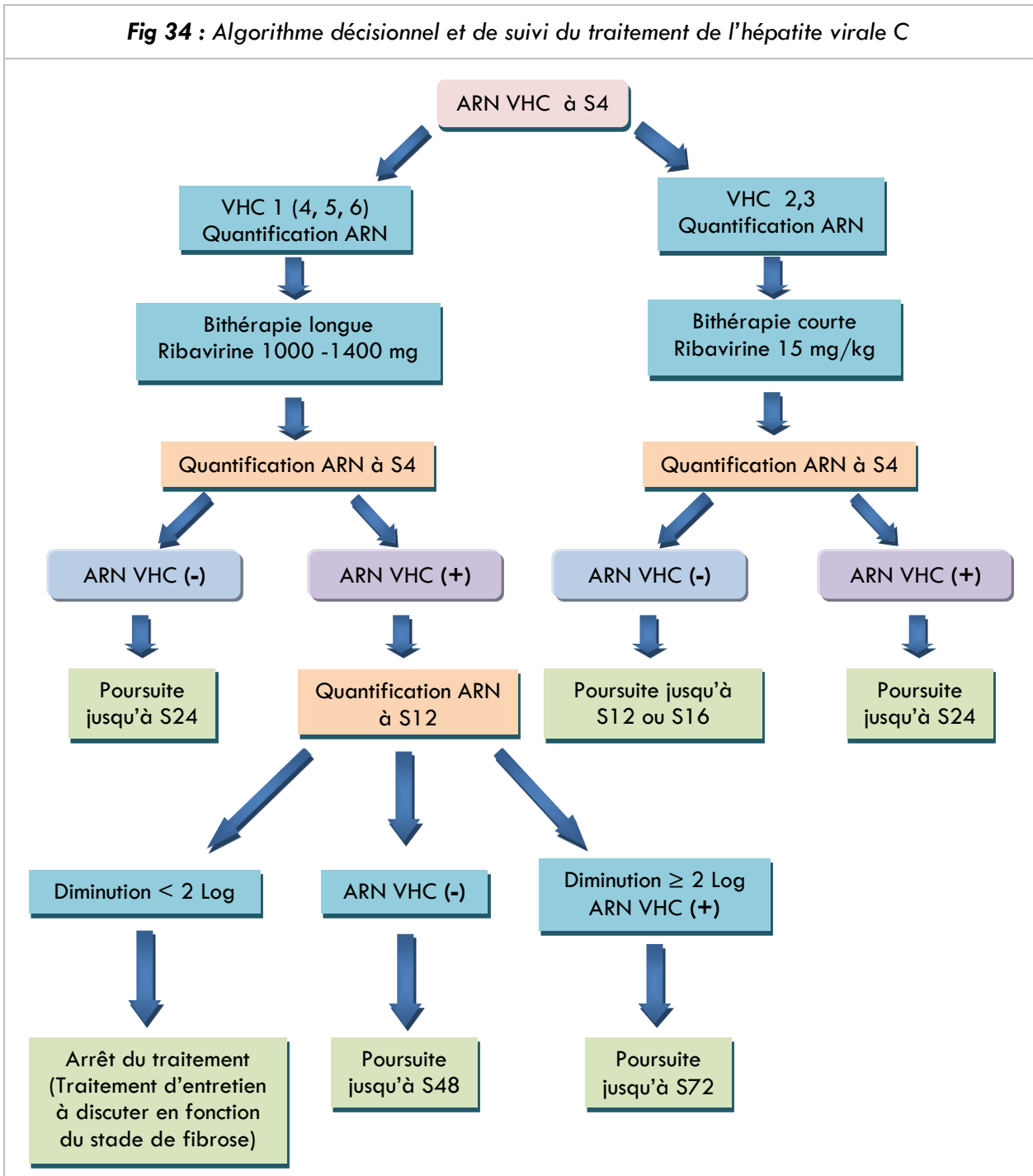
La durée du traitement est maintenue à 24 semaines, si le patient présente une charge virale pré thérapeutique élevée. (>800 000 UI/ml) ou si la quantification de l'ARN viral est positive à S₄.

Pour les malades infectés par un VHC de génotype 1, ayant une charge virale pré thérapeutique faible (<600 000 UI/ml) et une réponse virologique rapide à la 4^{ème} semaine, un traitement de 24 semaines pourrait s'avérer suffisant.

A l'inverse, des études multicentriques, ont révéle le bénéfice de prolonger le traitement jusqu'à 72 semaines, pour ces patients, si l'ARN viral reste détectable à la 12^{ème} semaine, en dépit d'une décroissance $\geq 2 \log_{10}$.

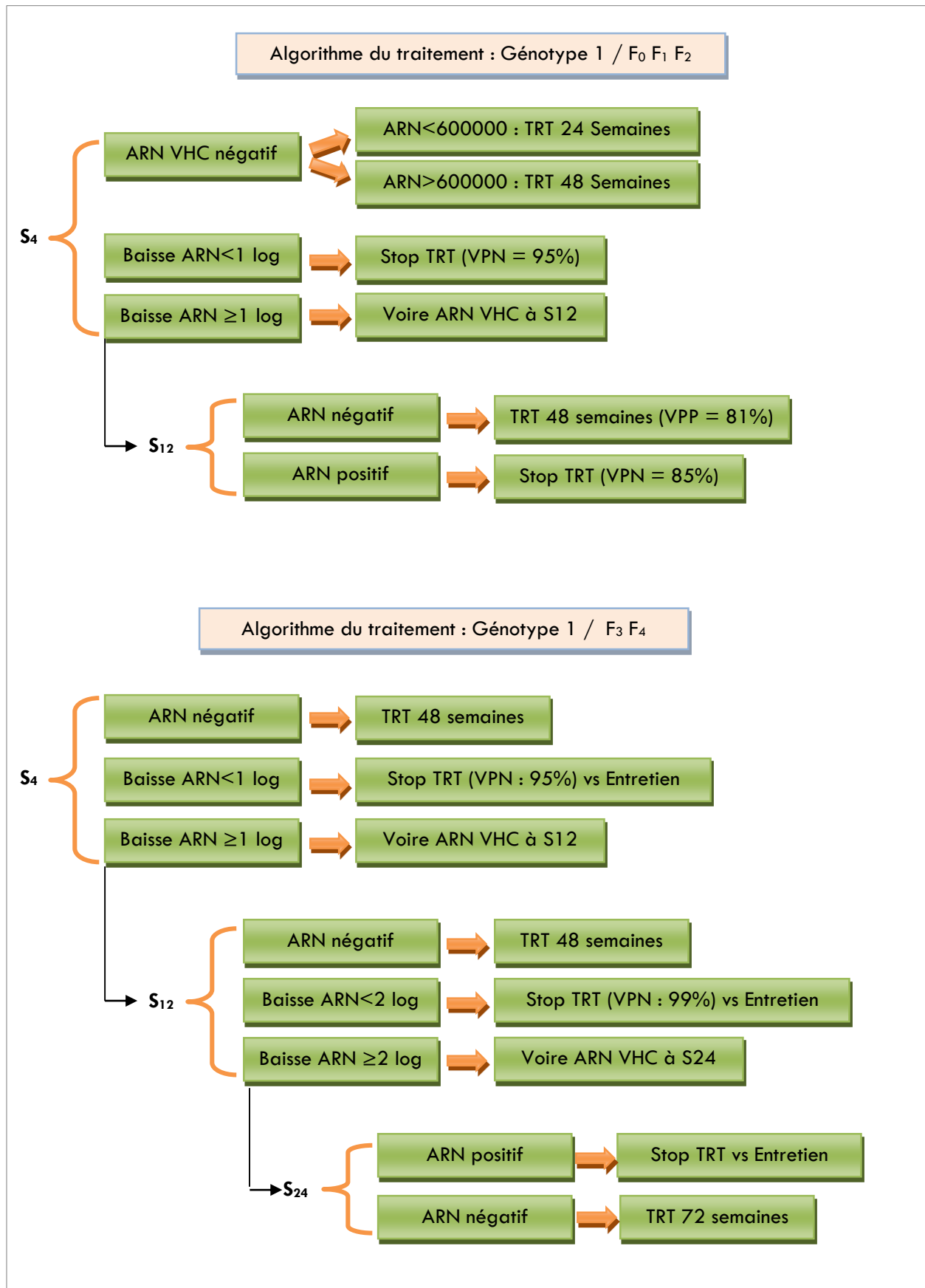
La réponse virologique rapide à la 4^{ème} semaine de traitement, s'est révélée un facteur prédictif important de la guérison, quel que soit le génotype, mais il est impératif de tenir compte des autres facteurs pronostiques (âge, poids, degré de fibrose et comorbidités) avant d'envisager un traitement antiviral plus court (FOURNIER et al., 2008).

Fig 34 : Algorithme décisionnel et de suivi du traitement de l'hépatite virale C



Source : Fournier et al., 2008

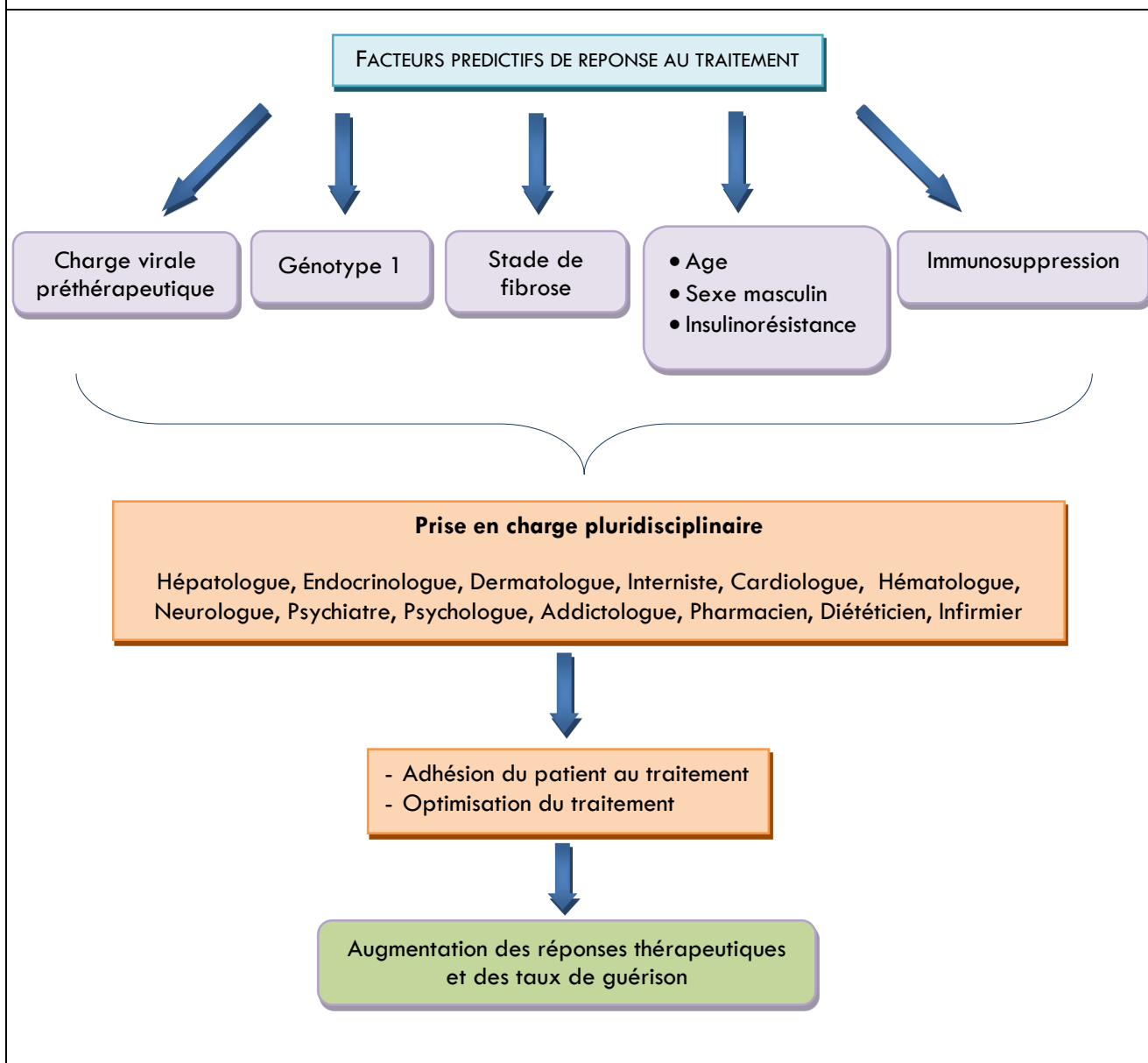
Fig 35 : Algorithme du traitement du génotype 1 en fonction du stade de fibrose
 Source : Bourlière M.1^{er} Forum interdisciplinaire - Prise en charge des hépatites virales C 2010



• **Observance du traitement :**

Les principaux effets indésirables du traitement par interféron pégylé et *ribavirine* sont somatiques et psychiatriques et altèrent la qualité de vie des patients. Une mauvaise tolérance au traitement est un motif fréquent de diminution posologique et conduit dans 10 à 15% des cas à un arrêt thérapeutique, ce qui compromet les chances d'obtenir une éradication virale [148].

Fig 36 : Schéma synthétique des facteurs prédictifs de réponse au traitement retrouvés dans la littérature



5.2.7.- Tolérance au traitement :

Les effets indésirables par l'interféron pégylé et ribavirine peuvent entraver la poursuite du traitement.

5.2.7.1.- Effets indésirables induits par l'interféron alpha [149, 150, 151, 152]

Les effets indésirables induits à la suite de l'injection d'interféron sont fréquents, mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement :

- Le syndrome pseudogrippal fait de fièvre, frissons, sueurs, céphalées, arthralgies et myalgies est le plus fréquent retrouvé dans environ 50% des cas. Il est maximal dans les heures qui suivent la première injection puis s'atténue au fil des semaines. Il est bien contrôlé par la prise de 1 gramme de paracétamol une demi-heure avant l'injection [50], spontanément régressif après quelques semaines de traitement.

- L'asthénie retrouvée dans 70% des cas, peut être invalidante, elle pourrait être majorée par les troubles du sommeil ou l'anémie.

- D'autres manifestations telles qu'une anorexie ou une perte de poids parfois importante peuvent survenir au décours du traitement.

- Des manifestations hématologiques surviennent dans environ 30% des cas représentées par une thrombopénie et une neutropénie essentiellement.

Favorisées par l'existence d'une neutropénie ou une thrombopénie préexistante, fréquentes chez le patient cirrhotique pouvant entraver la poursuite du traitement.

- Parmi les manifestations cutanées les plus fréquemment retrouvées, on observe dans 50% des cas des réactions au point d'injection à type de rougeur ou d'inflammation, une alopecie, avec une fréquence de 30%, généralement modérée, et réversible après l'arrêt du traitement.

Une xérose cutanée peut également être retrouvée avec la même fréquence, avec sécheresse oculaire et des muqueuses.

Les lésions eczématiformes et le prurit sont plus rares, et surtout liés à la prise de *ribavirine*

- L'infection peut causer des troubles digestifs à type de nausées, vomissements douleurs abdominales, diarrhée ou constipation dans 20 à 30% des cas.

- Des troubles psychiatriques et une neurotoxicité sont fréquentes sous traitement par interféron et se manifestent le plus souvent par une asthénie chronique, une insomnie (30%) une altération de l'humeur, de la nervosité, de l'anxiété (20%), de l'irritabilité (30%), des difficultés de concentration et une diminution de la libido.

Un syndrome dépressif parfois sévère peut survenir dans 16 à 30% des cas, avec des idées suicidaires, des états psychotiques et maniaques, souvent responsable de l'interruption de traitement.

- D'autres effets secondaires sont rapportés tels que une aggravation d'un lichen plan ou d'un psoriasis préexistants, des dysthyroïdies avec plus fréquemment une hypothyroïdie qu'une hyperthyroïdie, mais également une dyspnée ou une toux.

- D'autres effets indésirables, plus rares ont été également décrits à type de neuropathie, d'atteintes neurosensitives graves comme des lésions rétiniennes pouvant engendrer une diminution de l'acuité visuelle irréversible à l'arrêt du traitement, une perte brutale de l'audition, des atteintes cardiovasculaires à type de troubles du rythme, des atteintes auto-immunes, des atteintes pulmonaires avec pneumopathies interstitielles ou encore des atteintes rénales tels que le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale aiguë.

5.2.7.2.- Effets indésirables induits par la ribavirine [153, 154]

- La toxicité principale de la ribavirine est d'ordre hématologique avec l'induction rapide est fréquente d'une anémie hémolytique nécessitant une diminution de posologie.

Cette anémie est quasi constante, dose dépendante et directement liée aux propriétés pharmacologiques de la ribavirine, notamment à son accumulation dans les érythrocytes, la prescription d'érythropoïétine est parfois nécessaire.

- La tératogénéicité de la ribavirine exige une contraception efficace chez les deux partenaires, pendant toute la durée du traitement et doit être impérativement poursuivi pendant au moins les 4 mois suivant l'arrêt du traitement chez la femme, et les 7 mois suivant l'arrêt du traitement chez l'homme.

Le traitement ne doit être débuté chez la femme qu'après résultat négatif du test de grossesse.

- La *ribavirine* peut être responsable de nombreuses manifestations cutanées, plus fréquentes qu'avec l'interféron à type d'éruption cutanées, prurit, sécheresse de la peau, alopecie, photosensibilisation.

Le prurit est présent dans environ un tiers des cas pouvant aboutir un véritable eczéma.

- D'autres manifestations peuvent apparaître à la suite de la prise de ribavirine, à type de troubles digestifs, d'anorexie, d'arthralgie de myalgies, vertiges, acouphènes, gingivites, stomatites, ou toux sèche et persistante une atteinte psychiatrique peut être observée, avec insomnie, dépression, irritabilité.

5.2.8.- Contre indications absolues au traitement :

5.2.8.1.- Contre indications à l'interféron alpha :

L'interféron est contre indiquée dans les situations suivantes :

- Grossesse
- Hypersensibilité à la substance active, à l'interféron alpha ou à l'un des composants
- Hépatite auto-immune
- Pathologie cardiaque instable ou non contrôlée
- Insuffisance coronaire
- Cirrhose avancée child B et C
- Insuffisance respiratoire
- Syndrome dépressif non contrôlé, schizophrénie, psychose
- Thrombopénie sévère (plaquettes < 50.000/mm³) ou leucopénie sévère (leucocytes < 2000/mm³)
- Hyperthyroïdie ou hypothyroïdie non traitées
- Insuffisance rénale sévère
- Rétinopathie stade III et IV

5.2.8.2.- Contre indications à la ribavirine :

- Grossesse et allaitement : la ribavirine a un effet tératogène, une contraception du couple est nécessaire.
- Hypersensibilité à la ribavirine ou l'un de ses excipients
- Hémoglobinopathies congénitales : thalassémie ou drépanocytose
- Pathologie cardiaque instables ou non contrôlées

5.2.9.- Traitement des cas particuliers :

• Consommation excessive d'alcool :

La consommation excessive d'alcool diminue l'efficacité du traitement antiviral, sa tolérance et son observance. Il est recommandé d'obtenir un arrêt ou une diminution nette de cette consommation au moins 6 mois avant de débiter le traitement.

Chez les usagers de drogue, il y'a une forte prévalence du génotype 3 et souvent une bonne réponse au traitement, les indications thérapeutiques doivent être élargies dans cette population sous réserve d'un suivi psychologique rigoureux et une évaluation de la stabilité relationnelle et sociale.

• Patients avec maladie psychiatrique :

Le traitement par l'interféron est contre indiqué du fait du risque d'apparition ou d'aggravation d'une manifestation psychiatrique grave.

• Co-infection VIH – VHC :

L'objectif principal du traitement antiviral chez les patients coïnfectés VIH, est d'obtenir une réponse virologique soutenue.

La bithérapie interféron pégylé- ribavirine n'est plus indiquée en premier choix. Elle peut se discuter au cas par cas chez les patients naïfs ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement (fibrose \leq F₂, génotype cc de l'ILB₂₈ et charge virale VHC faible < 600 000 UI/ml).

Dans le choix des traitements anti VHC, les interactions potentielles avec les antirétroviraux doivent être prises en compte. Pour les patients cirrhotiques, leur prise en charge se fait dans le cadre d'essais thérapeutiques (vu le nombre limité de données actuelles)

• Co-infection VHB :

Si le taux d'ARN viral est indétectable à la PCR du VHB, le traitement sera conduit comme chez le monoïnfecté VHC, avec une surveillance particulière, vu le risque de réactivation virale B sous traitement anti-VHC.

En cas d'infection virale B active avec un taux d'ADN viral supérieur à 2000 UI/ml on adjoindra le *ténofovir* ou *entécavir*.

• Traitement de l'enfant :

L'hépatite chronique C est rare chez l'enfant. La guérison spontanée semble fréquente. L'hépatite chronique C est asymptomatique et peu ou pas évolutive, donc une simple surveillance clinique et biochimique est conseillée tous les 6 à 12 mois.

De rares cas de maladie hépatique sévère ont été décrits chez les enfants ayant un déficit immunitaire ou un traitement par immuno-suppresseurs [155].

L'indication se discute chez le grand enfant avec fibrose sévère dans le cadre de protocoles par un expert.

- **Traitement des patients âgés :**

Les patients âgés de plus de 65 ans, sont considérés comme plus difficiles à traiter du fait des comorbidités plus fréquentes, la mauvaise tolérance et la prévalence d'un score de fibrose avancée plus élevée.

Des études américaines récentes, ont montré que le traitement des patients âgés est possible et que la RVS est voisine à celle des patients plus jeunes à condition d'obtenir une bonne observance [156]. L'efficacité des agents antiviraux directs est à évaluer dans cette population.

- **Grossesse et VHC :**

Le traitement est contre indiqué en cas de grossesse, l'infection C n'est pas une contre indication à la grossesse sauf pour les parturientes au stade de cirrhose. Pour le nouveau né, la sérologie se fait à partir de 18 mois, ou une PCR en temps réel à 6 mois.

6.- Synthèse des recommandations pour le traitement de l'hépatite virale C chronique :

- **Rapport d'experts 2010, basée sur les recommandations de la conférence de consensus de 2002 :**

Le traitement de référence la bithérapie pegylée est recommandée :

- Génotype 2 et 3 quelque soit le niveau d'ARN – VHC et quelque soit le niveau de fibrose.
- Génotype 1, 4, 5 et 6 : en cas d'activité et /ou fibrose $\geq A_2 F_2$
- En cas de manifestations extra-hépatiques quelque soit le génotype et le stade de fibrose.
- Cette conférence recommandait de ne pas traiter les patients, de génotype 1 avec score METAVIR $\leq A_1 F_1$ en raison d'un rapport bénéfice risque insuffisant dans cette population.

- **Recommandations EASL et AFEF Mai 2011 :**

Les indications sont plus larges :

On doit considérer le traitement chez tout patient VHC naïf, avec une hépatite compensée.

- La bithérapie pegylée reste le traitement de référence pour les patients naïfs de génotype 2 et 3
- La trithérapie utilisant les antiprotéase de 1^{ère} génération, 1^{ère} vague : (Télaprevir ou Boceprevir) devient le traitement de référence pour les patients naïfs et de génotype 1

Avec la découverte récente des polymorphismes nucléotidiques situés sur le chromosome 19 en amont du gène de L'IL_{B28} qui ont été identifiés comme étant très fortement associés à la réponse virologique soutenue (RVS). De nouvelles recommandations ont été établies.

Chez les homozygotes CC d'origine caucasienne, sans fibrose sévère, le pourcentage de RVS est estimé à 86%, contre 36 et 43 % pour les génotypes TT et CT.

De ce fait, la détermination du génotype de L'IL_{B28}, actuellement hors nomenclature et non remboursée en France, est devenue utile à la décision thérapeutique chez les patients de génotype 1.

Donc certains malades naïfs de génotype 1 Homozygotes CC peuvent être traités par une bithérapie pégylée en présence des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement qui sont bien identifiés, c'est l'âge inférieur à 40 ans, le niveau de charge virale inférieur à 600 000UI/ml) et l'absence de fibrose sévère et d'insulino-résistance.

• **Nouvelles recommandations pour le traitement de l'hépatite C en novembre 2011, (tenant compte du génotype de l'IL_{B28})**

— Chez les patients naïfs de génotype 2 et 3 : quelque soit le niveau de fibrose, la bithérapie pegylée est indiquée en première intention. Le taux de succès étant de 80 à 90%.

— Chez les patients naïfs de génotype 1 génotype cc de L'IL_{B28} ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement et fibrose inférieur à F₃, Une bithérapie pegylée est envisagée en première intention.

Les chances de succès étant de l'ordre de 80% le gain étant absent ou modeste en trithérapie. Si une réponse virologique rapide (RVR) est obtenue la bithérapie sera poursuivie selon l'AMM. En l'absence de RVR, une trithérapie doit être envisagée.

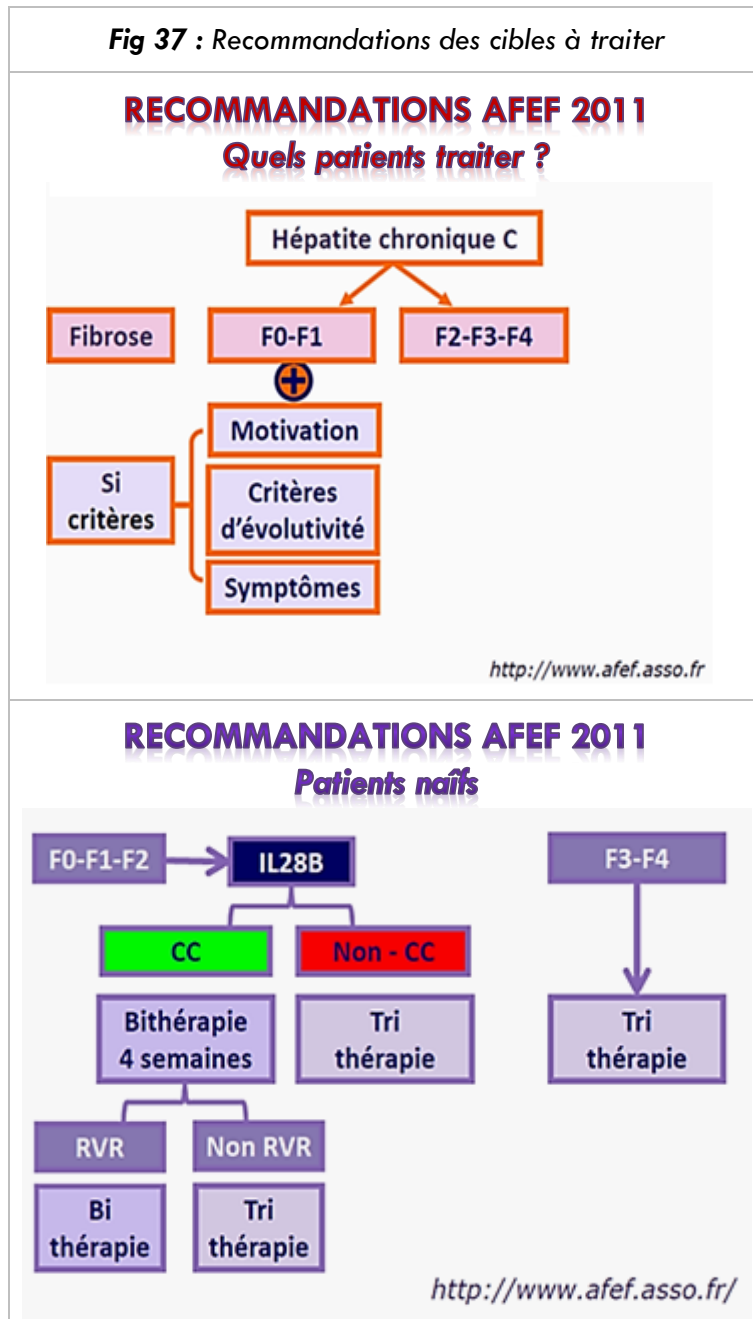
— Chez les malades naïfs de génotype 1 génotype CT ou TT de L'IL_{B28} ayant de mauvais facteurs prédictifs de réponse et fibrose F₃ F₄ une trithérapie doit être envisagée en première intention.

— Chez les patients en échec de traitement par bithérapie, la trithérapie : association interféron pégylé et *ribavirine* avec boceprevir ou télaprevir devient le traitement de référence.

— Chez les malades rechuteurs à la bithérapie :

Si fibrose sévère F₃ F₄ : la trithérapie doit être rapidement débutée

Fig 37 : Recommandations des cibles à traiter



• **Consensus algérien 2012 avec mise à jour 2013 :**

L'Algérie est considérée comme une zone de moyenne endémicité avec un gradient géographique net dans la répartition des génotypes. Une prédominance du génotype 1 dans le Centre et l'Est du pays et une forte prédominance du génotype 2 dans l'Ouest et le Sud du pays (BERKANE, *cohorte nationale 2012*).

De plus, le taux de RVS (60%) est particulièrement élevé chez les patients de génotype 1 sous bithérapie pégylé (DEBZI, *cohorte nationale 2012*).

La trithérapie devrait améliorer l'efficacité antivirale de la bithérapie chez le génotype 1 mais au prix d'une moins bonne tolérance, l'émergence de variants résistants en cas d'échec, et d'un surcoût des molécules, ceci a incité les experts, à établir un consensus basé sur les recommandations américaines (AASLD 2011), européennes (EASL 2011) et françaises (AFEF 2011), pour prioriser les indications aux traitements en fonction du statut du patient et de la disponibilité du traitement antiviral.

Indications thérapeutiques

Bithérapie pégylée :

La bithérapie pégylée associant interféron pégylée et ribavirine est indiquée :

- Chez les patients de génotype non 1 : quelque soit le stade de fibrose.
- Chez les patients de génotype 1 avec score METAVIR de fibrose inférieur à F₃.

Trithérapie avec antiprotéase de 1^{ère} génération

L'association interféron pégylé et *ribavirine* à une antiprotéase de première génération *télaprévir* ou *boceprevir* est indiquée :

- Chez les patients naïfs de génotype 1 avec Score METAVIR de fibrose F₃ ou F₄ compensée child-pugh A.
- Chez les patients de génotype 1 répondeurs ou rechuteurs à la bithérapie pégylée avec Score METAVIR de fibrose F₃F₄ (compensée child pugh A)

Conduite du traitement :

- C'est une bithérapie associant l'interféron pégylé alpha 2a, à la posologie de 180µgr/semaine ou INF α2b, à la posologie de 1,5 µgr/kg/ semaine à la *ribavirine* à la posologie de 1200 mg par jour si le poids est supérieur à 75 kg et de 1000 mg par jour si le poids est inférieur à 75 kg quotidiennement et en peros.
- La posologie de ribavirine reste fixe à 800 mg/jour pour les génotypes 2 et 3. La durée du traitement est de 48 semaines pour les génotypes 1, 4, 5 et 6 et de 24 semaines pour les génotypes 2 ou 3.
- Une évaluation de la charge virale est réalisée avant le début du traitement et à la 12^{ème} semaine, si une réponse virologique précoce est obtenue (diminution de la charge virale initial ≥ 2 log), le traitement est poursuivi jusqu'à la 24^{ème} semaine.
- Une recherche de l'ARN viral est effectuée à la 24^{ème} semaine et si l'ARN est négatif, le traitement est poursuivi jusqu'à la 48^{ème} semaine.

En l'absence de réponse virologique précoce à S₁₂ ou en cas de persistance d'un ARN positif à S₂₄, le traitement antiviral peut être interrompu si l'objectif de celui-ci est d'obtenir une réponse virologique.

- Le traitement antiviral pourrait aussi être poursuivi pour ses propriétés antifibrosantes, afin de ralentir l'évolutivité de la fibrose.

Une évaluation de la réponse virologique à la 4^{ème} semaine de traitement est également recommandée puisque c'est un puissant facteur prédictif de réponse au traitement, qui permettrait de réduire la durée de traitement chez certains patients avec réponse rapide (PCR à S₄ négative).

- Chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3 (avec réponse rapide), le traitement est d'emblée proposée pour une période de 24 semaines.

Une évaluation de la réponse virologique dès la 4^{ème} semaine de traitement est également recommandée puisque c'est un puissant facteur prédictif de réponse au traitement chez certains patients avec réponse rapide.

7.- Synthèse globale des recommandations :

- Avec les recommandations de l'EASL et l'AFEF 2011, les indications thérapeutiques de l'hépatite virale C chroniques sont plus larges :

On doit considérer le traitement chez tout patient VHC naïf, avec une hépatite compensée quelque soit la sévérité de l'atteinte hépatique avec une discussion au cas par cas pour les patients avec hépatite minime, score METAVIR \leq A₁ F₁.

- La bithérapie pegylée reste le traitement de référence pour les patients de génotype 2 et 3 quelque soit le score METAVIR de fibrose.

- La trithérapie avec *boceprevir* ou *télaprévir* devient le traitement de référence pour les patients naïfs de génotype 1.

Cependant il serait possible de prioriser le choix des molécules en fonction des facteurs prédictifs de réponse au traitement antiviral ainsi la bithérapie pegylée peut être indiquée en première intention chez les patients naïfs de génotype 1, si génotype cc de l'IL_{B28} et fibrose < F₃. Pour les patients de génotype non cc (CT ou TT) ou fibrose > F₃, une trithérapie avec *boceprevir* ou *télaprévir* est envisagée en 1^{ère} intention.

Recommandations AFEF, Mai 2014, actualisées Janvier 2015 :

- La trithérapie utilisant *boceprevir* ou *télaprévir* est peu utilisée, ses prescriptions étant fortement réduites, vu ses difficultés d'utilisation et son profil de tolérance médiocre.

- La bithérapie pegylée (interféron pegylé + *ribavirine*) reste le traitement de référence pour le génotype 3, puisque le taux de RVS est meilleur qu'avec les nouveaux antiviraux et pour le génotype 4, 5 et 6 vu le nombre limité des études concernant l'utilisation des nouveaux traitements dans ces populations.

- Une trithérapie utilisant le *sofosbuvir* devient le traitement de choix chez les patients naïfs de génotype 1 et de génotype 2 avec fibrose F₃ ou cirrhose F₄.

- Pour les patients de génotype 1 et 2 avec fibrose < F₃, il serait licite d'utiliser la bithérapie pegylée en attendant les nouvelles recommandations.

**Tableau XXII : Schémas thérapeutiques recommandés
AFEF 2014**

Combinaisons	Durée du traitement
Génotype 1	
Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine	12 semaines
Sofosbuvir+siméprévir (génotype 1b uniquement)	12 semaines
Sofosbuvir+daclatasvir	12 semaines
Génotype 2	
Sofosbuvir+ribavirine	12 semaines
Génotype 3	
Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine	12 semaines
Sofosbuvir+ribavirine	24 semaines
Sofosbuvir+daclatasvir	24 semaines
Génotype 4	
Siméprévir+interféron pégylé+ribavirine	12 semaines
Sofosbuvir+ribavirine	24 semaines
Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine, puis interféron pégylé+ribavirine	12 semaines/12 semaines
Génotypes 5-6	
Sofosbuvir+interféron pégylé+ ribavirine ²	12 semaines

¹Ces recommandations concernent les patients naïfs. Des schémas différents peuvent être proposés chez les patients en échec de traitement antérieur

²Cette recommandation ne repose que sur l'étude d'un très petit nombre de patients

Consensus algérien 2012, mise à jour Avril 2013

- **Bithérapie pégylée** : traitement de référence
C'est l'association : interféron pégylé + ribavirine
- **Trithérapie** : associant une anti protéase de 1^{ère} génération, 1^{ère} vague : téléprevir ou boceprevir à la bithérapie pégylée est actuellement peu utilisée.
- **Antiviraux d'action directe** :(Sofosbuvir ou Siméprévir) non encore disponibles.

**Tableau XXIII : Résultats de la bithérapie
pégylée
(Cohorte nationale algérienne, Debzi 2012)
Traitement des patients naïfs**

Génotype	Bithérapie pégylée Durée (semaines)	RVS (%)
G ₁	48	60
G ₂ *	24	71
G ₃ *	24	78
G ₄ **	48	37
G ₅ ***	48	58

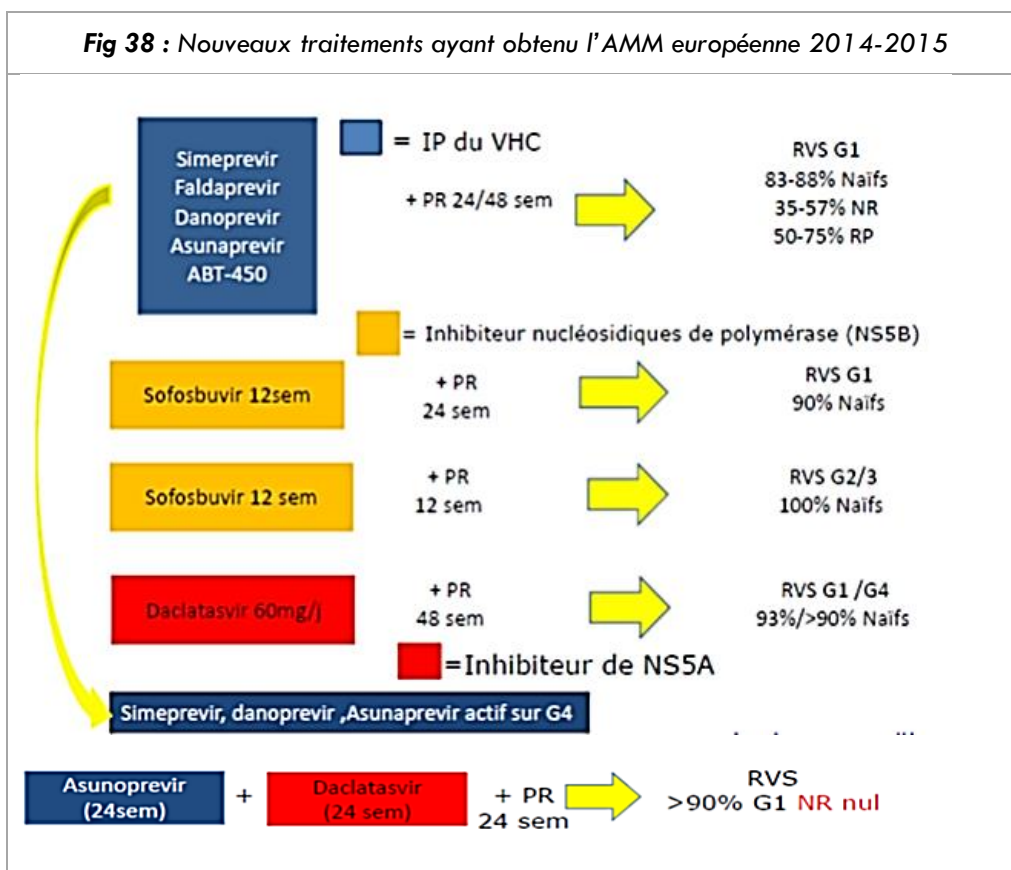
*ribavirine adaptée au poids (15 mg/kg)** (n=6)*** (n=2)

**Tableau XXIV : Schémas thérapeutiques actuels de l'hépatite chronique C
chez les patients naïfs (avec fibrose sévère F₃ F₄)
Avis d'experts AFEF (Mai 2014)**

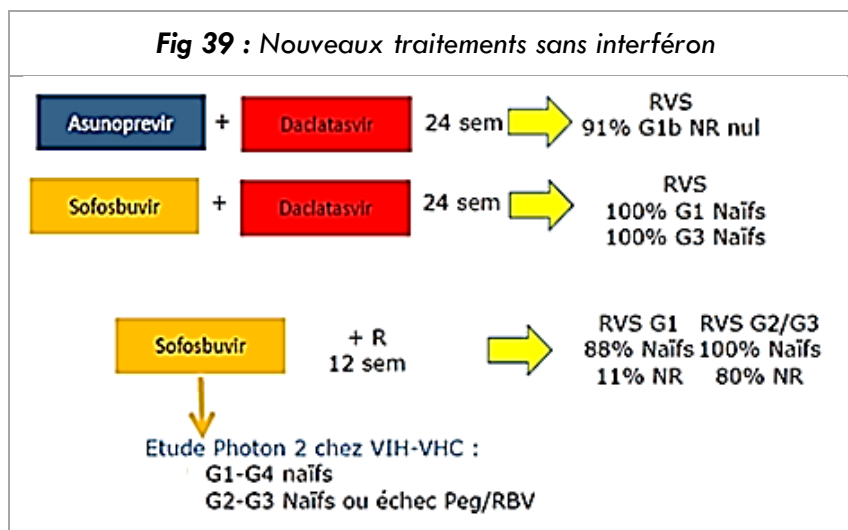
Génotype	Schémas thérapeutiques actuels de l'hépatite chronique C chez les patients naïfs (avec fibrose sévère F₃ F₄) Avis d'experts AFEF (Mai 2014)	
G₁	Trithérapie (Indication réduite) Boceprevir ou Télaprevir+interféronpeg +ribavirine	RVS : 66 à 75%
	Sofosbuvir* + INF Peg + ribavirine Durée : 12 semaines	RVS : 93% G _{1a} : 92% G _{1b} : 82%
	Siméprévir* + INF Peg + ribavirine Durée : 24 semaines	RVS : 80% F ₀ F ₂ : 83% F ₃ F ₄ : 65%
G₂	Bithérapie pegylée (ribavirine adaptée au poids) Durée : 24 semaines	RVR(+) : RVS : 85% RVR(-) : RVS : 50%
	Sofosbuvir +ribavirine Durée : 12 semaines	RVS : 98%
G₃	Bithérapie pegylée (ribavirine adaptée au poids) Durée : 24 semaines	RVS : 70%
	Sofosbuvir + ribavirine Durée : 12 semaines	RVS : 61%
G₄	Bithérapie pegylée Durée : 48 semaines	RVS : 50%
	Sofosbuvir + INF peg + ribavirine 12 semaines (Étude sur 28 patients)	RVS : 96%
G₅,G₆	Bithérapie pegylée : TRT de référence Durée : 48 semaines	Traitement de référence
	Sofosbuvir + INF peg + ribavirine Durée : 12 semaines	RVS : 100% (n≈7)

Sofosbuvir : voie orale 400 mg/jour en une prise
Siméprévir : voie orale 150 mg/jour en une prise

8.- Nouveaux traitements :



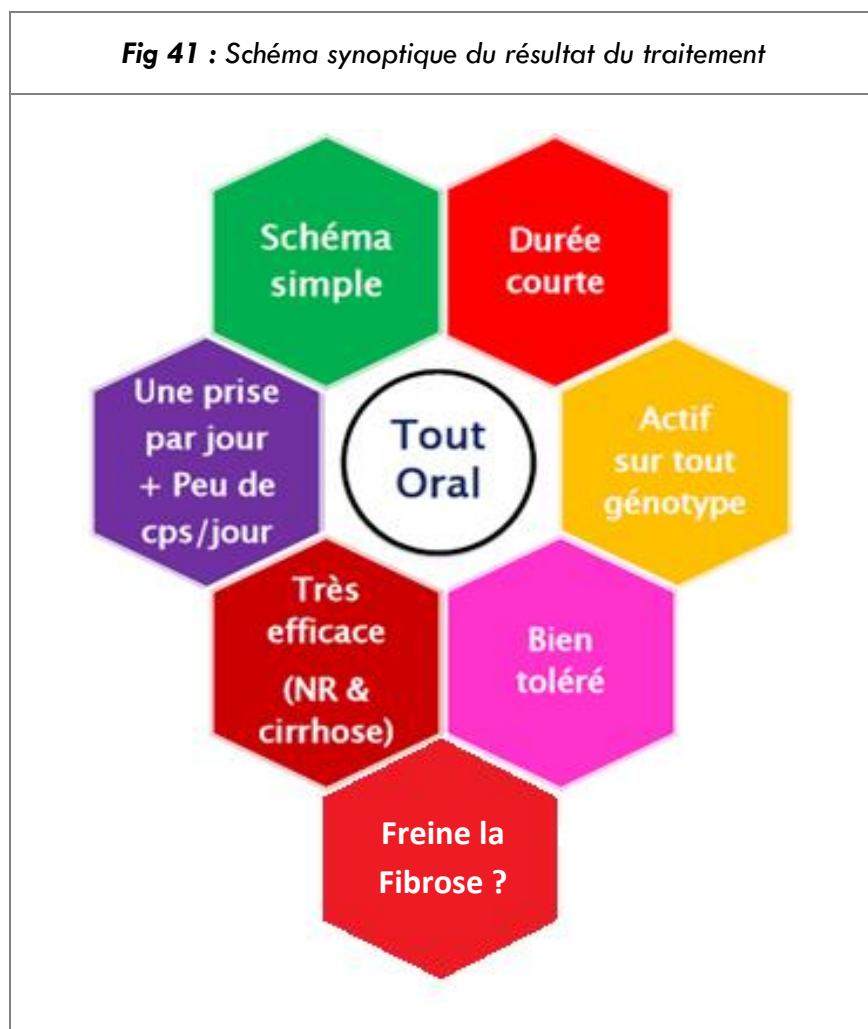
Source : Bourlière M. 2013



Source : Bourlière M. 2013

Les antiviraux actuels à action antivirale puissante sont caractérisés par leur (Fig 41) :

- ① Action pangénomique
- ② Prise orale
- ③ Durée courte
- ④ Bonne tolérance
- ⑤ Une action freinatrice sur la fibrose peut-elle être obtenue avec ces antiviraux dans la vraie vie ?



10.- Mesures préventives de la diffusion et de la déssiméation de l'infection virale C :

Les activités de lutte contre l'hépatite virale devraient se concentrer sur la sensibilisation à la maladie et viser à empêcher qu'elle ne se répande davantage. Il s'agit de promouvoir les pratiques sûres d'injection, d'améliorer les techniques de désinfection et les rapports sexuels protégés. La rigueur dans le respect des règles d'hygiène et des procédures de décontamination devraient permettre de réduire voire éradiquer le risque de transmission.

La charge de morbidité demeure cependant élevée, garantir l'accès au service de dépistage et de prise en charge thérapeutique doit continuer d'être une priorité afin de permettre l'amélioration de la qualité de soins et de la qualité de vie des personnes atteintes d'hépatite chronique C.

Il faut développer une démarche d'éducation thérapeutique visant à mieux adhérer au traitement et permettre l'accès aux molécules de dernières générations. Une épidémie silencieuse de l'hépatite virale C sevit au niveau mondial, provoquant près de un million de décès chaque année, avec plus de 86000 décès imputés à l'hépatite virale C, dans la région européenne de l'OMS. Aucun vaccin contre l'hépatite C n'est disponible à l'heure actuelle, de sorte que les efforts doivent se concentrer sur l'amélioration de la prévention, du diagnostic et du traitement.

L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés dont plus de la moitié méconnaît leur statut sérologique.

CHAPITRE XV
HYPOTHESE ET OBJECTIFS DU TRAVAIL

1.- Hypothèse de travail

- Une meilleure connaissance de l'épidémiologie analytique de l'hépatite C permettra de mieux cibler et d'adapter les schémas thérapeutiques afin d'obtenir de meilleurs taux de réponse virologique chez nos patients. La recherche des facteurs prédictifs de bonne réponse permettra une optimisation de la RVS.
- Identifier les modes de contamination permet d'établir un profil de distribution des génotypes de notre population d'étude.
- La recherche des facteurs de comorbidité liés directement au virus de l'hépatite C permettra de les identifier précocement afin d'assurer un traitement antiviral optimal ; ceci assurerait une meilleure prise en charge des patients.
- Le traitement antiviral de l'hépatite C, permet en plus de l'éradication virale, de freiner l'évolution de la fibrose ce qui constitue une étape pronostique.

2.- Objectifs de l'étude

Objectifs principaux

- Evaluer la réponse virologique prolongée au traitement antiviral des patients
- Déterminer les facteurs prédictifs de bonne réponse thérapeutique

Objectifs secondaires

- Identifier les modes de contamination définissant la population infectée au virus de l'hépatite C
- Déterminer la distribution des génotypes dans la population et évaluer son impact sur la réponse thérapeutique
- Evaluer l'effet du traitement sur la régression des lésions histologiques du foie

CHAPITRE XVI
SUJETS ET METHODOLOGIE

1.- Population et type d'étude :

Il s'agit d'une étude longitudinale prospective. La population d'étude (N=131) a été colligée au niveau du service de gastro-entérologie du CHU d'Oran, Centre à vocation régionale où tous les schémas de traitement ont été instaurés.

Le recueil des informations sur les patients s'est fait prospectivement de 2009 jusqu'à l'année 2012.

Tous les patients ont eu une évaluation du stade de fibrose par PBF et/ou FIBROTEST en préthérapeutique.

On admet que 12/131, soit 9,2% ont bénéficié d'un traitement d'emblée sans évaluation préalable de fibrose, en regard des recommandations puisqu'il s'agit de génotype 2.

Le suivi par le FIBROTEST a été réalisé chez l'ensemble des malades un an après arrêt du traitement : les taux de réponse virologique ont été calculés en intention de traiter (IT), c'est-à-dire par rapport à la totalité des patients ayant reçu le traitement.

2.- Définition des cas

2.1.- Critères d'éligibilité

2.1.1.- Critères d'inclusion :

Les patients colligés ont entre 18 et 72 ans et présentent une infection chronique par le virus de l'hépatite C (soit un anticorps anti-hépatite C positif à la sérologie) avec présence de l'ARN du virus C à la PCR en temps réel (seuil < 15 UI/ml); le patient étant classé naïf de tout traitement antiviral.

2.1.2.- Critères de non inclusion

L'existence de contre-indications au traitement prévu, telles que les coronaropathies, les hémoglobinopathies incontrôlées constituent des situations de non inclusion.

2.1.3.- Critères d'exclusion

Seront exclus de la population d'étude, les sujets hémodialysés, sujets présentant des co-infections avec le VIH et/ou le virus de l'hépatite B ainsi que les cirrhoses au stade B et C de Child.

3.- Recrutement

Les patients seront recrutés à partir du Service de consultation de gastro-entérologie du CHU Oran : c'est un Service à vocation régionale ; les patients peuvent provenir des Wilayates de l'Ouest algérien et/ou orientés par d'autres Services tels que le Service de Médecine Interne, le Service de Médecine du Travail, les Services de Chirurgie, de gynéco-obstétrique et du Centre de Transfusion sanguine.

— **Sérologie de l'hépatite C** est demandée soit dans le cadre de :

- Bilan biologique ciblé (cytolyse, asthénie, pathologies associée)
- Bilan systématique ou préopératoire
- Dépistage prénuptial, professionnel ou familial.

— **Diagnostic sérologique** est basé sur la recherche d'anticorps anti VHC par un test *ELISA* de 3^{ème} génération.

En cas de positivité du test *ELISA*, la confirmation du test est obligatoire par un 2^{ème} test *ELISA* dans les 15 jours qui suivent.

Technique :

- Prélèvement du sang sur tube sec à température ambiante.
- Conservation et transport à +4°C.
- Méthode très sensible peu coûteuse.

— **PCR en temps réel** (Réaction en Chaîne par Polymérase) : après une sérologie positive, la PCR en temps réel est réalisée chez nos patients avec un seuil de détectabilité <15 U/ml, dans un laboratoire accrédité et ce pour :

- Détermination du génotype et sous-type du VHC
- Quantification de la charge virale en U/ml ou en Log₁₀/ml

Technique :

- Effectuer un prélèvement du sang sur tube EDTA.
- Centrifuger rapidement à 4000 tours/minute pendant 20 minutes
- Recueil de sérum ou plasma dans des tubes que l'on congèlera à -20°C dans les 4 heures suivant le prélèvement
- Conservation et transport obligatoirement en tubes congelés à -20°C
- Méthode coûteuse

4.- Description du protocole

Optimisation du traitement :

Une optimisation du traitement a été systématique pour l'ensemble des patients avant l'emtame du traitement et ce, par la correction et la prise en charge des paramètres métaboliques et de l'insulinorésistance par un avis spécialisé ainsi qu'une consultation diététique.

D'autre part, les patients ont bénéficié d'un soutien psychologique (par le psychologue) et l'administration au besoin d'anxiolytiques.

Au cas par cas, une utilisation de facteurs de croissance et de traitement martial, a été instaurée pour empêcher la réduction des posologies.

Le schéma thérapeutique par bithérapie pégylée associant interféron alpha pégylé et ribavirine dont la durée et la posologie varie en fonction du génotype, a été instauré.

Pour les génotypes 2, 3

Bithérapie pégylée pendant 24 semaines :

Interféron pégylée alpha avec injection d'une ampoule de 180 µg/semaine en sous cutanée associée à la ribavirine sous forme de comprimés dosés à 200 mg avec adaptation de la dose avec une posologie à 15 mg/kg.

Pour les génotypes 1, 4, 5, 6

Bithérapie pégylée pendant 48 semaines :

Interféron pégylée alpha 2a avec injection d'une ampoule de 180 µg/semaine en sous cutanée, associé à la ribavirine sous forme de comprimés dosés à 200 mg, soit 1000 mg pour un poids inférieur à 75 kg et 1200 mg pour un poids supérieur à 75 kg ; et possibilité d'adapter la posologie et la durée du traitement en fonction de la tolérance et de la cinétique de la réponse virologique du traitement.

5.- Critères d'évaluation

L'évaluation de la réponse au traitement se fait par la détermination de la charge virale :

- PCR à la 12^{ème} semaine de traitement pour évaluer la réponse précoce complète ou partielle.
- PCR en fin de traitement :
A la 24^{ème} semaine pour les génotypes 2 et 3
48^{ème} ou 72^{ème} semaine pour le génotype 1, 4, 5, 6
- PCR à 6 mois après la fin du traitement pour évaluer la réponse virologique soutenue.

6.- Recueil, saisie et enregistrement des données :

Les données sont recueillies sur des fiches uniformisées établies à partir d'un questionnaire.

Les valeurs obtenues à partir des données et ou support d'information sont codées soit selon un mode binaire (Oui/Non, présence ou absence) soit selon une progression géométrique pour les réponses multiples.

La validation des données retranscrites sur le questionnaire s'est faite sur la base de la consultation des différents documents médicaux du malade mis à notre disposition.

La saisie des données est effectuée sur le logiciel EPI Info version 6 du Centre Of Disease Control d'Atlanta (USA) avec au préalable un contrôle à la saisie avec le module Check du programme permettant ainsi de réduire les incohérences et les incompatibilités dans la définition de la variable et de faire respecter les critères d'éligibilité.

L'analyse descriptive et analytique des données ont été effectuées à l'aide des logiciels SPSS₂₀, STATISTICA₁₀ et MEDCALC₁₂.

Un tri à plat a permis de corriger les données incohérentes et de compléter les données manquantes.

7.- Analyse des données et application des tests statistiques :

L'analyse descriptive des données est basée sur la transformation des variables : par regroupement en utilisant soit le codage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableau et l'analyse.

L'analyse descriptive des variables se fait par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne (m), la médiane (me), la variance (σ^2), l'écart type (σ) ainsi que la détermination des intervalles de confiance ($IC_{95\%}$) autour de la moyenne, et la médiane (me) pour le risque $\alpha = 0,05$ pour les variables quantitatives.

La détermination des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives.

L'intervalle de confiance autour de la moyenne est présenté par l'*Ecart Type autour de la moyenne* ($moyenne \pm ET$).

7.1.-Analyse univariée

Elle est utilisée pour la recherche de l'association entre deux variables indépendantes, ou encore entre une variable dépendante (à expliquer) et d'autres variables indépendantes (explicatives).

Les tests utilisés sont : le test χ^2 d'indépendance ou d'homogénéité, corrigé de YATES, le test exact de FISHER, le test KRUSKAL-WALLIS pour deux groupes, avec la détermination des seuils de signification.

Le test de STUDENT pour deux échantillons indépendants et l'analyse de la variance (ANOVA) ont été utilisés pour la comparaison des variables continues. Pour l'analyse bivariée, la comparaison des variables discontinues entre groupes a été effectuée par les tests non paramétriques, le test χ^2 de conformité et d'homogénéité pour la recherche d'association statistiques entre deux variables qualitatives ; le test exact non paramétrique de Fisher pour comparaison des petits groupes.

Nous avons utilisé les tests de corrélation de Pearson r pour estimer la relation entre deux variables quantitatives. Une relation est considérée comme significative si le seuil était de $p < 0,05$.

Des tableaux croisés 2 x 2 à double contingence ont été établis pour le calcul des Odds Ratio (OR) comme facteur d'association épidémiologique et l'établissement des intervalles de confiance autour du risque : pour un OR égal à 1 compris dans l'intervalle faisant exclure le facteur étudié comme facteur de risque puisque le risque étant considéré comme non significatif

7.2.- Analyse multivariée :

Utilise la régression logistique binaire, obtenue avec le logiciel SPSS₂₀ et le MEDCALC₁₂.

Dans le cadre de l'étude multivariée, la corrélation entre la variable dépendante et les autres variables explicatives a été testée par une analyse de régression multiple.

Pour l'analyse multivariée utilisant une variable à expliquer présentée sous forme binaire (0/1) et des variables explicatives qualitatives présentées sous forme binaires ou groupées, on a procédé à une analyse de régression logistique.

Pour ce faire nous avons procédé au choix de variables explicatives ou indépendantes qui sont susceptibles de s'intégrer au modèle.

Ce choix est fondé sur la pertinence clinique et fonctionnelle obtenue à partir d'une recherche bibliographique approfondie en tenant compte des facteurs de confusions avérés.

D'autre part, nous avons procédé à l'étude de chacune de ces variables :

Distribution selon les différentes modalités et bien sûr la recherche d'une relation linéaire entre chacune de ses variables explicatives et la variable dépendante. Les catégories de variables à intégrer dans le modèle multivariée sont celles pour lesquelles l'association avec la variable dépendante est suffisamment forte ($p \leq 0,20$)

Il est nécessaire ensuite d'étudier chacune de ces variables : analyse de la distribution des variables qualitatives selon les différentes modalités, s'il y a lieu regroupement de ces dernières : étude de l'existence d'une relation linéaire entre chacune des variables quantitatives explicatives et la variable dépendante. Si pour une variable, cette condition n'est pas vérifiée, on procèdera à la transformation de celle-ci en une variable ordinale en créant des classes dont le choix repose sur des critères cliniques et statistiques.

La première phase de sélection des variables explicatives dans les modèles de régression logistique utilisés à des fins exploratoires, c'est-à-dire en absence de modèles théoriques.

La démarche consiste dans un premier temps en la recherche systématique de toutes les variables statistiquement liées à la variable dépendante. Dans un second temps, les inter-corrélations entre variables sont analysées afin de ne conserver que celles qui présentent un faible taux d'inter-corrélation soit les variables explicatives.

La réalisation pratique d'un modèle de régression logistique comporte plusieurs étapes :

- Le choix des variables explicatives que l'on est susceptible d'intégrer au modèle. Ce choix est fondé sur la pertinence clinique et sur la connaissance de facteurs de confusion avérée ou supposée. C'est pourquoi une recherche bibliographique approfondie est au préalable obligatoire.

- Il est nécessaire ensuite d'étudier chacune de ces variables : analyse de la distribution des variables qualitatives selon les différentes modalités, s'il y a lieu regroupement de ces dernières : étude de l'existence d'une relation linéaire entre chacune des variables quantitatives explicatives et la variable dépendante. Si pour une variable, cette condition n'est pas vérifiée, on procèdera à la transformation de celle-ci en une variable ordinale en créant des classes dont le choix repose sur des critères cliniques et statistiques.

Pour parvenir au meilleur modèle final nous avons appliqué les méthodes suivantes :

Globale Enter : Toutes les régressions possibles (ou toutes les variables indépendantes sont entrées au modèle (significatives ou non).

Progressive Forward : L'introduction progressive des variables, une variable indépendante à la fois est entrée au modèle (seulement les significatives)

Retrograde Backward : L'élimination progressive des variables, toutes les variables indépendantes sont entrées au modèle, puis on retire celles qui ne sont pas significatives.

Stepwise ou la régression pas à pas : c'est la combinaison de *forward* et *backward*. Si une variable indépendante n'est plus significative suite à l'ajout d'une autre, on la retire : c'est la technique que nous avons retenu pour l'interprétation des résultats.

Pour parvenir à un modèle final, on utilise les procédures les plus employées comme celle utilisant la méthode pas à pas descendante la méthode pas à pas ascendante.

L'emploi d'un modèle de régression logistique nous permet de confirmer ou d'infirmer l'observation initiale (Analyse univariée) et de le quantifier en tenant compte des facteurs de confusion et en ajustant sur les chacune des variables présentes.

Pour rendre l'équation utile à des fins de prévision, il est souhaitable que le modèle contienne un maximum de variables explicatives.

Sur le plan pratique, la procédure stepwise et la procédure descendante vont être les plus utilisées et retenue quand cela est possible. En cas de doute et si les conditions le permettent, toutes les régressions sont examinées.

8.- Analyse graphique :

8.1.- Diagrammes en boîtes selon la méthode de Tukey et interprétation :

L'intervalle de confiance autour de la médiane (me) a été calculée selon la formule suivante : $IC = q_2 \pm 1,58 \times (q_3 - q_1) / \sqrt{n}$ au risque $\alpha = 0,05$ et les représentations graphiques selon la méthode de TUKEY, l'application des diagrammes en boîte, dans de telle situation, donne des interprétations plus correctes en cas de distribution de la variable quantitative ne suivant pas une loi normale (application des tests paramétriques)

Lecture et Interprétation des diagrammes :

Les boîtes en diagramme obtenus à partir des valeurs de la variable quantitative :

- Valeur minimale
- Valeur maximale
- Valeur du q_1 (25% de la distribution)
- Valeur de q_2 (Ou médiane correspond à 50% de la distribution)
- Valeur du q_3 (75% de la distribution)
- $IC_{95\%}$ autour de la médiane [$IC_{95\%} = q_2 \pm 1,58 \times (q_3 - q_1) / \sqrt{n}$]

H_0 Différence non significative entre les 2 groupes si les $IC_{95\%}$ " chevauchent "

H_1 : Différence significative entre 2 groupes si les $IC_{95\%}$ " sont disjointes "

Une valeur est considérée comme *Outlier* une valeur anormalement élevée ou basse et s'écartant de la distribution.

Les limites sont ainsi obtenues :

Seuil inférieur " Outlier " = $q_1 - 1,5 \times$ Intervalle Interquartile

Seuil supérieur " Outlier " = $q_3 + 1,5 \times$ Intervalle Interquartile

Avec Intervalle Interquartile = $P_{75} - P_{25}$ ou $q_3 - q_1$

Valeur " Outlier " extrême ou exceptionnelle $> q_3 + 3 (q_3 - q_1)$

Valeur " Outlier " lointaine $> q_3 + 1,5 (q_3 - q_1)$

8.2.- Analyse graphique par le Diagramme de Forrest :

Le diagramme de Forrest schématise de façon synthétique les variables avec leur intervalle de confiance autour d'un risque significative (1 étant exclu de l'intervalle), introduit et retenu dans le modèle. Les facteurs de risque pour les variables tenues expliquent la survenue de la variable à expliquer.

9.- Détermination des performances diagnostiques des tests

9.1.- Application de la courbe ROC et Interprétation

Elle est représentée pour montrer la relation existante entre la sensibilité et la spécificité des tests réalisés (Fibrotest, Fibroscan ...), calculées pour toutes les valeurs seuils possibles. Elle va permettre la détermination et la comparaison des performances diagnostiques ou de dépistage de ces tests entre eux à l'aide de l'évaluation des aires sous la courbe, et va ainsi permettre d'estimer la valeur seuil optimale ou seuil critique pour chaque test appliqué correspond à une valeur quantitative.

Pour pouvoir déterminer la validité d'un test diagnostique quantitatif, il est nécessaire de calculer la surface située sous la courbe ROC (Area Under the Curve) .

Ainsi, quand le test est parfaitement discriminant, la surface sous la courbe (AUC) vaut 1. Cela signifie donc que, face à deux personnes (une malade et l'autre non), le test permet de distinguer dans 100% des cas la personne malade de celle qui ne l'est pas. A l'inverse, lorsque le test n'est pas discriminant, la probabilité de distinguer la personne malade de la personne saine est faible. Le calcul de la surface sous la courbe ROC peut se faire au moyen de la formule suivante pour un calcul sans passer par un programme logiciel :

$$AUC = \frac{W_1 - \frac{n_1 \cdot (n_1 + 1)}{2}}{n_1 \cdot n_0}$$

Après avoir classé tous les sujets par ordre croissant (au moyen de leur valeur mesurée), W_1 correspond à la somme des rangs des personnes malades (valeur de Wilcoxon). De plus, le calcul de la surface sous la courbe ROC tient compte du nombre de personnes malades (n_1) et du nombre de personnes non-malades (n_0). L'aire sous la courbe permet d'évaluer l'intérêt diagnostique d'un test. On distingue les tests de :

VALEUR DE ASC	INTERPRETATION DU TEST
0,5	Test à apport nul,
$0,5 \leq ASC < 0,7$	Test peu informatif,
$0,7 \leq ASC < 0,9$	Test moyennement informatif
$0,9 \leq ASC < 1$	Test très informatif
1	Test parfait

Un test avec un fort pouvoir discriminatoire occupera la partie supérieure gauche du graphique. Un test avec un pouvoir discriminatoire moins puissant montrera une courbe ROC qui s'aplatira vers la première diagonale du graphique.

9.2.- Indicateurs de synthèse de la valeur informative d'un test

9.2.1.- Indice de Youden

L'addition des deux qualités d'un test – sa sensibilité et sa spécificité – conduit à un indice synthétique tel que : $J = (Se + Sp) - 1$

L'indice de Youden varie entre -1 et 1.

Un indice égal à 0 traduit un test qui n'a aucune efficacité d'orientation diagnostique.

Sa valeur diagnostique est maximale lorsque l'indice est proche de 1.

9.2.2.- Coefficient Q de Yule

Test	Maladie Présente		Maladie Absente	
Positif	a	VP	b	FN
Négatif	c	FP	d	VN

VP	Vrais Positif	FP	Faux Positif
VN	Vrai Négatif	FN	Faux Négatif

$$Q = (a \times d - b \times c) / (a \times d + b \times c)$$

$$Q = (VP \times VN - FN \times FP) / (VP \times VN + FN \times FP)$$

Il mesure l'intensité de la liaison entre les deux variables (maladie/Test) :

SEUIL DU TEST	INTERPRETATION
0	Test nul
0,01 – 0,09	Test négligeable
0,10 – 0,29	Test léger
0,30 – 0,49	Test modéré
0,50 – 0,69	Test fort
0,70 – 1	Test très fort

9.2.3.- Proportion de sujets bien classés

Pour estimer l'efficacité de nouveaux tests, on peut aussi étudier la proportion de sujets bien classés (BC) avec le nouveau test par rapport au test de référence.

$$BC = (VP + VN) / (VP + FP + VN + FN)$$

C'est l'effectif des vrais positifs et des vrais négatifs rapporté à l'effectif de l'échantillon étudié. On fait implicitement l'hypothèse que la proportion de malades et de non malades est réaliste

9.2.4.-Rapport des valeurs prédictives (K) :

$$K = VPP / VPN$$

Ce rapport évalue le risque d'être malade si le test est positif par rapport au risque d'être non malade si le test est négatif.

9.2.5.-Rapport de Vraisemblance Positif :

Rapport de vraisemblance du résultat positif au test (RVP) le rapport :

$$RVP = \text{Sensibilité} / (1 - \text{Spécificité})$$

RVP : Rapport de la proportion tests positifs chez les malades

$$FP / (FP + VN) \times RVP = VP / (VP + FN)$$

Interprétation: un sujet a « RVP fois » plus de risque d'avoir un test positif s'il est atteint de la maladie étudiée que s'il n'est pas atteint de la maladie.

9.2.6.- Rapport de Vraisemblance Négatif :

Rapport de vraisemblance du résultat positif au test (RVP) le rapport :

$$RVN = (1 - \text{Sensibilité}) / \text{Spécificité}$$

RVN : rapport de la proportion tests négatifs chez les non-malades sur la proportion de tests négatifs chez les sujets malades.

Interprétation: un sujet a « RVN fois » plus de risque d'avoir un test négatif s'il n'est pas atteint de la maladie étudiée que s'il est atteint de la maladie.

Pouvoir discriminant d'un examen, rapport de vraisemblance

Capacité à distinguer les sujets atteints des sujets sains

Rapport de vraisemblance (LR: likelihood ratio) = rapport entre la probabilité d'observer un certain résultat chez les malades et la probabilité d'observer le même résultat chez les sujets sains

$$LR+ = Se / (1 - Sp) \text{ pour un résultat positif (rapport } VP / FP)$$

$$LR- = 1 - Se / Sp \text{ pour un résultat négatif (rapport } FN / VN)$$

• Plus le LR est élevé, plus l'examen est discriminant

- $LR = 1$ (examen aussi souvent positif chez les malades et chez les non malades)
 - LR positif augmente lorsque la spécificité tend vers 1 (examen pathognomonique)
- Correspond à la valeur discriminante d'un test ou à la confiance que l'on peut avoir dans un test pour affirmer ou infirmer la maladie

9.2.7.- Valeur Prédictive Positive (VPP)

Capacité de la présence d'un trait binaire associé à un test ou à un examen de diagnostic à prédire la présence de la maladie.

– Chez les positifs la valeur prédictive positive est calculée au sein du sous-groupe (de la strate) des personnes chez qui le trait de dépistage binaire est présent (test positif).

$$VPP = VP / VP + FP$$

9.2.8.-Valeur Prédictive Négative (VPN)

Capacité de l'absence d'un trait binaire associé à un test ou à un examen de diagnostic à prédire la l'absence de la maladie (ou du trait que l'on cherche à détecter)

– Chez les négatifs, la valeur prédictive négative est calculée au sein du sous groupe (de la strate) des personnes chez qui le trait de dépistage binaire est absent (test négatif).

$$VPN = VN / VN + FN$$

9.3.- Appréciation de la concordance entre deux tests diagnostiques

L'apprécier de la concordance entre deux tests se fait par le test de *kappa* (κ)

VALEURS LIMITES	DEGRE D'ACCORD
$\geq 0,81$	<i>Excellent</i>
$0,80 - 0,61$	<i>Bon</i>
$0,60 - 0,41$	<i>Modéré</i>
$0,40 - 0,21$	<i>Médiocre</i>
$0,21 - 0,0$	<i>Mauvais</i>
$0,0$	<i>Très mauvais</i>

dicours.com

CHAPITRE XVII
RESULTATS DE L'ETUDE

1.- Caractéristiques descriptives de la population :

1.1.- Caractéristiques générales :

Notre population ainsi obtenue a concerné 131 patients atteints d'hépatite chronique C et traités par bithérapie pegylée, remplissant les critères d'inclusion ainsi définis ; elle a été colligée à partir du service d'hépatogastro-entérologie du CHU d'Oran et ce au cours de la période étudiée.

Parmi les caractéristiques générales qui se dégagent du profil de cette population, on signale, tout d'abord, une prédominance du sexe masculin avec un rapport de 3 hommes pour 2 femmes (sexratio de 1,52, ce qui correspond à 3/2) et un IMC moyen de $26,7 \pm 4,4$ ce qui correspond à la catégorie "surpoids".

Tableau XXV : Seuils et interprétation de l'IMC

IMC (Kg/m ²)	Interprétation
< 18,5	Maigre
18,5 - 24,9	Corpulence normale
25,0-29,9	Surpoids
30,0 -34,9	Obésité modérée
35,0- 40,0	Obésité sévère
> 40,0	Obésité morbide/massive

Les caractéristiques des valeurs biologiques de la formule de numération sanguine pouvant interférer sur la réponse au traitement sont représentées au tableau suivant :

Tableau XXVI : Caractéristiques générales des patients

Caractéristiques	Valeurs
Sexe	
Hommes	79(60,3%)
Femmes	52(39,7%)
sex ratio	1,52
Age moy \pm ET (ans)	48,3 \pm 1,02
Poids moy \pm ET (kg)	73,3 \pm 13,3
IMC moy \pm ET	26,7 \pm 4,4
ASAT moy \pm ET	54,1 \pm 3,4
ALAT moy \pm ET	61,7 \pm 3,9
Hb moy	13,85
GB moy	6447,8
PNN moy	2008,4
Plaquettes moy \pm ET	229000,3 \pm 72

IMC : Indice de masse corporelle(kg/m²)

ASAT: Aspartate amino-transférase (U/L)

ALAT : Alanine amino-transférase (U/L)

Hb : Hémoglobine (g/dl)

GB : Globules blancs (éléments/mm³)

PNN : Polynucléaires neutrophiles (éléments/mm³)

ET : Ecart-type

1.2.- Caractéristiques spécifiques :

Sur le *tableau ci-dessus*, nous avons présenté les paramètres définissant l'insulino-résistance et le syndrome métabolique dont les seuils seront définis en annexe.

L'insulino-résistance et le syndrome métabolique sont deux entités pathologiques qui influenceraient la réponse au traitement et seraient également incriminées dans l'évolutivité de la fibrose.

D'autre part, on estime à 26,0%, le nombre de sujets qui présente une hypertension artérielle selon les définitions exigées et admises par les consensus et ce au moment de leur prise en charge.

On assiste à une prépondérance des génotypes 1 et 2 totalisant une prévalence de 95,6% avec des fréquences respectives de 49,8% et 45,8% ; un seul cas n'a pu être identifié.

Si presque 4/10 soit 42% des cas se trouvent à un stade de fibrose précoce (F₀ F₁), 22, 9% présentent une atteinte hépatique modérée (F₂) et 26% se trouvent à un stade avancé (F₃ F₄) ce qui montre une atteinte sévère ; 9,2% des cas n'ont pu être classés.

Cette répartition stratifiée et évolutive de la fibrose est essentielle et justifiée pour l'étude des réponses aux traitements.

Tableau XXVII : Caractéristiques spécifiques des patients

Caractéristiques	Valeurs
Paramètres du syndrome métabolique (moy± ET)	
TG ± ET (g/l)	1,1 ± 0,4
HDL cholestérol± ET (g/l)	0,5 ± 0,2
Tour de taille ± ET (cm)	86,7 ± 11,5
HTA	
Présente	34(26,0%)
Absente	97(74,0%)
Paramètres de l'insulino-résistance (moy± ET)	
Index HOMA	2,9 ± 1,9
Glycémie à jeûn (g/l)	1,0 ± 0,2
Insulinémie à jeûn (g/l)	12,1 ± 9,4
Caractéristiques virologiques et histologiques	
Génotype	
G ₁	65(49,6%)
G ₂	60(45,8%)
G ₃	2(1,5%)
G ₄	2(1,5%)
G ₅	1(0,8%)
Non identifié	1(0,8%)
Charge virale initiale (moy± ET) (log ₁₀ UI/ml)	5,73 ± 0,09
Scores METAVIR (moy± ET)	
METAVIR A	0,45 ± 0,28
METAVIR F	0,38 ± 0,25
Stade de fibrose	
F ₀	27(20,6%)
F ₁	28(21,4%)
F ₂	30(22,9%)
F ₃	12(9,2%)
F ₄	22(16,8%)
Non effectuée	12(9,2%)

1.3.- Répartition selon les wilayas de résidence :

Plus de la moitié de la population réside dans la Wilaya Oran ; Oran étant le Chef-lieu de la Commune et de la Daïra d'Oran et où la densité et la couverture médicale restent les plus élevées en Algérie, drainant ainsi une forte population pour les consultations spécialisées.

Les autres Wilayates d'origine sont limitrophes à la Wilaya d'Oran et celles représentées essentiellement par les Wilayates composant l'Oranie : Mascara 6,9%, Relizane et Aïn Témouchent avec 3,0% pour chacune.

Tableau XXVIII : Répartition des cas selon le lieu de résidence

Wilaya de résidence	Nombre	(%)
Oran	105	80,1
Mascara	9	6,9
Relizane	4	3,0
AïnTémouchent	4	3,0
Mostaganem	3	2,3
Tiaret	2	1,5
Sidi Belabès	1	0,8
Tlemcen	1	0,8
Chlef	1	0,8
Adrar	1	0,8
Total	131	100,0

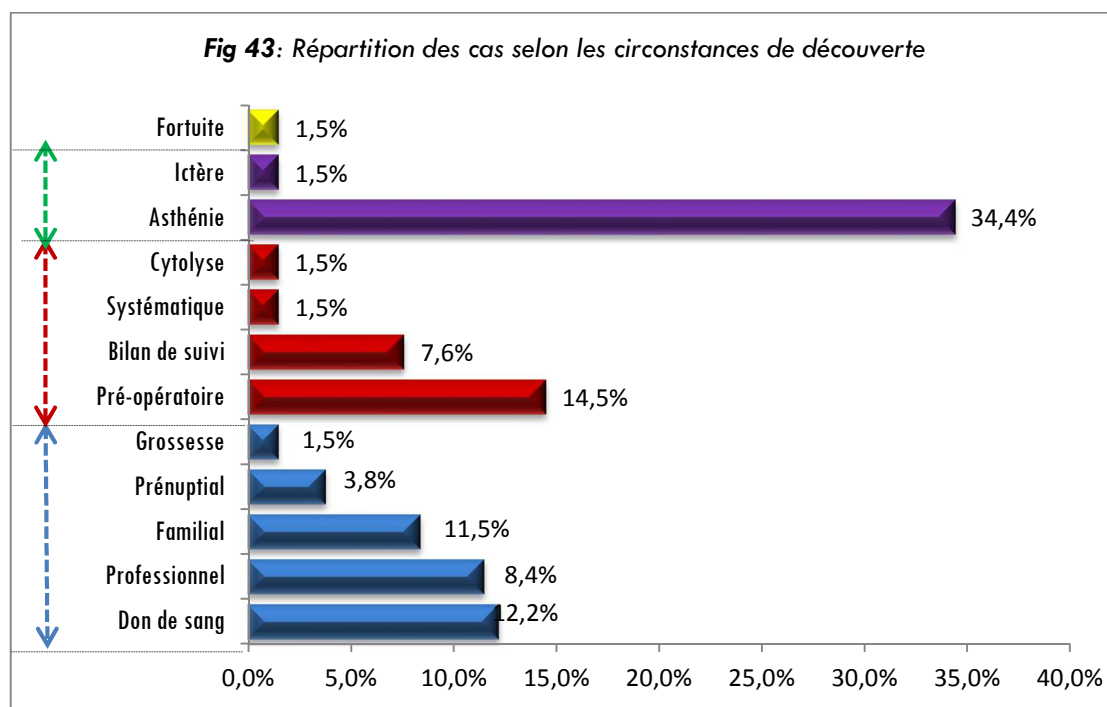
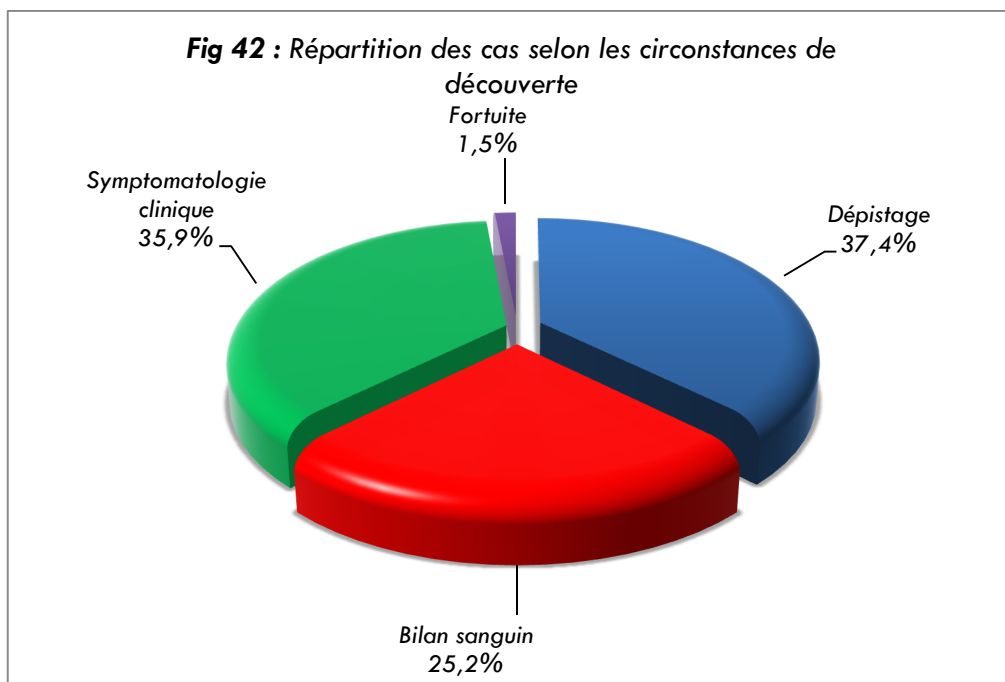
1.4.- Caractéristiques de l'infection virale:

1.4.1.- Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte de l'infection à l'hépatite C se sont révélées soit dans le cadre d'un dépistage systématique (37,4%) avec, en première position, lors d'un don de sang (12,2%) ou dans un cadre professionnel (11,5%), un bilan sanguin (25,2%) ou à partir d'une symptomatologie révélatrice (35,9%) comme l'asthénie qui a été rapportée dans 34,4% des cas.

Tableau XXIX : Répartition des cas selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Nbre	%	
Dépistage	Don de sang	16	12,2
	Professionnel	15	11,5
	Familial	11	8,4
	Prénuptial	5	3,8
	Grossesse	2	1,5
	Total	49	37,4
Bilan sanguin	Pré-opératoire	19	14,5
	Systématique	2	1,5
	Bilan de suivi	10	7,6
	Cytolyse	2	1,5
	Total	33	25,2
Symptômes cliniques	Asthénie	45	34,4
	Ictère	2	1,5
	Total	47	35,9
Fortuite	2	1,5	
Total	131	100,0	



■	■	■	■
Fortuite	Signes cliniques	Bilan sanguin	Dépistage

1.4.2.- Modes probables de contamination :

Parmi les modes de contamination les plus probables, le mode nosocomial est celui qui a été le plus cité dans le cadre du questionnaire à réponses multiples ; sa prévalence est de 96,6%. Dans cette même catégorie, les soins dentaires sont évoqués en premier lieu (98,8%) suivis de tout ce qui s'y rapporte à la hijama et la scarification (53,4%) dans le but des thérapies

alternatives souvent de première intention, retrouvées dans le cadre des hépatites ou du moins, lors de l'apparition d'une "jaunisse" (ictère) quelle que soit son étiologie. D'autres modes de contamination ont été fréquemment rapportés, les expositions lors d'un accouchement (34,4%) ou même lors d'une intervention chirurgicale (32,8%) ou encore lors de soins parentéraux (26,7%) et notamment chez les diabétiques et asthmatiques nécessitant des injections à répétition.

Tableau XXX : Répartition selon le mode probable de contamination

Mode probable de contamination	Nbre	%
Nosocomial	127	96,9
Toxicomanie nasale	6	4,6
Transmission familiale	3	2,3
Conjoint	7	5,3
Autres membres de la famille	7	5,3
Transmission sexuelle (partenaires multiples)	2	1,5
Tatouage	7	5,3
Pratiques traditionnelles	75	57,3
Inconnue	2	1,5

• **Source nosocomiale probable:**

Tableau XXXI : Répartition selon le mode de contamination nosocomial (Multiréponses)

Source nosocomiale	Nbre	%
Soins dentaires	119	90,8
Scarification, Hijama et autres	70	53,4
Accouchements	55	42,0
Utilisation d'auto-piqueurs	45	34,4
Interventions chirurgicales	43	32,8
Soins parentéraux	35	26,7
Profession exposée	20	15,3
Lors de transfusions	8	6,1
Endoscopie et biopsie	2	1,5

1.4.3.- Caractéristiques des patients à pratiques traditionnelles : (n = 75)

Si l'on devait définir le profil des patients à pratiques traditionnelles, on dira qu'il s'agit d'un groupe à prédominance féminine avec donc un sex ratio de 0,56 et l'âge moyen est de 48,3 ans ; il n'est pas différent entre les hommes et les femmes. C'est une population qui active dans une profession dans 48% des cas mais 42,7% sont sans profession.

Leur génotype se répartit essentiellement entre le G₁ (46,7%) et le G₂ (50,7%).

Sur le plan pathologique, 21,3% se trouvent à un stade F₀ de la fibrose, 45,3% à un stade intermédiaire (F₁F₂) et 29,4% à un stade avancé (F₃ F₄) ; chez 4% des cas, les tests n'ont pu être effectués.

On estime que le taux de réponse virale soutenue positive est très appréciable et estimé à 72%.

Au total, le profil du patient à pratiques traditionnelles est identifié à une population à prédominance féminine d'âge moyen de 48,4 ans, à prédominance génotypique G₂ (50,7%), n'exerçant aucune profession dans près de la moitié des cas (42,7%) et au stade de fibrose

avancée (F₃F₄) dans 29,4% des cas ; ce groupe de population nécessite une attention particulière.

Tableau XXXII : Caractéristiques des patients à pratiques traditionnelles

Caractéristiques		Nbre	%
Sexe	Hommes	27	36,0
	Femmes	48	64,0
	<i>Total</i>	75	100,0
Age (m ± ET) ans	Hommes	48,6±13,1	
	Femmes	48,4 ±11,9	
	Sans	32	42,7
Profession	Fonction publique	23	30,7
	Fonction libérale	13	17,3
	Retraité	7	9,3
	<i>Total</i>	75	100,0
RVS	Positive	54	72,0
	Négative	21	28,0
	<i>Total</i>	75	100,0
Génotype	G ₁	35	46,7
	G ₂	38	50,7
	G ₃	1	1,3
	G ₅	1	1,3
	<i>Total</i>	75	100,0
Stade de fibrose	F ₀	16	21,3
	F ₁	19	25,3
	F ₂	15	20,0
	F ₃	8	10,7
	F ₄	14	18,7
	Non effectuée	3	4,0
	<i>Total</i>	75	100,0

L'infection par le virus de l'hépatite C s'est révélée soit dans le cadre d'un dépistage systématique (25,3%), d'un bilan sanguin (28,0%) lors d'un examen pré-opératoire (14,7%) ou par une symptomatologie révélatrice (46,9%) où l'asthénie reste le signe le principalement évoquée (45,3%) ; elle est rarement fortuite (1,5%).

Tableau XXXIII : Circonstances de découverte des patients à pratiques traditionnelles

Circonstances de découverte	Nbre	%
Dépistage Total	23	25,3
Prénuptial	2	2,7
Familial	5	6,7
Professionnel	7	9,3
Don de sang	7	9,3
Grossesse	2	2,7
Bilan sanguin Total	22	28,0
Pré-opératoire	11	14,7
Systématique	2	2,7
Suivi	8	10,7
Cytolyse	1	1,3
Symptomatologie clinique Total	35	46,9
Asthénie	34	45,3
Ictère	1	1,3
Fortuite	2	1,5

1.5.- Caractéristiques descriptives de la population d'étude virologiques et histologiques :

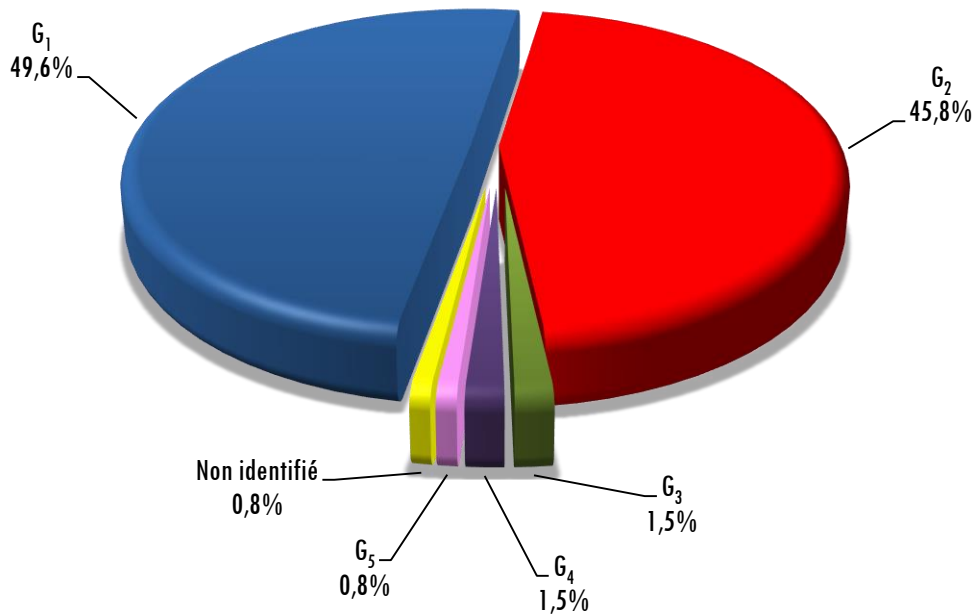
1.5.1.- Répartition selon les génotypes et sous types :

Tableau XXXIV : Répartition des cas selon le génotype

Génotype	Nbre	%
G ₁	65	49,6
G ₂	60	45,8
G ₃	2	1,5
G ₄	2	1,5
G ₅	1	0,8
Non identifié	1	0,8
Total	131	100,0

L'effectif ainsi constitué se compose essentiellement de patients de génotype 1 (G₁ 49,6%) et de génotype 2 (G₂ 45,8%) donc une faible prédominance du G₁. Cette constitution génotypique de la population aura un effet sur les résultats du traitement antiviral. Les génotypes 3, 4 et 5 sont minoritaires; le génotype 6 est inexistant.

Fig 44 : Répartition des cas selon le génotype

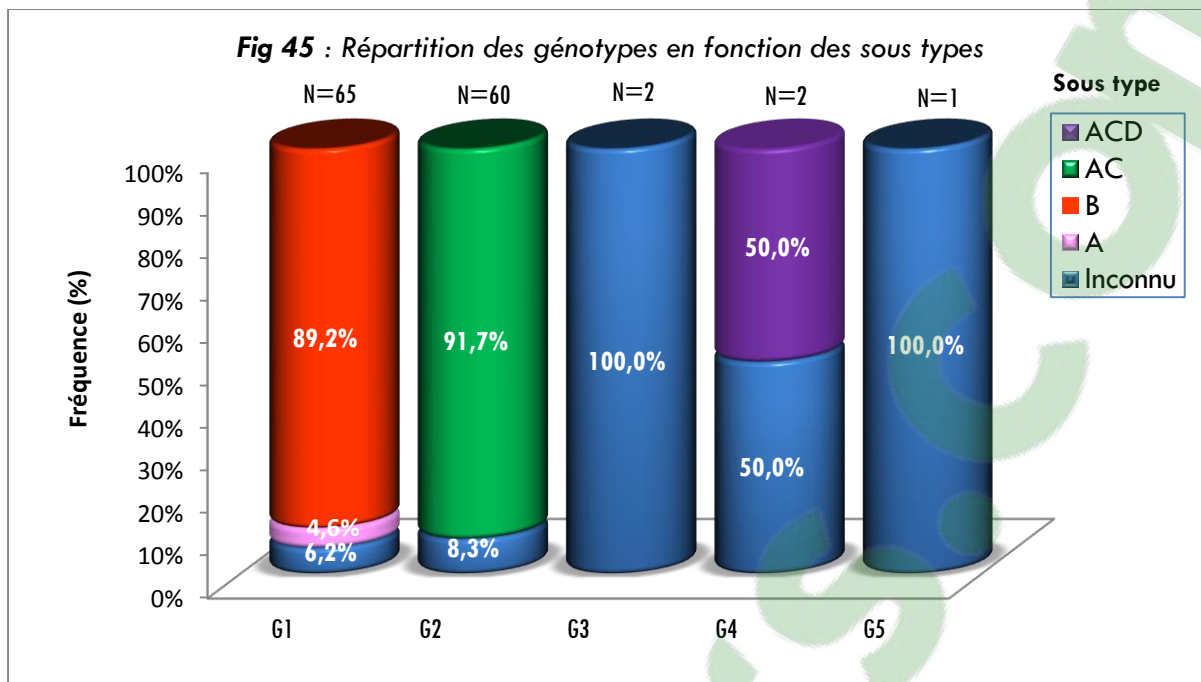


• Répartition des génotypes en fonction du sous-type :

L'étude de la répartition des génotypes selon les sous-types, met en évidence la prédominance du sous-type B pour le G₁ (89,2%) du sous type AC pour le G₂ (91,7%) et du sous type ACD (50,0%) pour le G₄.

Tableau XXXV : Répartition des génotypes en fonction des sous types

Génotype	Sous type	Nbre	%
G ₁	Inconnu	4	6,2
	A	3	4,6
	B	58	89,2
	Total	65	100,0
G ₂	Inconnu	5	8,3
	AC	55	91,7
	Total	60	100,0
G ₃	A	2	100,0
G ₄	Inconnu	1	50,0
	ACD	1	50,0
	Total	2	100,0
G ₅	Inconnu	1	100,0



1.5.2.- Répartition des cas selon le Score d'activité :

Tableau XXXVI : Répartition des cas selon le score d'activité

Score d'activité	Nbre	%
A ₀	22	16,8
A ₁	51	38,9
A ₂	33	25,2
A ₃	13	9,9
Indéterminé	12	9,2
Total	131	100,0

1.5.3.- Répartition des cas en fonction des stades de fibrose :

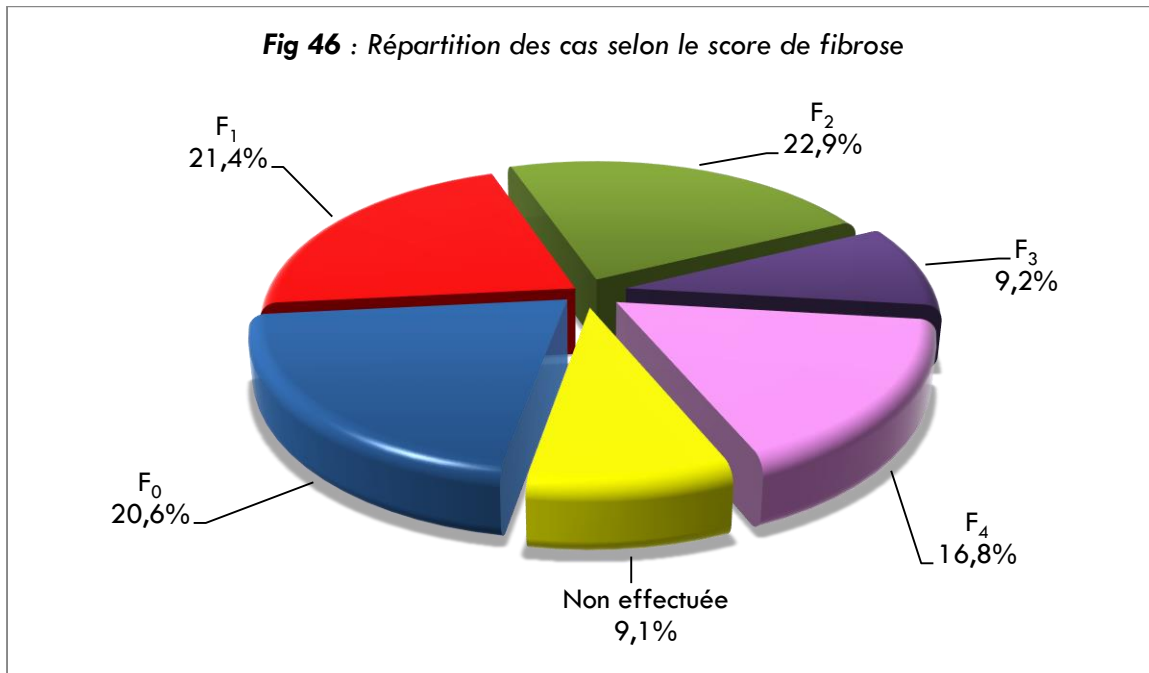
Tableau XXXVII : Répartition des cas selon le stade de fibrose

Fibrose	Nbre	%
F ₀	27	20,6
F ₁	28	21,4
F ₂	30	22,9
F ₃	12	9,2
F ₄	22	16,8
Non effectuée	12	9,1
Total	131	100,0

Les stades F₀ (20,6%) et F₁ (21,4%), considérés comme des stades de fibrose minime, représentent 42% de la population traitée ; on s'attendrait à des taux de RVS élevés. Le stade de la fibrose F₂ dite fibrose significative est retrouvé à un taux de 22,9%.

Les stades F₃ (9,2%) et F₄ (16,8%), considérés comme des stades de fibrose sévère, représentent 26,0% de la population traitée.

Le taux de fibrose non effectuée, pour des raisons de coût ou de refus d'acte invasif de la ponction biopsie du foie, est de 9,1% : cette sous population correspond au G₂, autorisant la mise en route du traitement en regard des recommandations ceci du fait du taux de RVS élevé chez ce génotype.



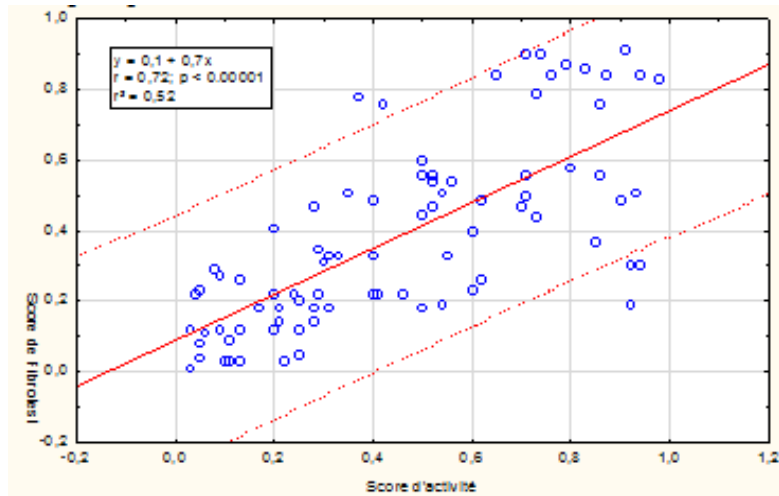
• **Etude de la corrélation entre le score de fibrose et le score d'activité :**

L'étude de la corrélation entre les résultats des scores de fibrose (FIBROTEST®) et le score d'activité montre une relation linéaire positive et significative ($r=0,72$ et $p<0,001$). Le coefficient de détermination correspond à la proportion de 72% : 52% (coefficient de détermination) de la variabilité dûe aux résultats du score de fibrose est attribuable à la variable indépendante et explicative le Score d'Activité avec une droite d'équation :

$$Y = 0,1 + 0,7x$$

Autrement dit, 52% de la variation de la progression de la fibrose est attribuable à l'activité histologique.

Fig 47 : Nuage de points du score de fibrotest en fonction du score d'activité avant traitement



• **Etude de corrélations entre le score de fibrose et l'indice de HOMA, le score de fibrose et l'âge :**

D'autre part, il n'existe pas de corrélation linéaire entre les résultats des scores de fibrose et l'indice HOMA et des scores de fibrose et l'âge.

Fig 48 : Nuage de points avec diagramme en boîtes du score de fibrotest avant traitement en fonction de l'âge

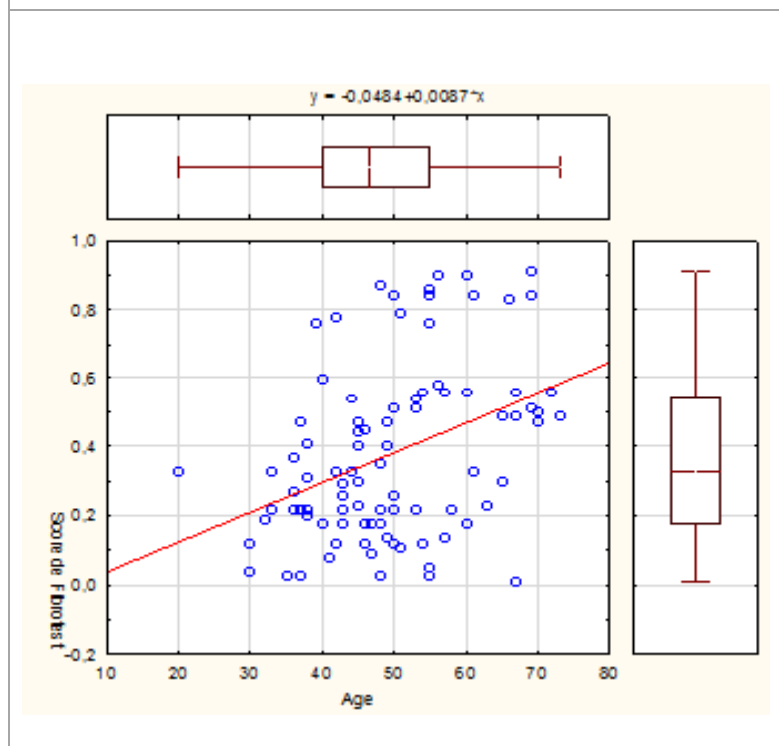


Fig 49 : Nuage de points avec diagramme en boîtes du score de fibrotest avant traitement en fonction de l'index HOMA

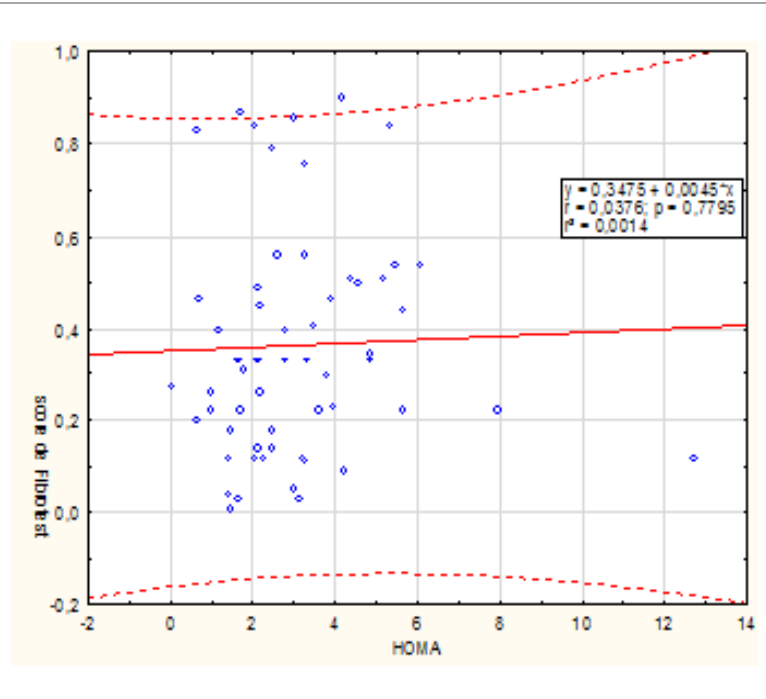
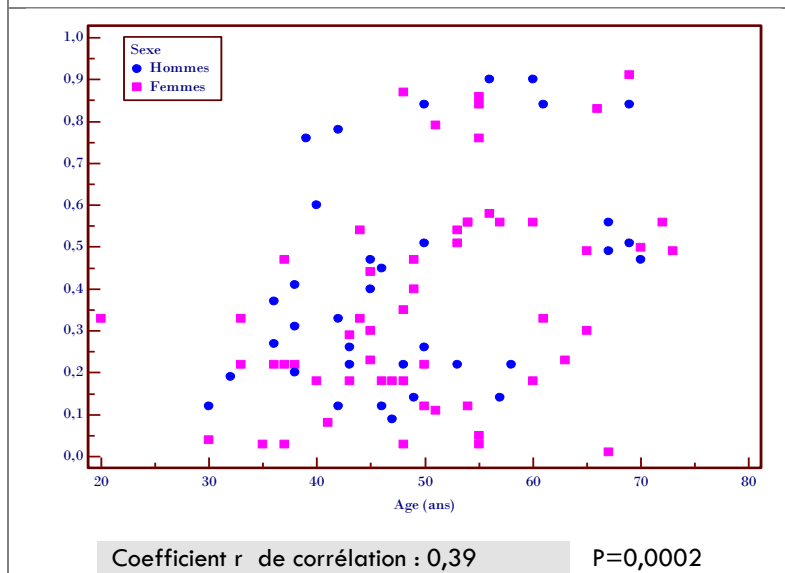


Fig 50 : Nuage de points de la corrélation du score de fibrotest selon l'âge et le sexe



• **Répartition du score d'activité selon les stades de fibrose :**

Une relation hautement significative est observée entre le score METAVIR évaluant la fibrose du foie au cours de l'hépatite C selon la classification en 5 stades (F₀ à F₄) et le score METAVIR évaluant l'activité nécrotico-inflammatoire du foie selon les 4 grades (A₀ à A₃) avec un p<0,0001 : le score de stade de la fibrose du foie évolue avec le score d'activité nécrotico-inflammatoire

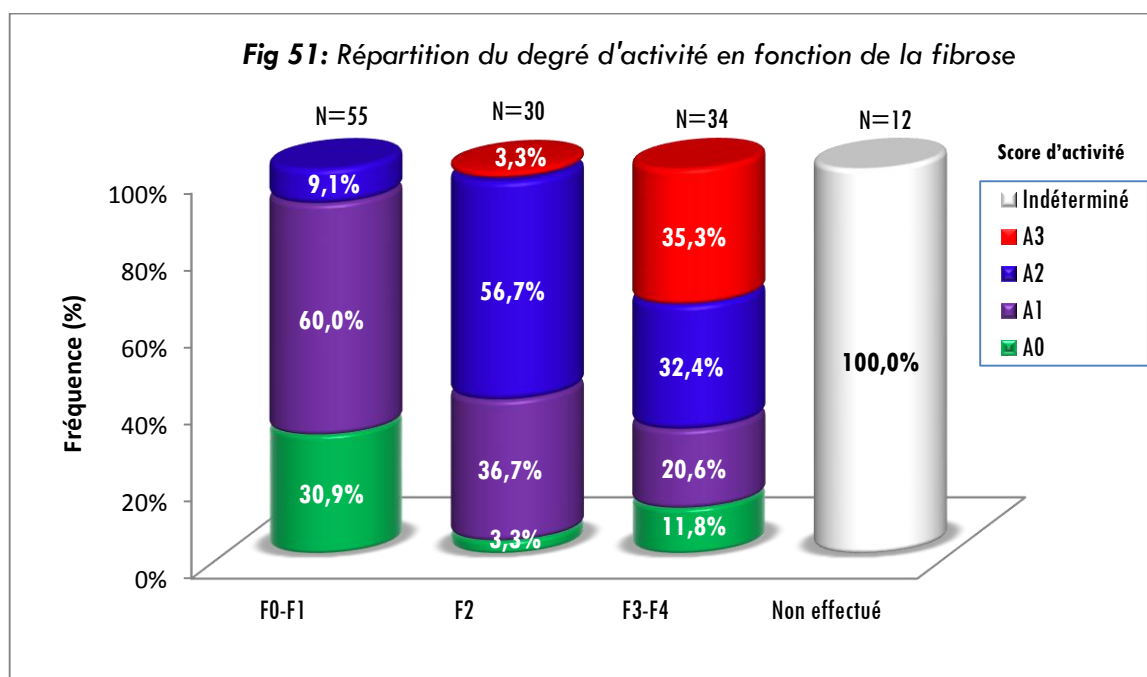
Pour le stade de fibrose F₀ F₁, les cas se concentrent autour des scores d'activités A₀ A₁, alors que pour les stades de fibrose F₃ F₄, les cas se concentrent autour des scores d'activité de A₂ A₃ et donc les scores les plus avancés témoignant d'une activité modérée ou sévère en rapport avec une fibrose portale et périportale avec de nombreux septa et ou de cirrhose.

Une relation étroite existe entre le stade de la fibrose et l'activité nécrotico-inflammatoire du foie (P<0,0001).

Tableau XXXVIII : Répartition du score d'activité selon les stades de fibrose

Activité Fibrose	A ₀		A ₁		A ₂		A ₃		Indéterminé		Total
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
F ₀ -F ₁	17	30,9	33	60,0	5	9,1	-	-	-	-	55
F ₂	1	3,3	11	36,7	17	56,7	1	3,3	-	-	30
F ₃ -F ₄	4	11,8	7	20,6	11	32,3	12	35,3	-	-	34
Non effectué	-	-	-	-	-	-	-	-	12	100,0	12
Total	22	16,8	51	38,9	33	25,2	13	9,9	12	9,2	131

p<0,0001

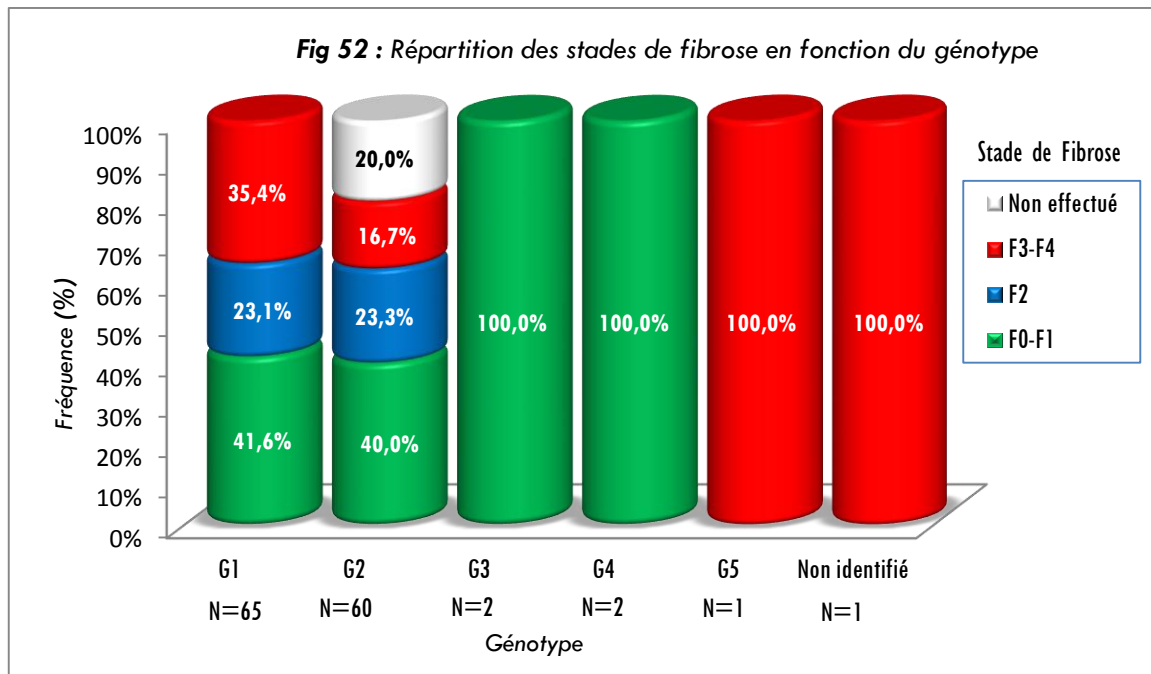


1.5.4.- Répartition des stades de fibrose selon les génotypes :

Le stade de la fibrose est associé au génotype ; pour ce qui est des groupes G₁ et G₂, il y a le plus de G₁ que de G₂ au stade F₃ et moins de G₁ au stade précoce F₀.

Tableau XXXIX : Répartition de la fibrose selon les génotypes

Génotype	F ₀		F ₁		F ₂		F ₃		F ₄		Non effectuée		Total
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
G ₁	12	18,5	15	23,1	15	23,1	11	16,9	12	18,5	-	-	65
G ₂	12	20,0	12	20,0	14	23,3	1	1,7	9	15,0	12	20,0	60
G ₃	2	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
G ₄	1	50,0	1	50,0	-	-	-	-	-	-	-	-	2
G ₅	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0	-	-	1
Non identifié	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0	-	-	1
Total	27	20,6	28	21,4	30	22,9	12	9,2	22	16,8	12	9,2	131



La fréquence de la fibrose avancée F₃ et F₄ dans le G₁ est 2,2 fois plus élevée que dans le G₂ avec des taux respectifs de 35,4% et 16,7%.

Selon les recommandations, les indications thérapeutiques dans le G₂ se fait d'emblée sans nécessité de stadification histologique alors que le taux de fibrose avancée estimé dans ce groupe est de 16,7% ce qui devrait insister à une évaluation histologique préalable pour le traitement en vue d'assurer le suivi.

1.5.5.- Etude de la Charge virale initiale (\log_{10} UI/ml):

Tableau XL : Répartition des cas selon la charge virale initiale (\log_{10} UI/ml)

Charge virale initiale (\log_{10})	Nbre	%
≤ 4	10	7,6
4,01 – 7	112	85,5
$\geq 7,01$	9	6,9
Total	131	100,0

• Etude de la Charge virale initiale (UI/ml):

Tableau XLI : Répartition des cas selon la charge virale initiale en UI

Charge virale initiale (UI/ml)	Nbre	%
$\leq 400\ 000$	52	39,7
400 001 - 600 000	7	5,3
600 001 – 800 000	6	4,6
$> 800\ 000$	66	50,4
Total	131	100,0

1.5.5.1.- Etude de la Charge virale initiale selon le stade de la fibrose :

L'analyse des données du tableau suivant ne montre pas de différence entre la moyenne des charges virales au cours des différents stades de la fibrose.

Tableau XLII : Charge virale initiale selon le stade de fibrose

Stade de fibrose	Charge virale initiale (\log_{10} UI/ml)			
	Moyenne \pm ET	Médiane	Min	Max
F ₀	5,8 \pm 0,8	6,2	4,2	6,9
F ₁	5,6 \pm 1,0	5,7	3,6	7,2
F ₂	6,0 \pm 0,9	6,1	3,9	7,7
F ₃	6,1 \pm 0,9	6,2	4,3	7,3
F ₄	5,2 \pm 1,3	5,5	2,1	7,0
Non effectué	5,6 \pm 1,0	5,7	3,9	7,2
Total	5,7\pm1,0	5,8	2,1	7,7

Les diagrammes en boîte comparant les médianes et le test ANOVA de la charge virale selon les stades de la fibrose ne montrent pas, aussi, de différence significative même en éliminant les valeurs extrêmes.

Il n'y a pas de dispersion de la charge virale initiale au niveau de chaque stade de fibrose (la déviation standard varie entre 0,8 et 1,3)

Fig 53 : Diagramme en boites de la charge virale initiale (UI) selon le stade de fibrose

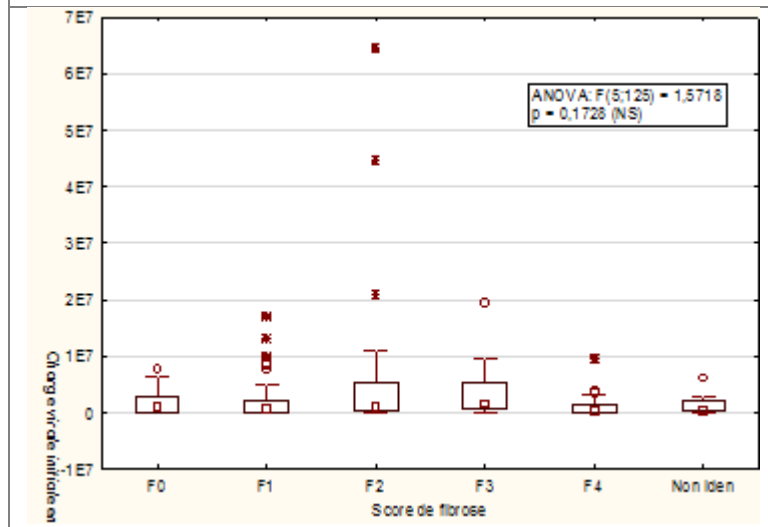
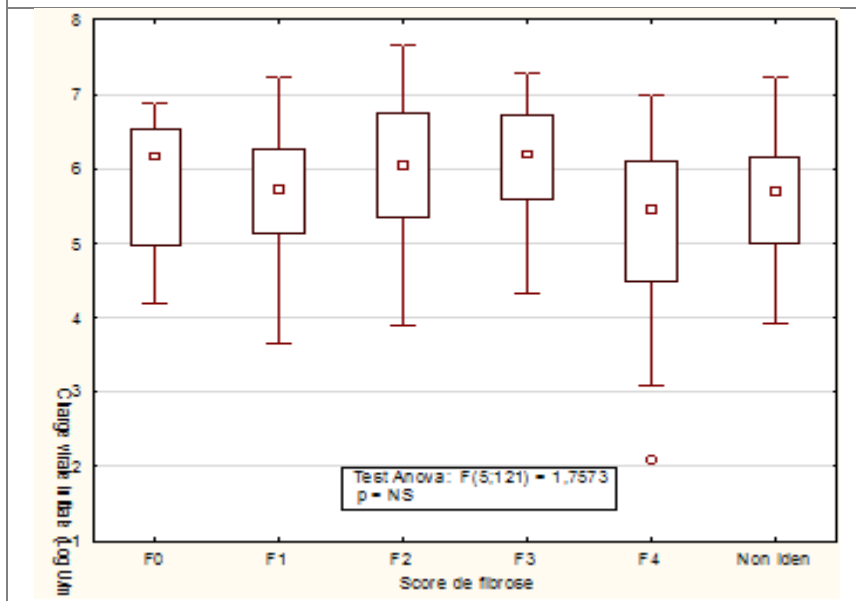


Fig 54 : Diagramme en boites de la charge virale initiale (en Log₁₀) selon le stade de fibrose

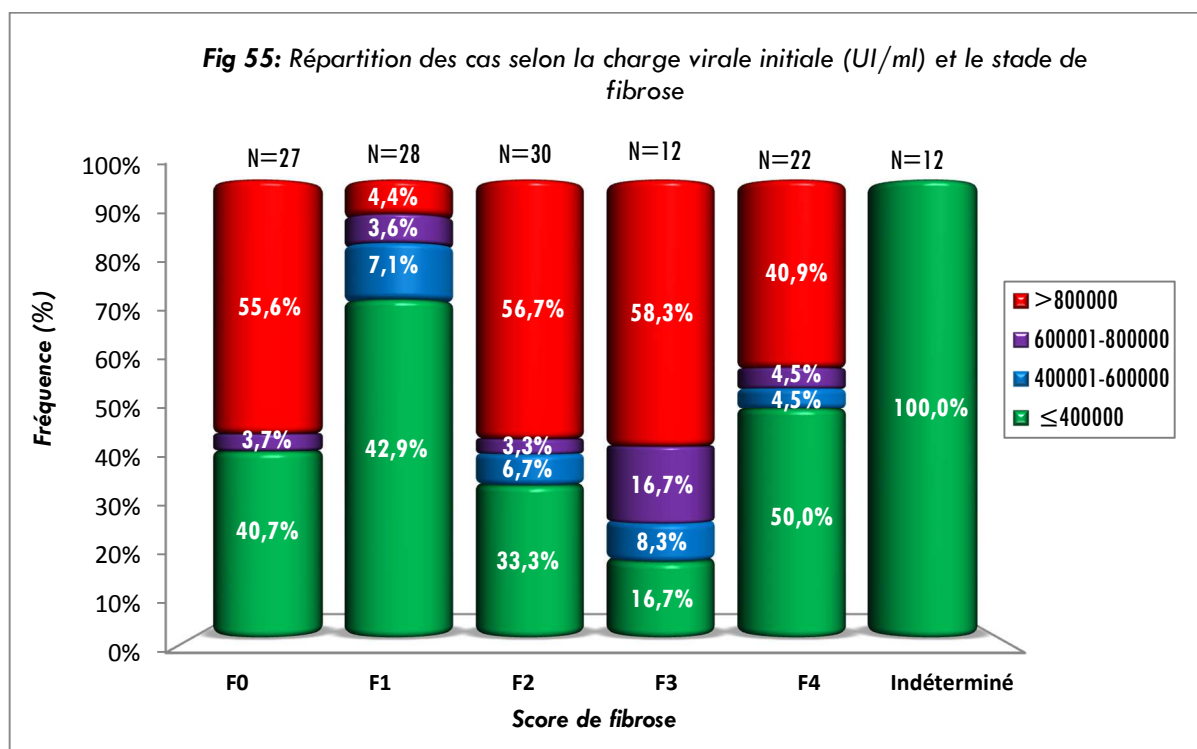


• **Classes de charge virale initiale et stade de fibrose :**

Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre la charge virale et les stades de la fibrose ; l'étude de cette relation en concomitance avec d'autres variables semble intéressante à la recherche du facteur confondant pouvant conférer cette relation.

Tableau XLIII : Répartition des cas selon la charge virale initiale en UI/ml et le stade de la fibrose

Fibrose	Charge virale initiale (UI/ml)								Total	
	≤ 400000		400001-600000		600001-800000		> 800000		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
F ₀	11	40,7	-	-	1	3,7	15	55,6	27	20,6
F ₁	12	42,9	2	7,1	1	3,6	13	4,4	28	21,4
F ₂	10	33,3	2	6,7	1	3,3	17	56,7	30	22,8
F ₃	2	16,7	1	8,3	2	16,7	7	58,3	12	9,2
F ₄	11	50,0	1	4,5	1	4,5	9	40,9	22	16,8
Indéterminé	12	100,0	-	-	-	-	-	-	12	9,2
Total	58	44,3	6	5,0	6	5,0	61	51,3	131	100,0



1.5.5.2.- Charge virale initiale et génotype :

Le tableau n°XLIV montre une liaison étroite et significative entre le taux de charge virale ainsi réparti et les génotypes.

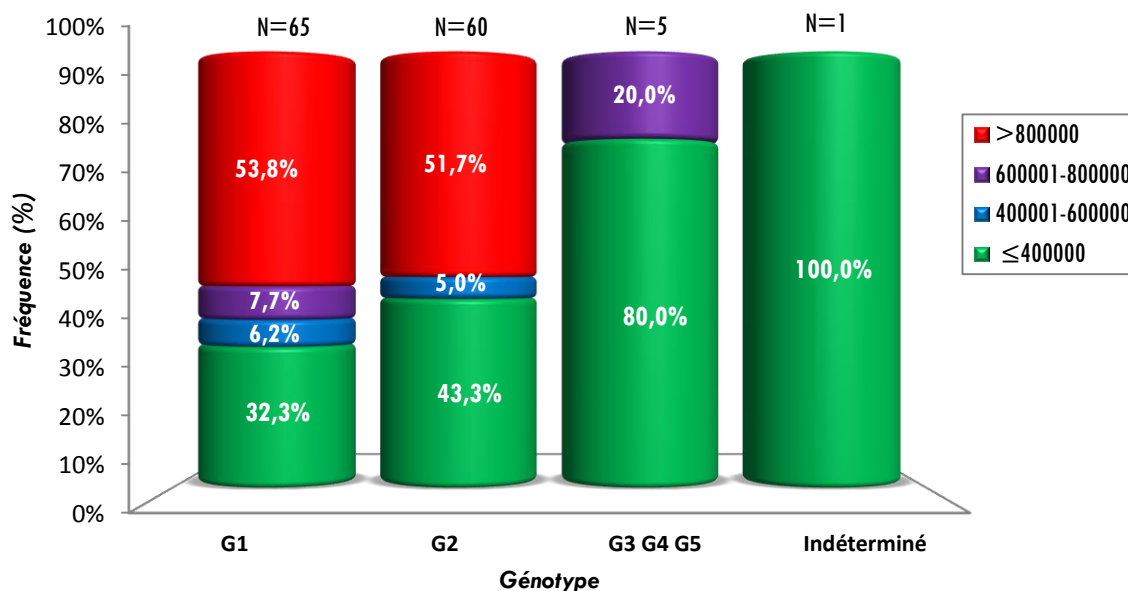
La moyenne de la charge virale est plus élevée chez le G₁ que le G₂ mais plus de moitié pour ces 2 groupes ont des charges virales au-delà des limites supérieures : ces deux groupes méritent des attentions particulières pour les traitements et le suivi.

Tableau XLIV : Répartition des cas selon la charge virale initiale en UI/ml et le génotype

Génotype	Charge virale initiale (UI/ml)								Total	
	≤ 400000		400001-600000		600001-800000		> 800000			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
G ₁	21	32,3	4	6,2	5	7,7	35	53,8	65	49,6
G ₂	26	43,3	3	5,0	-	-	31	51,7	60	45,8
G ₃	2	100,0	-	-	-	-	-	-	2	1,5
G ₄	2	100,0	-	-	-	-	-	-	2	1,5
G ₅	-	-	-	-	1	100,0	-	-	1	0,8
Indéterminé	1	100,0	-	-	-	-	-	-	1	0,8
Total	52	39,7	7	5,4	6	4,6	66	50,8	131	100,0

P<0,01

Fig 56 : Répartition des cas selon la charge virale initiale (UI/ml) et le génotype

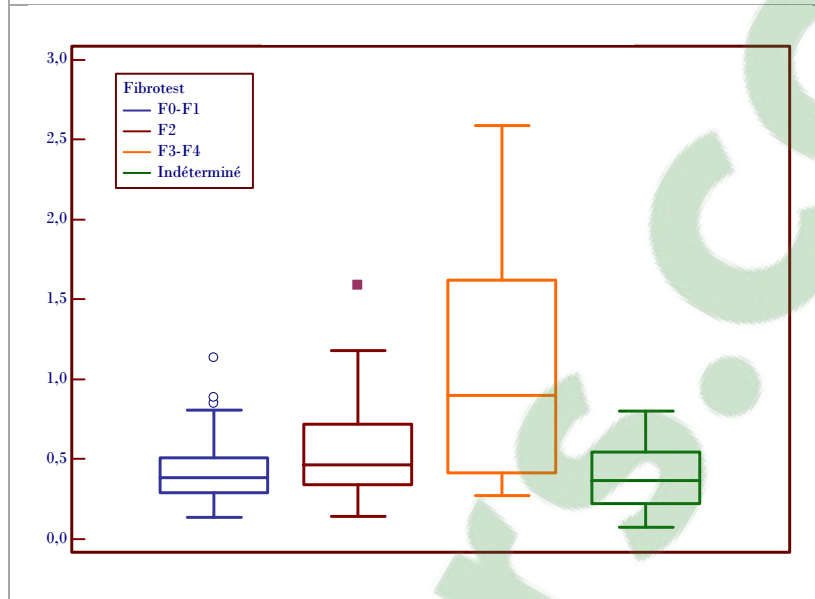


1.6.- Répartition des stades de fibrose par les tests non invasifs :

1.6.1.- Répartition de la fibrose selon le score Apri :

Une différence statistiquement significative est retrouvée entre les résultats quantitatifs obtenus du test Apri calculé et les résultats qualitatifs du fibrotest groupé (Test ANOVA, P<0,0001) : les résultats du test Apri calculé sont différents selon les stades groupés de fibrose.

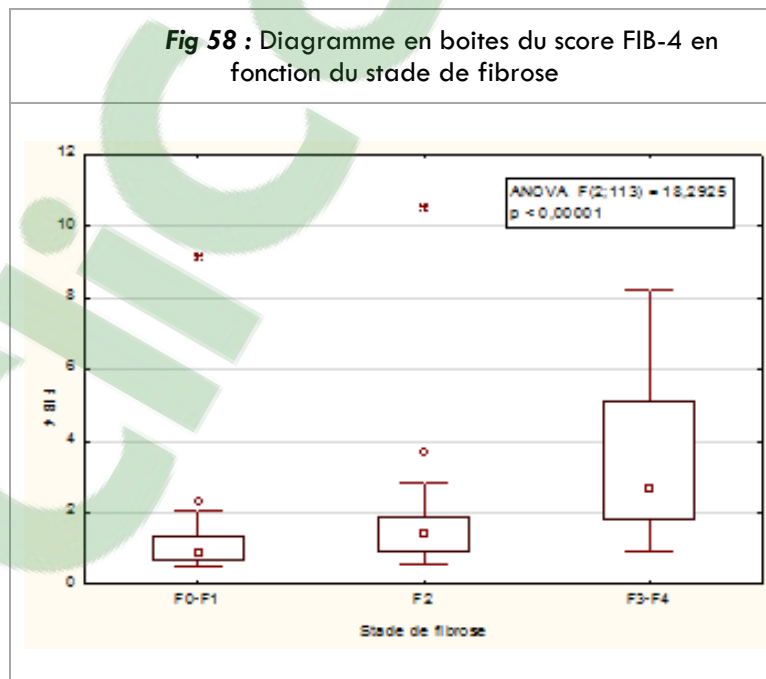
Fig 57 : Diagramme en boîtes du score APRI en fonction du stade de fibrose



1.6.2- Répartition de la fibrose selon le score FIB₄ :

Le test FIB₄ calculé obtient des résultats non équivalents pour les différents stades de fibrose regroupée, même après élimination des "valeurs lointaines et ou exceptionnelles"; les tests donnent des résultats différents dans l'évaluation des stades de la fibrose et/ou pour le classement des malades au cours de leur infection au virus de l'hépatite C.

Fig 58 : Diagramme en boîtes du score FIB-4 en fonction du stade de fibrose

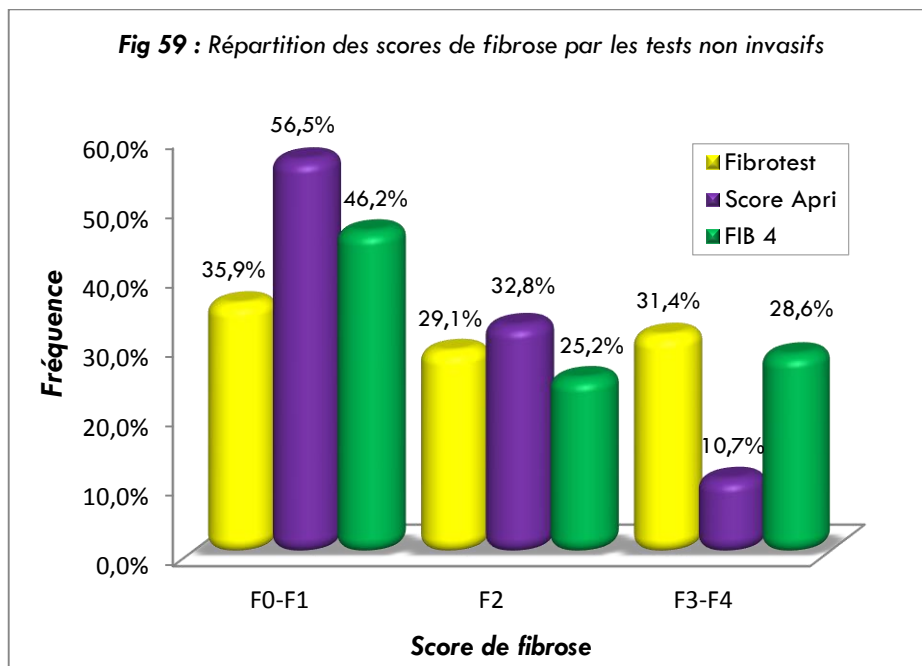


1.6.3.- Comparaisons des tests non invasifs pour la classification de la fibrose:

L'application des tests non invasifs dans l'évaluation des stades de la fibrose donne des résultats qualitatifs très différents : les données ainsi obtenues ne nous permettent pas de dire que les tests obtiennent des résultats équivalents. Les tests non invasifs ainsi présentés apprécient différemment les stades de la fibrose ($P < 0,0001$).

Tableau XLV : Répartition des scores de fibroses selon les tests non invasifs

Score de fibrose	Fibrotest		Score Apri		Fib 4	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
F ₀ -F ₁	34	39,5	74	56,5	55	46,2
F ₂	25	29,1	43	32,8	30	25,2
F ₃ -F ₄	27	31,4	14	10,7	34	28,6
Total	86	100,0	131	100,0	119	100,0



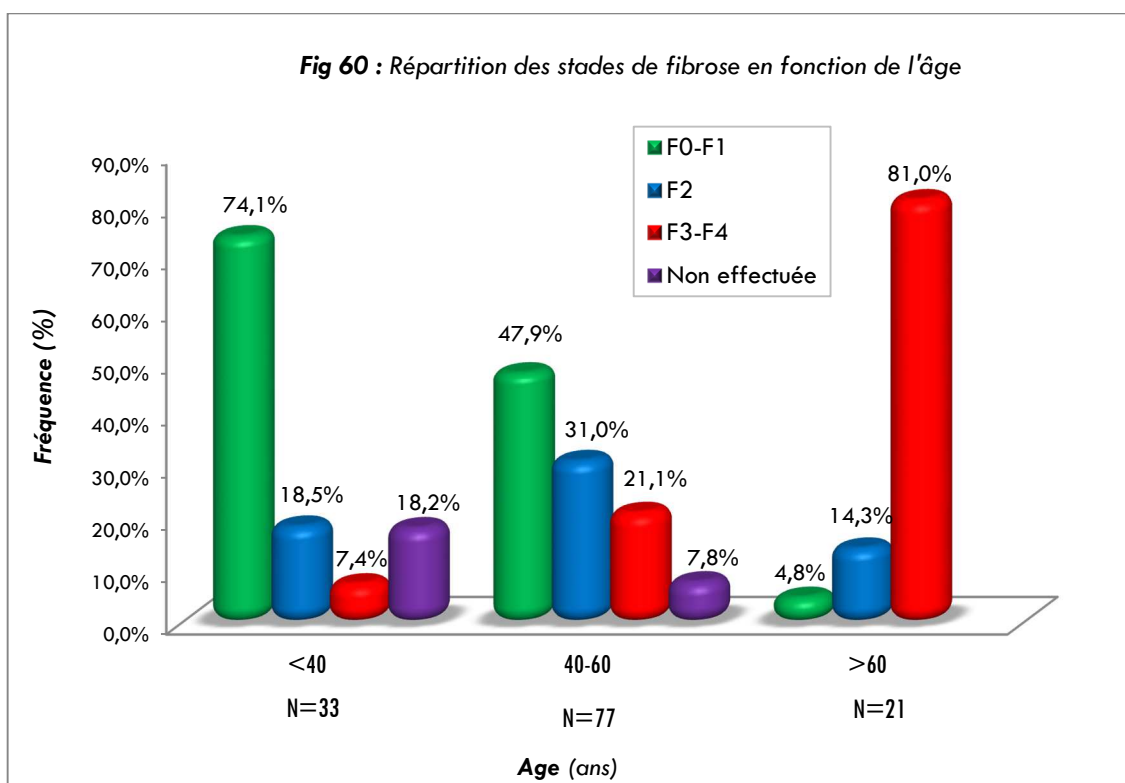
1.6.4.- Répartition des cas selon les stades de fibrose et l'âge :

La distribution de l'âge de notre population selon des seuils de tranches d'âges en fonction des scores de la fibrose montre une liaison significative avec les stades de la fibrose hépatique, il y a une corrélation étroite entre l'âge et l'atteinte hépatique : l'atteinte hépatite évolue avec l'âge ($p < 0,0001$).

On estime que 74,0% des patients âgés de moins de 40 ans se situent à un stade précoce de la fibrose F₀F₁, 31,0% âgés entre 40-60 ans sont classés en stade intermédiaire alors que 81,0% âgés de plus de 60 ans appartiennent à un stade avancé F₃F₄.

Tableau XLVI : Répartition des cas selon les stades de fibroses et l'âge

Age (ans)	FoF1		F2		F3F4		Indéterminé		Total Nbre
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
<40	20	74,1	5	18,5	2	7,4	6	18,2	33
40-60	34	47,9	22	31,0	15	21,1	6	7,8	77
>60	1	4,8	3	14,3	17	81,0	0	0,0	21
Total	55	42,0	30	22,9	34	26,0	12	9,1	131



1.6.5.- Répartition des cas selon les scores quantitatifs du Fibrotest et l'âge :

Le regroupement des scores de fibrotest comme suit :

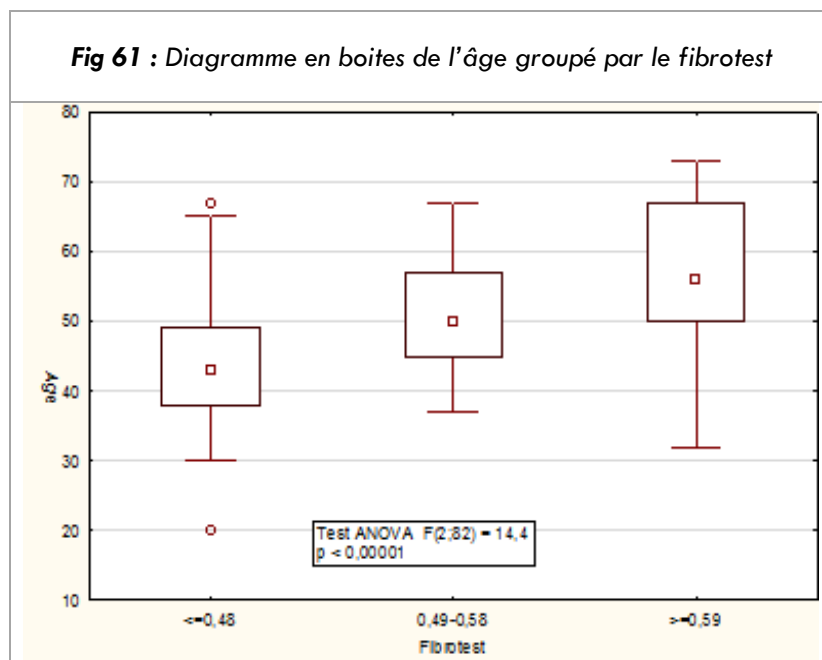
F₀ F₁ : ≤0,48

F₂ : [0,49-0,58]

F₃ F₄ : ≥0,59

Il retrouve une relation étroite (Fig 61) entre l'âge et les résultats quantitatifs du Fibrotest (Test ANOVA, P<0,0001) ; la moyenne du score du Fibrotest augmente avec l'âge.

Fig 61 : Diagramme en boites de l'âge groupé par le fibrotest



1.7.- Répartition des modes probables de contamination selon le génotype et le stade de la fibrose :

• Selon le génotype :

Tableau XLVII : Répartition des modes probables de contamination selon les génotypes

Modes probables de contamination	G ₁ (N=65)		G ₂ (N=60)		G ₃ (N=2)		G ₄ (N=2)		G ₅ (N=1)	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Nosocomial	64	98,5	58	96,7	2	100,0	2	100,0	1	100,0
Toxicomanie nasale	4	6,1	2	3,3	-	-	-	-	-	-
Transmission Conjoint	-	-	3	5,0	-	-	-	-	-	-
Transmission familiale Autres	3	4,6	4	6,7	-	-	-	-	-	-
Transmission sexuelle*	2	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Tatouage	2	3,0	3	5,0	1	50,0	1	50,0	-	-
Traitement traditionnel**	35	53,8	38	63,3	1	50,0	-	-	1	100,0
Non identifié	2	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-

* Avec partenaires multiples

** Scarification, Hijama et autres

La répartition des modes de contamination probables selon le génotype, montre prédominance des génotypes G₁ et G₂, comme retrouvé dans la littérature.

On retrouve essentiellement le mode nosocomial qui représente 98,5% pour G₁ et 96,7% pour G₂ sur l'ensemble des modes de contaminations. Le traitement traditionnel est incriminé à 53,8% pour G₁ et 63,3% pour G₂.

Pour les autres modes de transmission, les effectifs sont faibles et les taux ne pourraient être calculés.

• **Selon le stade de fibrose :**

Tableau XLVIII: Répartition des modes probables de contamination en fonction des différents stades de fibrose

Modes probables de contamination	F ₀ F ₁ (n=55)		F ₂ (n=30)		F ₃ F ₄ (n=34)		Indéterminé (n=12)		
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Nosocomial	54	98,2	28	93,3	34	100,0	11	91,7	
Toxicomanie nasale	2	3,6	3	10,0	1	2,9	-	-	
Transmission familiale	Conjoint		2	3,6	-	-	-	1	8,3
	Autres		3	5,4	1	3,3	3	8,8	-
Transmission sexuelle (partenaires multiples)	1	1,8	-	-	1	2,9	-	-	
Tatouage	2	3,6	-	-	4	11,8	1	8,3	
Pratiques traditionnelles	35	63,6	15	50,0	22	64,7	3	25,0	
Inconnue	1	1,8	1	3,3	-	-	-	-	

Parmi l'ensemble des modes probables de transmission de l'infection à l'hépatite C, l'infection nosocomiale est retrouvée à tous les stades (regroupés) de la fibrose hépatique et où les fréquences d'atteintes sont à des taux très élevés : 98,2% pour le stade F₀F₁, 93,3% pour le stade F₂ et 100% pour le stade F₃F₄.

Pour une contamination lors d'un traitement traditionnel, les taux restent appréciables mais beaucoup moins élevés avec les stades respectifs 63,6%, 50,0% et 64,7%.

Tableau XLIX : Répartition des modes probables de contamination les plus fréquents en fonction des stades de la fibrose

Modes probables de contamination	F ₀ F ₁ (n=55)		F ₂ (n=30)		F ₃ F ₄ (n=34)		Indéterminé (n=12)		Total (n=131)	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Nosocomial	54	98,2	28	93,3	34	100,0	11	91,7	127	96,9
Pratiques traditionnelles	35	63,6	15	50,0	22	64,7	3	25,0	75	57,3

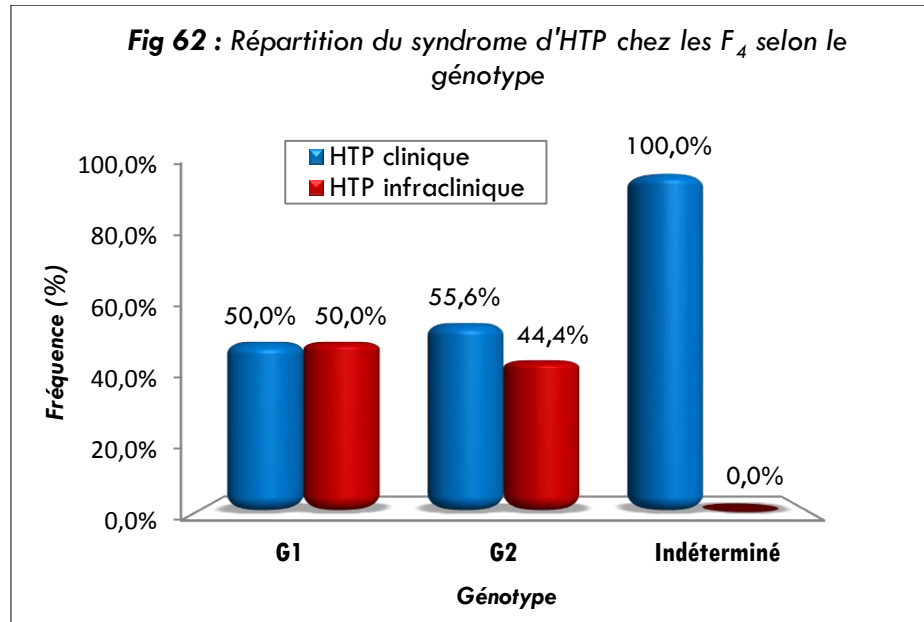
1.8.- Répartition du syndrome d'hypertension portale selon le génotype chez la population cirrhotique (F₄):

L'analyse non paramétrique, pour la mise en évidence d'association entre le syndrome d'HTP et le génotype chez les F₄, montre que les situations cliniques d'HTP clinique ou infraclinique ne semblent pas être influencées par la variété de génotype.

L'HTP infraclinique a été mise en évidence par le fibrotest où 9 patients de génotype G₂ ont ainsi été classés en F₄.

Tableau L : Répartition du Syndrome d'HTP chez les F₄ selon le génotype

Génotype	HTP clinique		HTP infraclinique		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
G ₁	6	50,0	6	50,0	12	54,5
G ₂	5	55,6	4	44,4	9	40,9
Indéterminé	1	100,0	0	0,0	1	4,6
Total	12	54,5	10	45,5	22	100,0



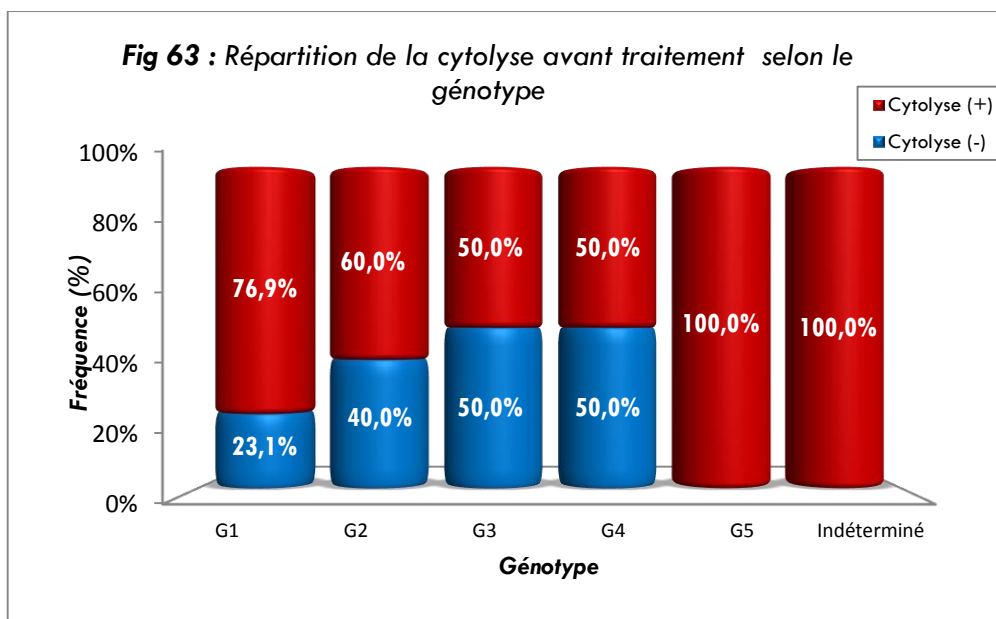
1.9.- Répartition des cas selon la cytolyse avant traitement:

• Cytolyse avant traitement et génotype :

La présence ou non d'une cytolyse avant le traitement n'est pas conditionnée par le type de génotype ; il n'existe aucune relation statistique entre ces deux facteurs. Les effectifs sont très faibles pour les génotypes 3, 4, 5 et l'interprétation est difficile dans une telle situation.

Tableau LI : Répartition de la cytolyse avant traitement selon le génotype

Génotype	Cytolyse(+)		Cytolyse(-)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
G ₁	50	76,9	15	23,1	65	49,6
G ₂	36	60,0	24	40,0	60	45,8
G ₃	1	50,0	1	50,0	2	1,5
G ₄	1	50,0	1	50,0	2	1,5
G ₅	1	100,0	0	0,0	1	0,8
Indéterminé	1	100,0	0	0,0	1	0,8
Total	90	68,7	41	31,5	131	100,0

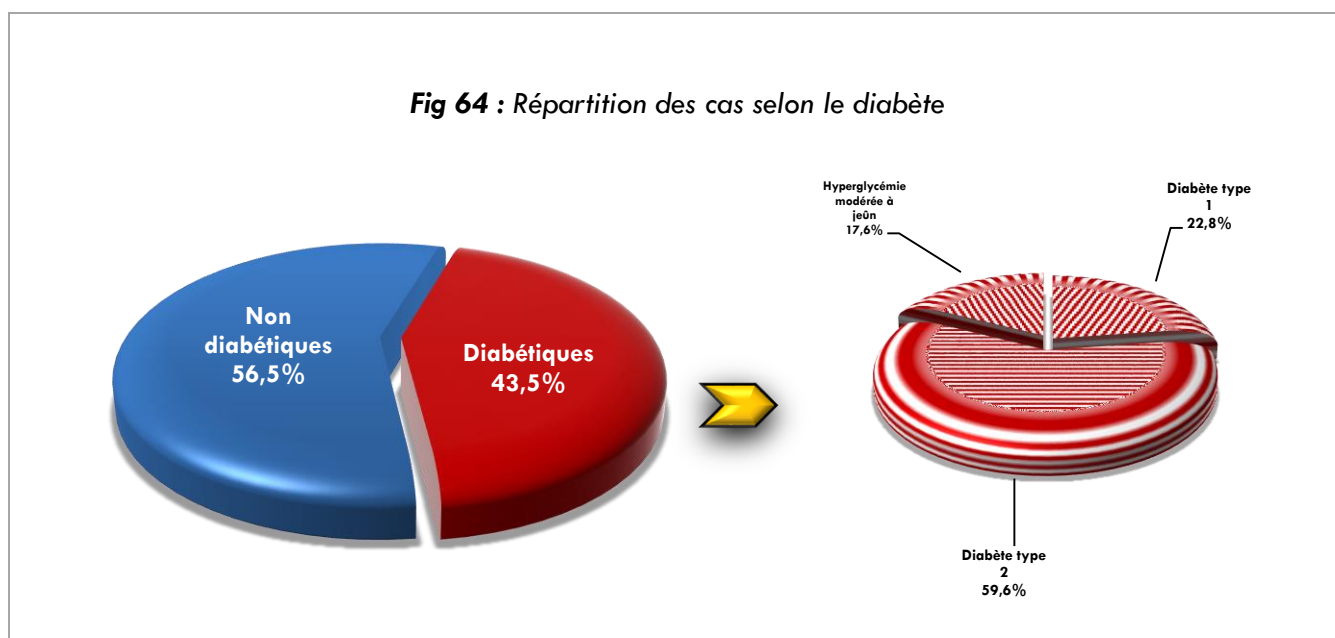


1.10.- Répartition des cas selon les paramètres du syndrome métabolique :

1.10.1.- Répartition des cas selon le diabète :

La prévalence du diabète est très élevée dans notre population d'étude (43,5%) avec une prédominance du diabète de type 2 épidémiologiquement liée à l'infection virale C.

D'autre part, nous avons identifié une proportion non négligeable de cas d'hyperglycémie modérée à jeûn correspondant à un état de pré-diabète ayant été pris en charge dans un souci d'optimiser le traitement antiviral de l'hépatite C.



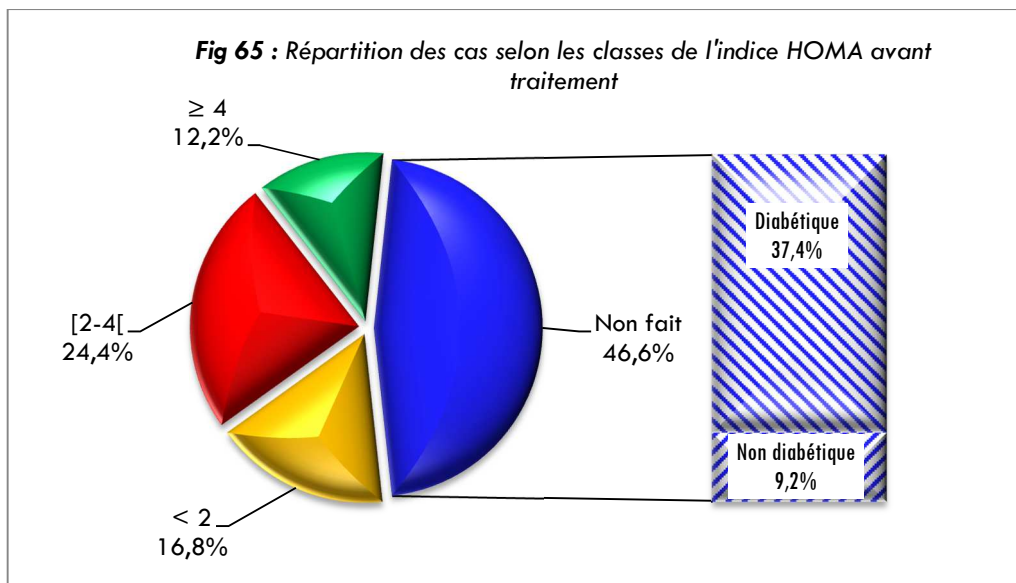
1.10.2.- Répartition des cas selon les classes de l'indice HOMA avant traitement :

La relation entre la glycémie et l'insulinémie est bien connue et a conduit à l'élaboration de l'indice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), qui permet de mettre en évidence une résistance périphérique à l'insuline aussi bien chez l'individu avec un IMC normal que chez l'obèse, le pré-diabétique ou l'hypertendu.

Un résultat trop élevé de l'indice $HOMA \geq 2$ indique la présence d'une résistance à l'insuline. Dans notre étude, on estime que 36,6% de la population non diabétique avant traitement avait un indice $HOMA \geq 2$

Tableau III : Répartition des cas selon les classes HOMA avant traitement

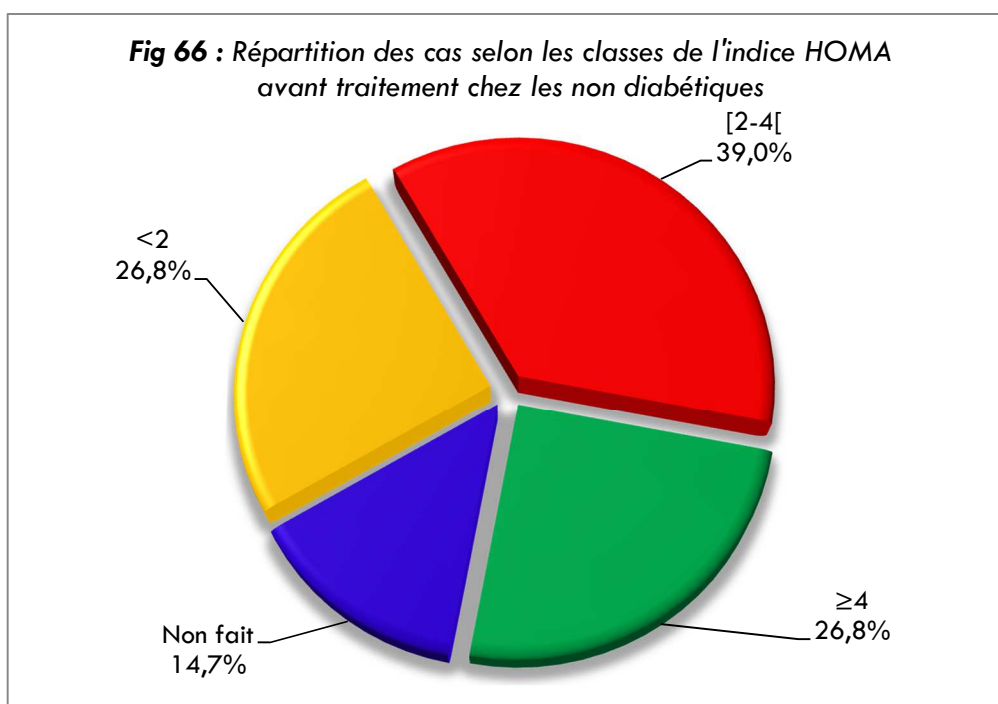
Classes de l'Indice HOMA avant traitement	Nbre	%
≥ 4	16	12,2
$[2 - 4[$	32	24,4
< 2	22	16,8
Non fait	61	46,6
Diabète (+)	49	37,4
Diabète (-)	12	9,2
Total	131	100,0



• Répartition des cas selon les classes de l'indice HOMA avant traitement chez les non diabétiques :

Tableau LIII : Répartition des cas selon les classes HOMA avant traitement chez les non diabétiques

Classes de l'Indice HOMA avant traitement	Nbre	%
≥ 4	16	19,5
[2 – 4[32	39,0
< 2	22	26,8
Non fait	12	14,7
Total	82	100,0

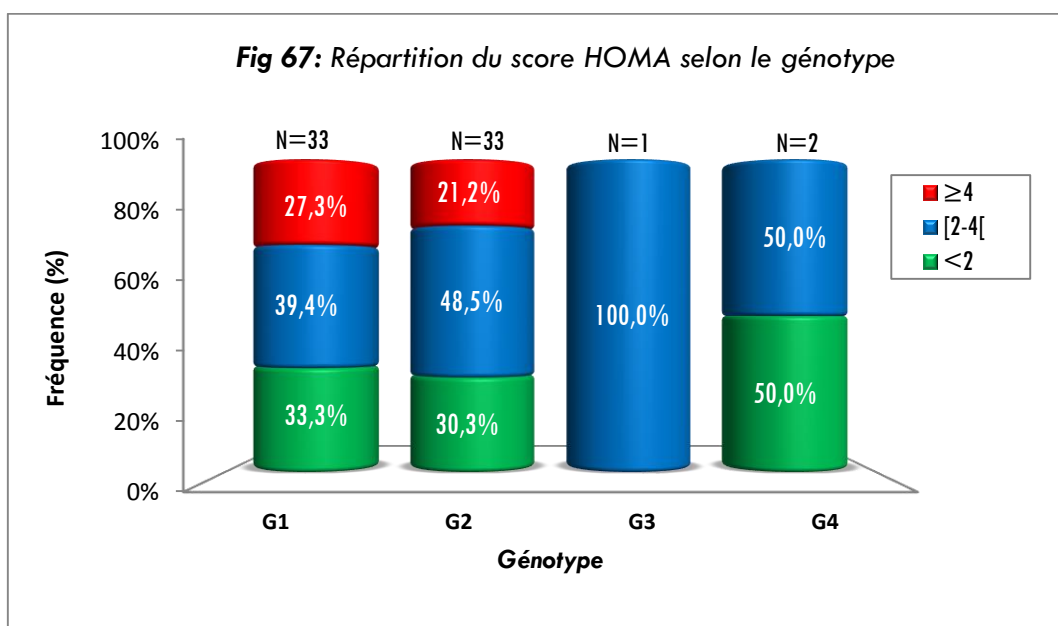


1.10.3.- Classes de l'indice HOMA selon le génotype :

Il n'y a pas de relation entre les classes de l'indice HOMA et le génotype de l'infection à l'hépatite C. Seuls les génotypes 1 et 2 enregistrent des indices très élevés courant ainsi de risque de développer un diabète du type 2, une résistance au traitement et un risque de progression de la fibrose.

Tableau LIV: Répartition des cas selon les classes HOMA et le génotype

Génotype	Classes de l'indice HOMA						Total	
	< 2		[2 – 4 [≥ 4		Nbre	%
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%		
G ₁	11	33,3	13	39,4	9	27,3	33	47,8
G ₂	10	30,3	16	48,5	7	21,2	33	47,8
G ₃	-	-	1	100,0	-	-	1	1,5
G ₄	1	50,0	1	50,0	-	-	2	2,9
Total	22	21,9	31	44,9	16	23,3	69	100,0

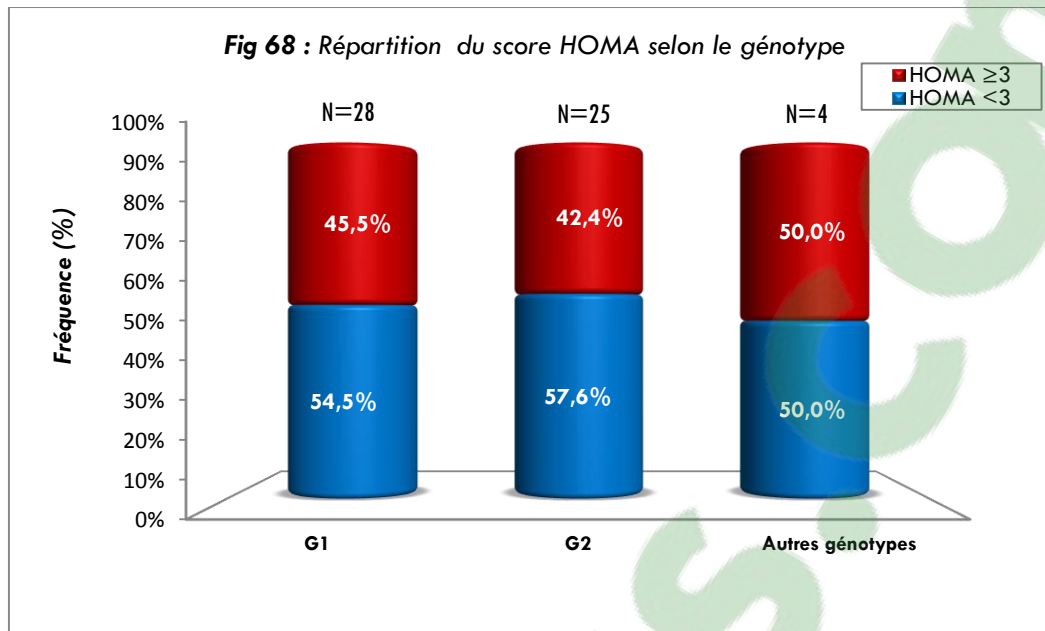


1.10.4.- Répartition des cas selon le score de l'index HOMA seuil 3 et le génotype :

Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre le génotype et l'index HOMA autrement dit l'index HOMA n'est pas génotype dépendant dans l'analyse univariée.

Tableau LV: Répartition du score HOMA selon le génotype

Génotype	HOMA ≥3		HOMA <3		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
G ₁	15	45,5	18	54,5	33	47,1
G ₂	14	42,4	19	57,6	33	47,1
G ₃	-	-	1	100,0	1	1,4
G ₄	1	50,0	1	50,0	2	2,9
Inconnu	1	100,0	-	-	1	1,4
Total	31	44,3	39	55,7	70	100,0



Au cours de l'insulinorésistance ($HOMA \geq 3$), la prévalence des génotypes 1 et 2 est équivalente avec, respectivement 48,4% et 45,2%.

Tableau LVI : Répartition des génotypes selon le score HOMA

Génotype	HOMA ≥ 3		HOMA < 3		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
G ₁	15	48,4	18	46,2	33	47,1
G ₂	14	45,2	19	48,7	33	47,1
G ₃	-	-	1	2,6	1	1,4
G ₄	1	3,2	1	2,6	2	2,9
Inconnu	1	3,2	-	-	1	1,4
Total	31	100,0	39	100,0	70	100,0

• **Répartition du syndrome métabolique chez les G₁ et G₂:**

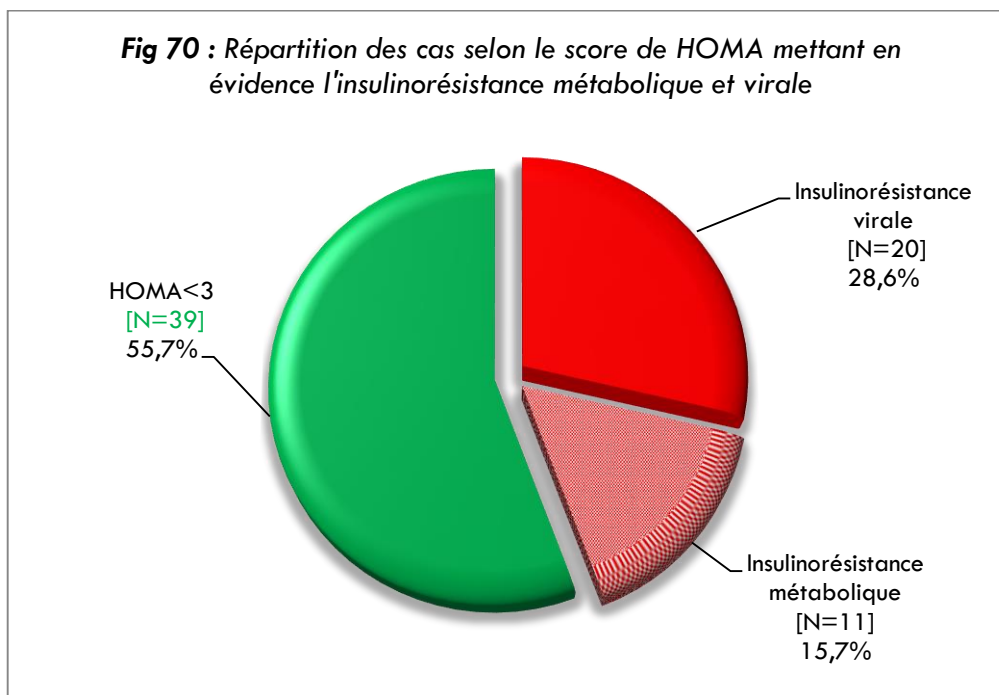
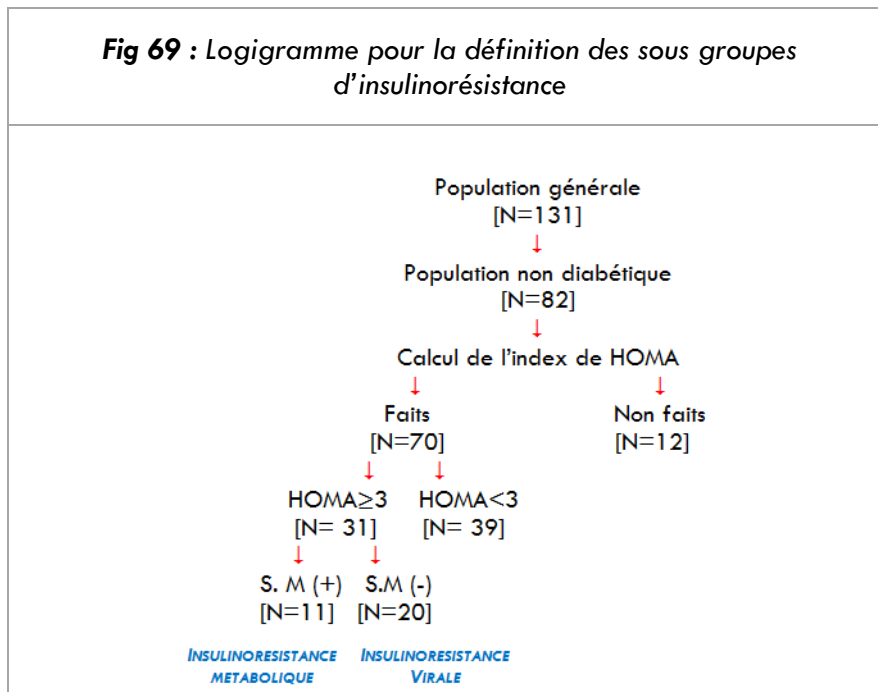
La fréquence du syndrome métabolique est équivalente dans les deux groupes G₁ et G₂ (différence statistique non significative) avec des IMC moyens respectifs de $29,5 \pm 4,5$ kg/m² et $29,4 \pm 4,9$ kg/m².

Tableau LVII : Répartition des G₁ et G₂ selon le syndrome métabolique avant traitement

Génotype	G ₁		G ₂	
	Nbre	%	Nbre	%
Syndrome métabolique				
Oui	14	21,5	10	16,7
Non	51	78,5	50	83,3
Total	65	100,0	60	100,0

1.10.5.- Syndrome métabolique et score HOMA 3 :

Logigramme pour la définition des sous groupes d'insulinorésistance.
L'index de HOMA est calculé comme suit :



On définit l'insulinorésistance pour une valeur seuil de l'index HOMA ≥ 3 .

Les taux d'insulinorésistance ont été calculés sur la base de N=70. L'insulinorésistance métabolique (HOMA ≥ 3 associé à un syndrome métabolique) est de 15,7% (11/70).

L'insulinorésistance virale (HOMA \geq 3 sans syndrome métabolique) est de 28,6% (20/70). Il existe une relation statistiquement significative ($p < 0,001$) entre le seuil de l'indice HOMA et la présence ou non d'un syndrome métabolique. Dans le cadre d'une analyse univariée, on peut admettre que le seuil de l'indice HOMA est déterminant pour la survenue d'un syndrome métabolique (insulinorésistance métabolique) ; cette hypothèse devrait être confirmée dans le cadre d'une analyse multivariée.

Tableau LVIII : Répartition des cas selon le syndrome métabolique avant traitement et la classe HOMA

Syndrome métabolique avant Traitement	HOMA \geq 3*		HOMA $<$3*		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Oui	11	84,6	2	15,4	13	18,6
Non	20	35,1	37	64,9	57	81,4
Total	31	44,3	39	55,7	70	100,0

*Le seuil de l'index HOMA à 3 est admis dans la plupart des études récentes (Etude Orphée AASLD 2012)

1.10.7.- Répartition du l'indice HOMA avant traitement selon la fibrose :

La relation entre glycémie et insulinémie est bien connue et a conduit à l'élaboration de l'indice HOMA, qui permet de mettre en évidence une résistance périphérique à l'insuline aussi bien chez l'individu avec un IMC normal, que chez l'obèse, le pré-diabétique ou l'hypertendu.

Un résultat trop élevé de l'indice HOMA indique la présence d'une résistance à l'insuline et constitue un facteur de risque de diabète de type 2.

Le stade de la fibrose hépatique n'est pas associé à l'indice HOMA : il n'existe pas de relation significative entre l'indice HOMA avec ses seuils \geq 3 et $<$ 3 et le score de la fibrose. Il n'y a pas de corrélation entre le score de l'indice HOMA et le score de la fibrose.

On déduit du tableau qui suit que la prévalence de l'insulinorésistance dans les stades de fibrose minime (F₀ et F₁) est de 37,9%, 47,1% pour le stade F₂ et de 47,6% dans les stades de fibrose avancée (F₃ et F₄) : en situation d'insulinorésistance, la prévalence augmente avec les stades de fibrose significative.

Tableau LIX : Répartition des cas selon le Score de fibrose avant traitement et la classe HOMA

Indice HOMA	\geq 3		$<$3		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Score de fibrose F ₀	8	44,8	10	55,6	18	25,7
F ₁	3	27,3	8	72,7	11	15,7
F ₂	8	47,1	9	52,9	17	24,3
F ₃	4	44,4	5	55,6	9	12,9
F ₄	6	50,0	6	50,0	12	17,1
Non effectué	2	66,7	1	33,3	3	4,3
Total	31	44,3	39	55,7	70	100,0

Fig 71: Répartition du score HOMA selon la fibrose

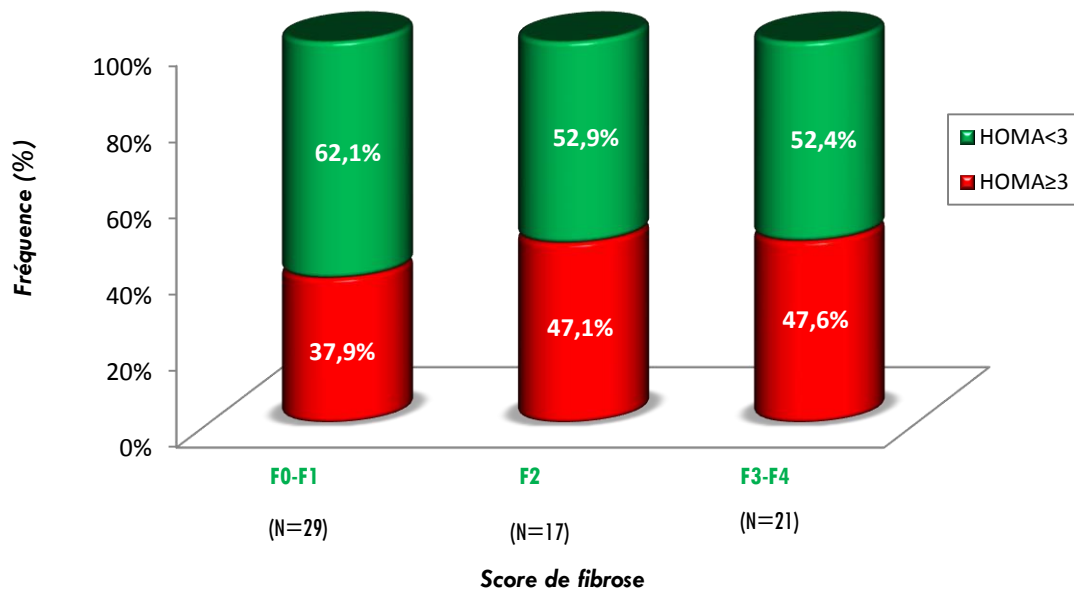


Fig 72 : Diagramme en boîtes du l'indice HOMA avant traitement selon le stade de fibrose chez G₁ et G₂

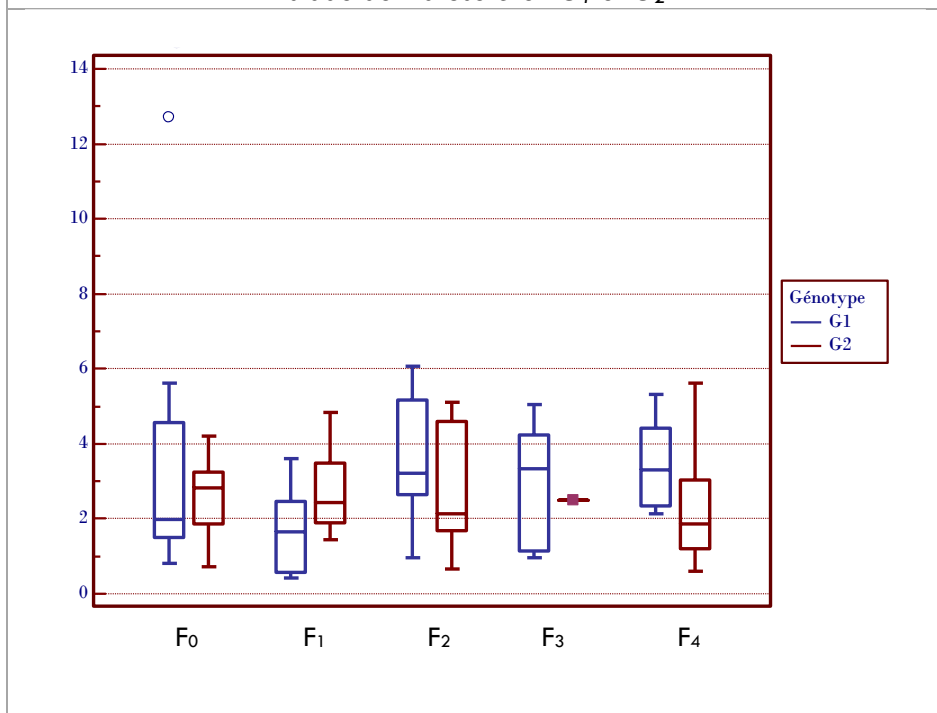
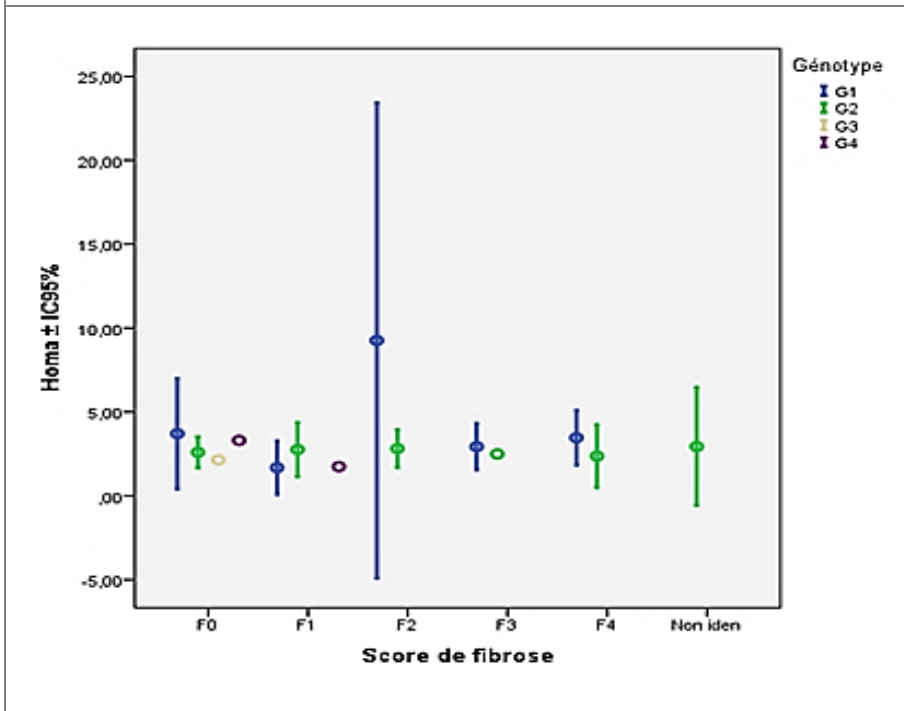
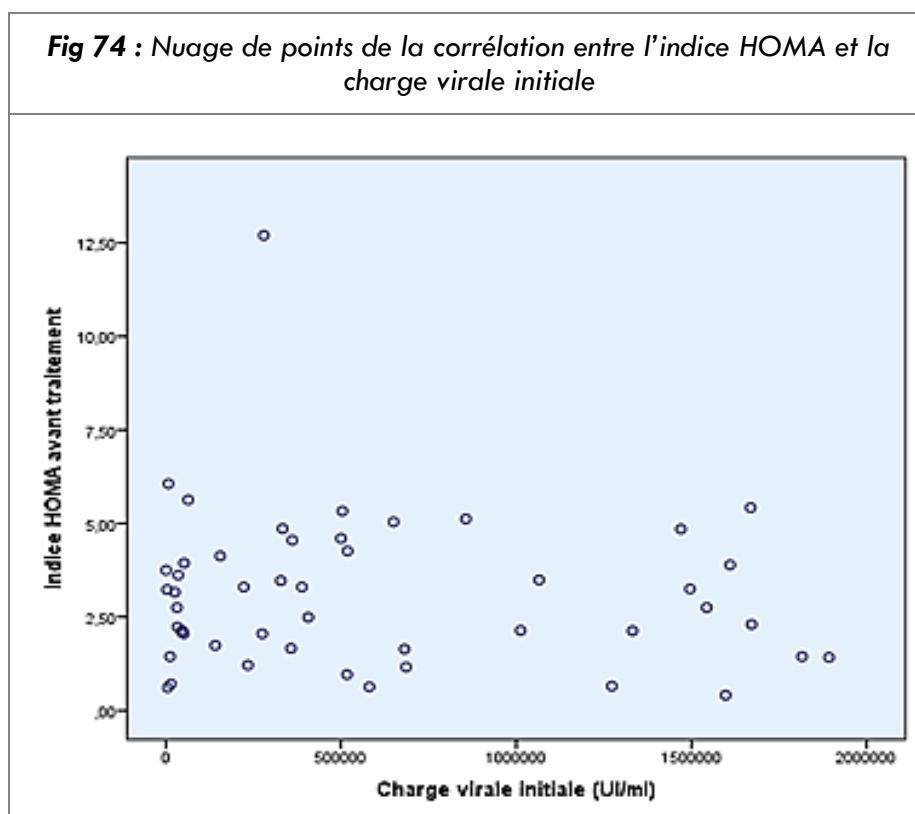


Fig 73 : Diagramme en boîtes du l'indice HOMA avant traitement selon le stade de fibrose et le génotype



• **Corrélation entre l'indice HOMA avant traitement et la charge virale initiale :**



1.10.7.- Répartition de l'indice HOMA avant traitement selon les ALAT :

Les seuils de l'indice HOMA ne semblent pas être associés aux seuils des ALAT ; la distribution des fréquences des seuils de HOMA est également répartie suivant les seuils des ALAT.

Tableau LX : Répartition des cas selon la classe HOMA et les ALAT

ALAT	HOMA \geq 3		HOMA $<$ 3		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
\leq 40	9	42,9	12	57,1	39	55,7
$>$ 40	22	44,9	27	55,1	31	44,3
Total	31	44,3	39	55,7	70	100,0

2.- Suivi des patients au décours du traitement :

2.1.- Modification de la posologie :

La modification de la posologie a concerné 7,6% des patients pour le Pegasys® et 33,6% pour le ribavirine® pour intolérance au traitement.

Tableau LXI : Répartition des cas selon la notion de modification de posologie

Traitement	Nbre	%
Pegasys	10	7,6
ribavirine	44	33,6
Absence de modification	77	58,8
Total	131	100,0

• **Date de modification de posologie :**

Durant les 3 premiers mois de traitement, la modification de la posologie est de 4,6% pour l'interféron et de 14,5% pour la *ribavirine* car les modifications de posologie au cours de cette période pourraient affecter la réponse au traitement, surtout en absence de négativation de la virémie.

Tableau LXII : Répartition des cas selon la notion de modification de posologie

Traitement	Date de modification de posologie (mois)	Nbre	%
Pegasys	1 ^{er}	2	1,5
	2 ^{ème}	4	3,1
	3 ^{ème}	-	-
	4 ^{ème}	2	1,5
	5 ^{ème}	1	0,8
	6 ^{ème}	1	0,8
	Aucune modification	121	92,4
Ribavirine	1 ^{er}	6	4,6
	2 ^{ème}	5	3,8
	3 ^{ème}	8	6,1
	4 ^{ème}	12	9,2
	5 ^{ème}	2	1,5
	6 ^{ème}	4	3,1
	7 ^{ème}	3	2,3
	8 ^{ème}	1	0,8
	9 ^{ème}	2	1,5
	10 ^{ème}	1	0,8
Aucune modification	87	66,4	

2.2.- Nécessité d'administration de facteurs de croissance :

Tableau LXIII : Répartition selon l'administration de facteurs de croissance

	Administration du facteur de croissance	Nbre	%
Leucocytaire	Oui	25	19,1
	Non	106	80,9
Erythrocytaire	Oui	2	1,5
	Non	129	98,5

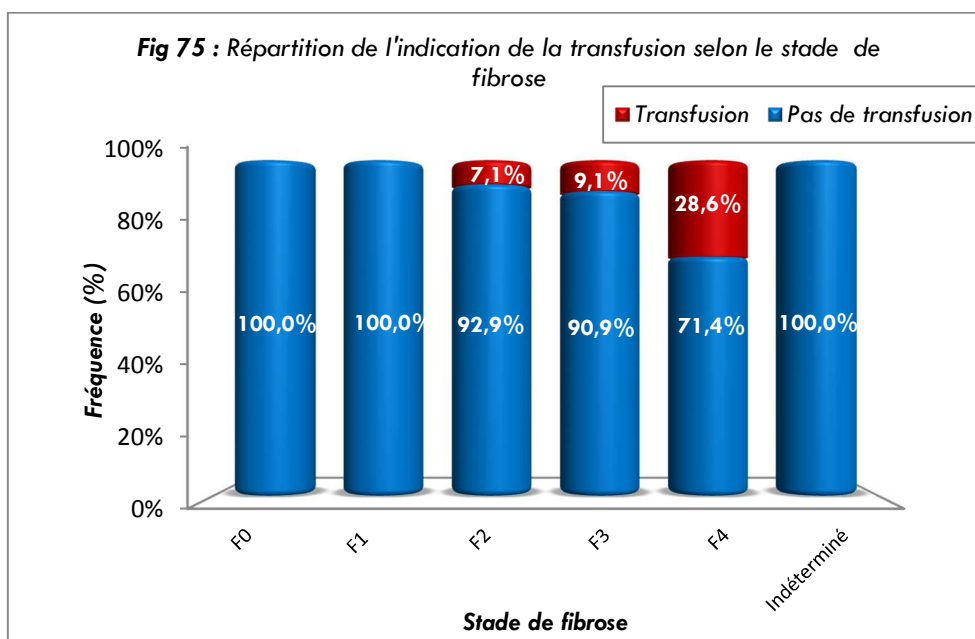
2.3.- Nécessité de transfusion sanguine :

• Transfusion sanguine et stade de fibrose:

La transfusion sanguine a été indiquée dans 28,6% des cas lorsque le stade de la fibrose correspondait au stade F₄. Le stade de la fibrose détermine la pratique ou non de la transfusion (P<0,001).

Tableau LXIV : Répartition de l'indication de la transfusion selon le stade de fibrose

Stade de fibrose	Transfusion (+)		Transfusion (-)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
F ₀	-	-	27	100,0	27	20,6
F ₁	-	-	27	100,0	27	20,6
F ₂	2	7,1	26	92,9	28	21,4
F ₃	1	9,1	10	90,9	11	8,4
F ₄	6	28,6	15	71,4	21	16,0
Indéterminé	-	-	12	100,0	12	9,2
Total	94	71,8	37	28,2	131	100,0

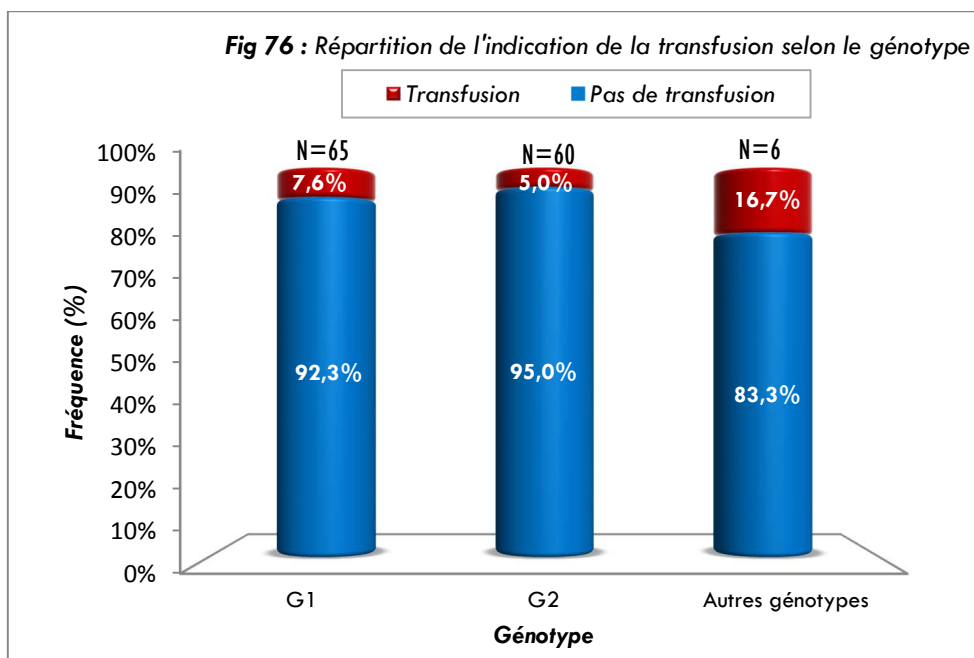


• **Tansfusion sanguine et génotype:**

Le génotype n'influe pas sur l'indication ou non de la transfusion sanguine.

Tableau LXV : Répartition de l'indication de la transfusion selon le génotype

Génotype	Transfusion (+)		Transfusion (-)		Nbre
	Nbre	%	Nbre	%	
G ₁	5	7,6	60	92,3	65
G ₂	3	5,0	57	95,0	60
G ₃	0	0,0	2	100,0	2
G ₄	0	0,0	2	100,0	2
G ₅	0	0,0	1	100,0	1
Indéterminé	1	100,0	0	0,0	1
Total	9	6,8	122	9,31	131



2.4.- Caractéristiques des patients ayant arrêté prématurément le traitement :

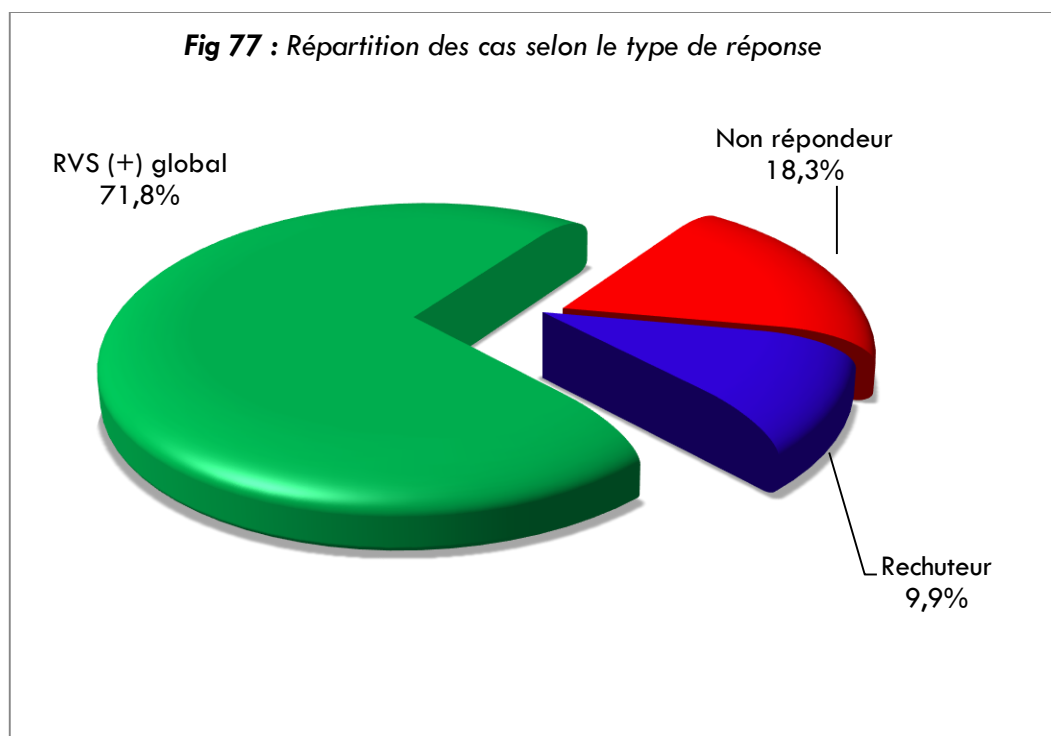
Tableau LXVI : Caractéristiques des patients ayant arrêté prématurément et définitivement leur traitement

Motif de l'interruption de Trt	Sexe	Age	Génotype	Fibrose	Date d'arrêt de Trt
Anémie sévère et HTA	F	46	G2	F2	3 ^{ème} mois
Thrombopénie sévère (PAT ≤ 35000)	H	69	G1	F4	4 ^{ème} mois
	H	68	G1	F4	5 ^{ème} mois
	H	66	G2	F4	3 ^{ème} mois
Décompensation ascitique	F	69	G1	F4	3 ^{ème} mois
	F	65	G2	F4	3 ^{ème} mois
	F	59	G5	F4	3 ^{ème} mois
Syndrome dépressif	F	56	G2	F2	2 ^{ème} mois

3.- Résultats du traitement :

3.1.- Types de réponse :

Dans l'ensemble des réponses, 94/131 soit 71,8% ont répondu positivement au traitement RVS (+).



3.2.- Profils de réponses :

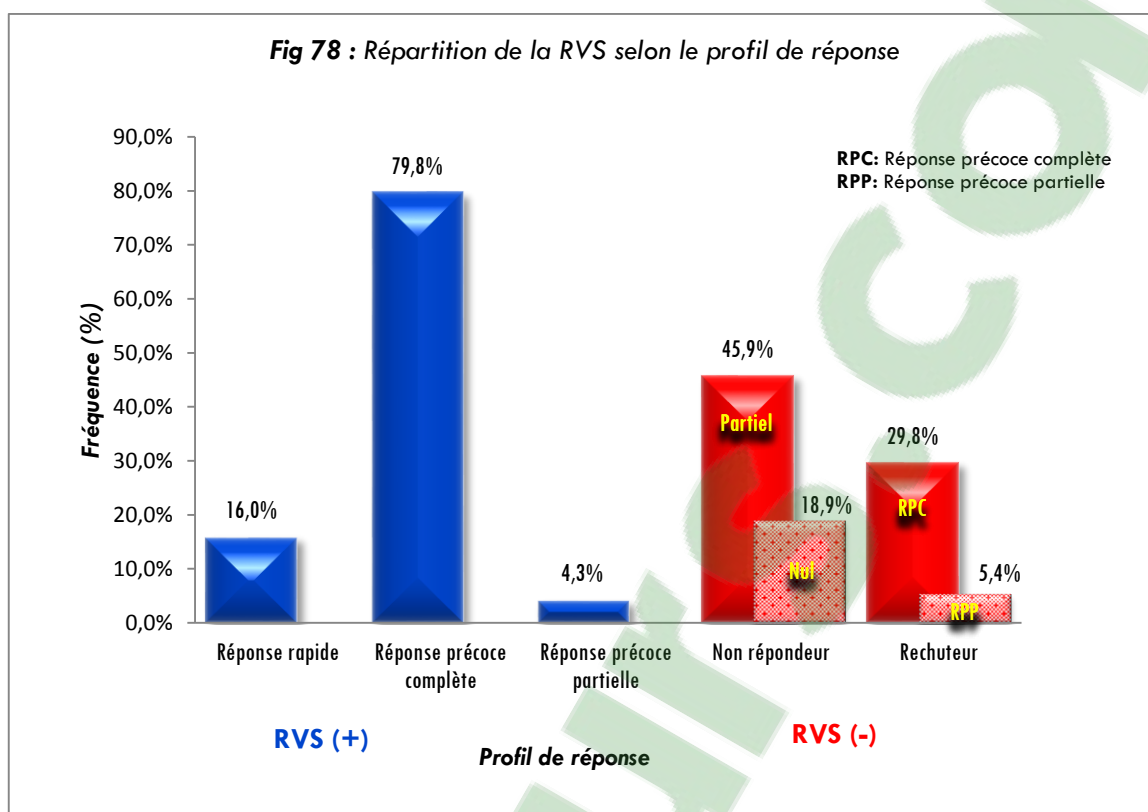
Chez les répondeurs (RVS+), on estime que 79,8% avaient une réponse précoce complète et que 16,0% avaient une réponse rapide.

Dans leur globalité, les patients *rechuteurs* représentent 9,9% et les patients *non répondeurs* 18,3%. La réponse virale soutenue dépend du profil de réponse ($p < 0,001$).

Tableau LXVII : Répartition de la RVS selon les profils de réponses

Type de réponses	Profils de réponses	RVS (+)		RVS (-)		Total	
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Répondeurs	Réponse rapide*	15	16,0	-	-	15	11,5
	Réponse précoce complète	75	79,8	-	-	75	57,3
	Réponse précoce partielle	4	4,2	-	-	4	3,1
	Total	94	100,0	-	-	94	71,8
Non répondeurs	Non répondeur partiel	-	-	17	70,8	17	13,0
	Non répondeur nul	-	-	7	29,2	7	5,3
	Total	-	-	24	100,0	24	18,3
Rechuteurs	Réponse précoce complète	-	-	11	84,6	11	8,4
	Réponse précoce partielle	-	-	2	15,4	2	6,5
	Total	-	-	13	100,0	13	9,9
Total		94	71,8	37	28,2	131	100,0

* L'appréciation de la réponse rapide (S4) n'a pu être effectuée que sur ces patients pour raison de coût de la PCR

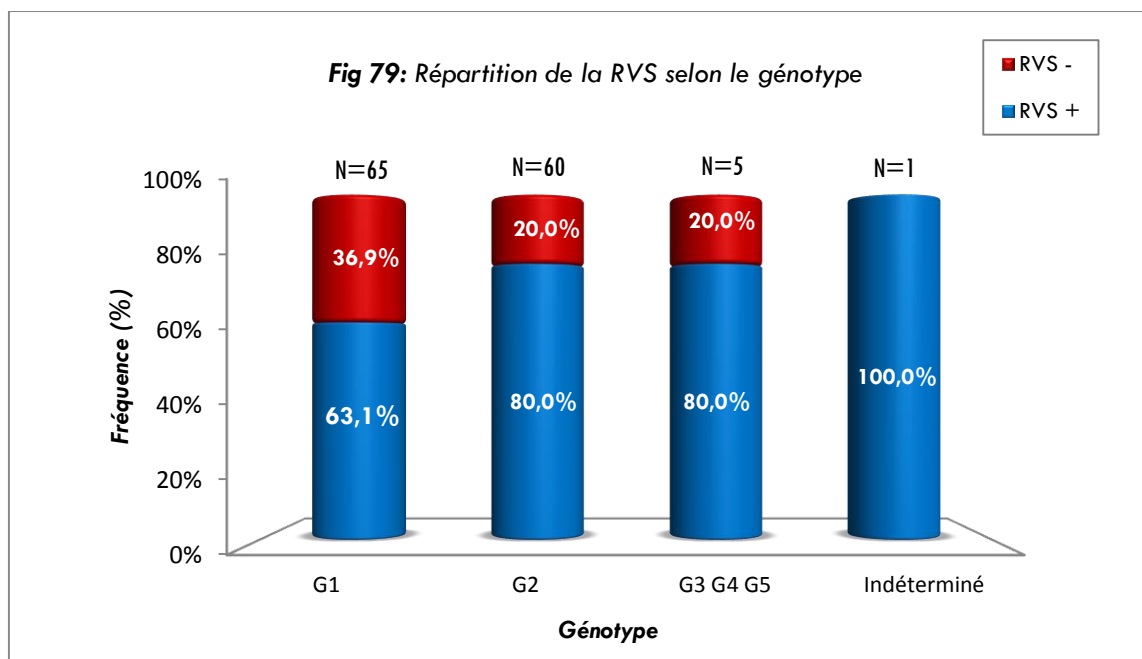


3.3.- Répartition de la RVS selon les génotypes :

Le génotype influe de manière significative la réponse virale soutenue ; le taux de RVS (+), tout génotype confondu est de 71,8%, avec des taux de réponse très élevés Pour G₁ (63,1%) et G₂ (80,0%) : l'effectif pour le groupe G₁G₂ est de 89.

Tableau LXVIII : Répartition de la RVS selon les génotypes

Génotype	RVS (+)		RVS (-)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
G ₁	41	63,1	24	36,9	65	49,6
G ₂	48	80,0	12	20,0	60	45,8
G ₃	2	100,0	0	0,0	2	1,5
G ₄	2	100,0	0	0,0	2	1,5
G ₅	0	0,0	1	100,0	1	0,8
Indéterminé	1	100,0	0	0,0	1	0,8
Total	94	71,5	37	28,5	131	100,0



3.4.- Répartition de RVS selon le stade de fibrose:

On observe une relation étroite entre le score de la fibrose et la réponse virale soutenue. En situation de fibrose aux stades F₀ et F₁, on enregistre respectivement des réactions positives avec les taux les plus élevés soit 85,2% et 89,3% et à un degré moindre pour le stade F₄ (50,0%).

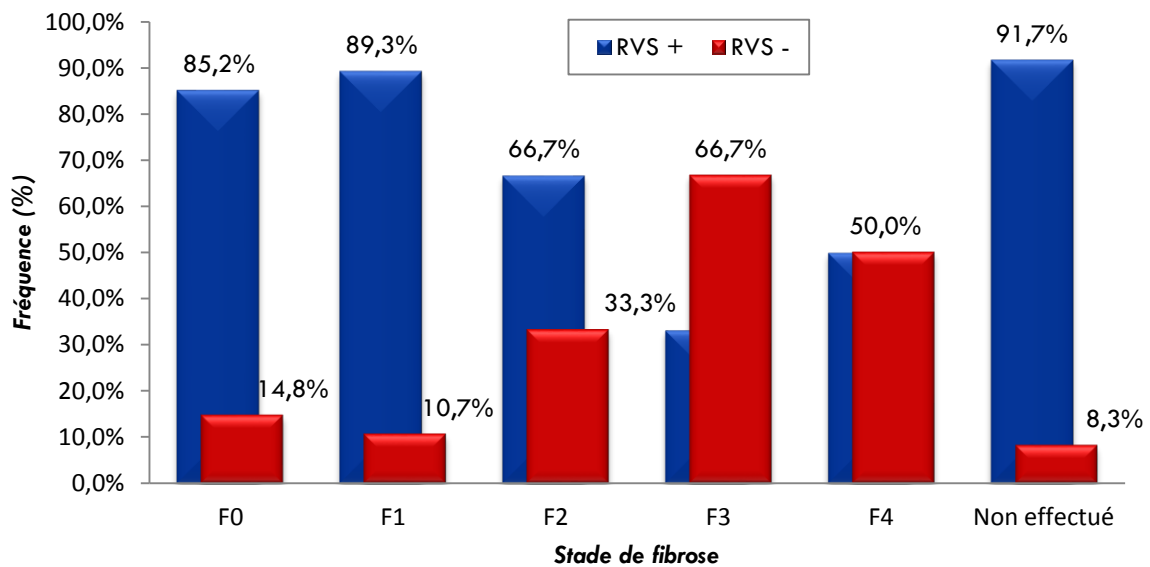
Il existe une relation entre le score de la fibrose et la réaction virale soutenue (P<0,001).

Parmi les cas où le statut de fibrose n'a pu être déterminé (N=11), le taux de réponse positive est de 91,7% (il s'agit de patients de génotype 2).

Tableau LXIX : Répartition de la RVS selon le stade de fibrose tout génotype confondu

Stade de fibrose	RVS (+)		RVS (-)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
F ₀	23	85,2	4	14,8	27	2,1
F ₁	25	89,3	3	10,7	28	21,4
F ₂	20	66,7	10	33,3	30	22,9
F ₃	4	33,3	8	66,7	12	9,2
F ₄	11	50,0	11	50,0	22	16,8
Non effectué	11	91,7	1	8,3	12	9,2
Total	94	71,8	37	28,2	131	100,0

Fig 80 : Répartition de la RVS selon le stade de fibrose tout génotype confondu



• **Stades de Fibrose groupés et RVS :**

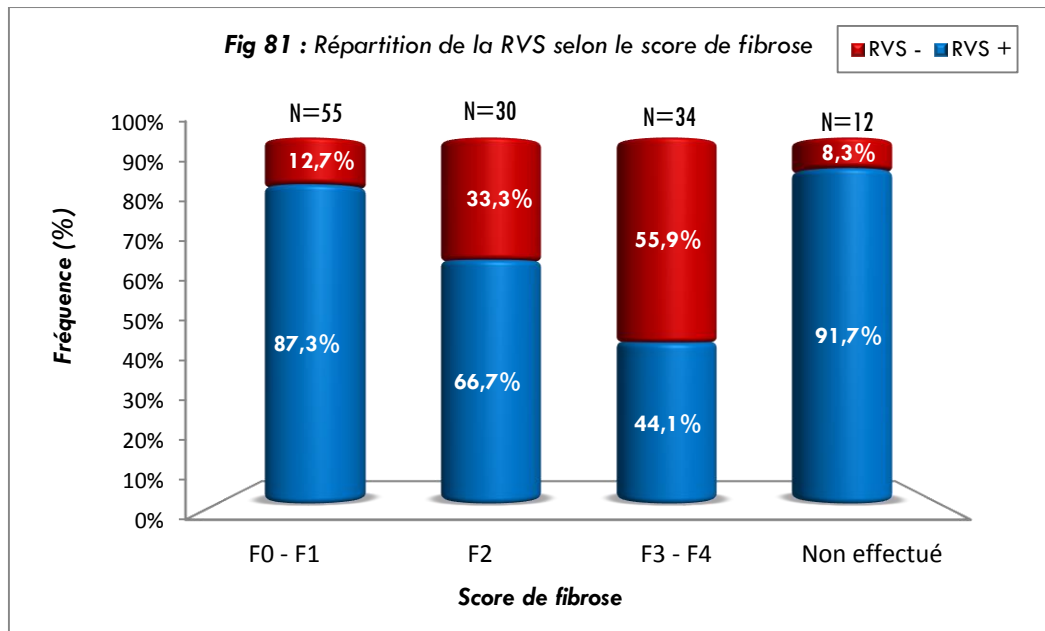
Dans l'optique de mieux cerner le problème évolutif de la fibrose, un regroupement histologique est réalisé et ce, afin de mieux évaluer la réponse virale soutenue après traitement.

Le groupe de la fibrose F₀ F₁ donne une réponse favorable RVS(+) à 87,3%, pour le groupe F₂ (66,7%) et pour le groupe F₃ F₄ (44,1%).

La réponse virale soutenue est influencée par le score de la fibrose (P<0,001).

Tableau LXX : Répartition de la RVS selon le score de fibrose

Score de fibrose	RVS (+)		RVS (-)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
F ₀ F ₁	48	87,3	7	12,7	55	42,0
F ₂	20	66,7	10	33,3	30	22,9
F ₃ F ₄	15	44,1	19	55,9	34	26,0
Non effectué	11	91,7	1	8,3	12	9,1
Total	94	71,8	37	28,2	131	100,0



• **Stade de fibrose et RVS chez le génotype 1 :**

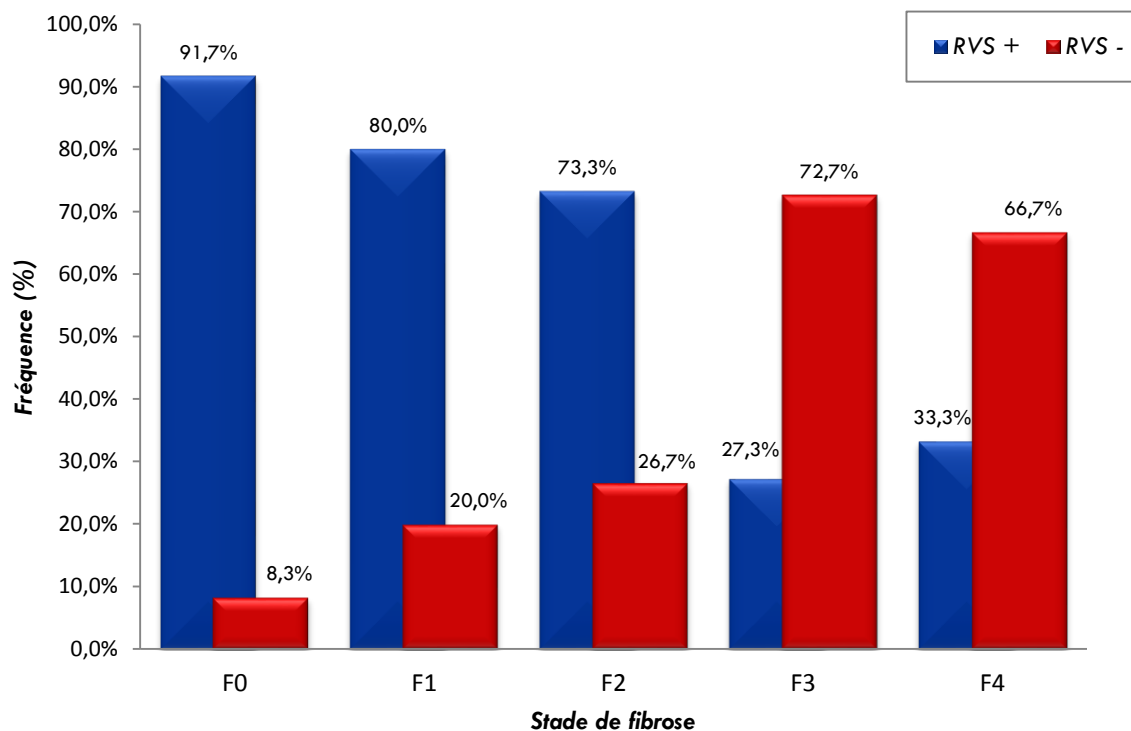
Dans le groupe G₁ comme dans l'ensemble des génotypes, il existe une relation très étroite entre les stades de la fibrose et la réponse virale soutenue au risque ($p < 0,01$), très marquée pour les scores de la fibrose F₀ (91,7%), F₁ (80,0%) et F₂ (73,3%).

La réponse virale soutenue globale est de 63,1% ; on considère que ce taux est élevé en regard de la littérature.

Tableau LXXI : Répartition de la RVS selon le stade de fibrose chez les G₁

Stade de fibrose	RVS (+)		RVS (-)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
F ₀	11	91,7	1	8,3	12	18,4
F ₁	12	80,0	3	20,0	15	23,1
F ₂	11	73,3	4	26,7	15	23,1
F ₃	3	27,3	8	72,7	11	18,0
F ₄	4	33,3	8	66,7	12	18,4
Total	41	63,1	24	36,9	65	100,0

Fig 82 : Répartition de la RVS selon le stade de fibrose chez les G₁



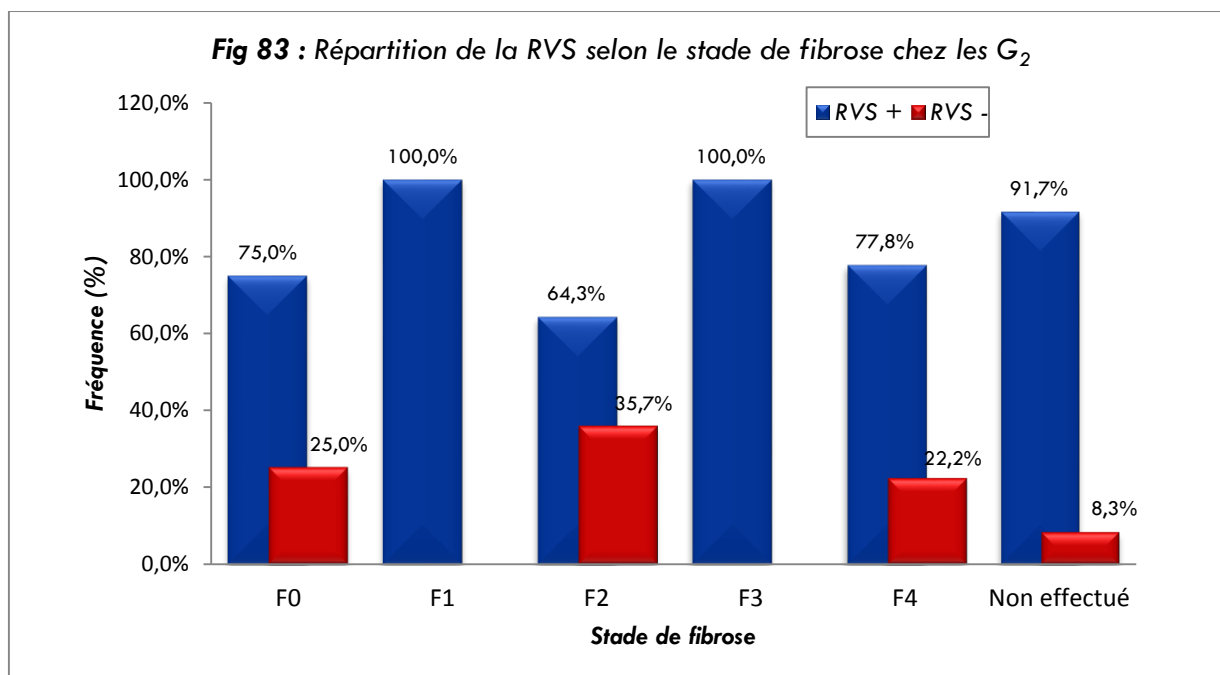
• **Stade de fibrose et RVS chez le génotype 2 :**

Dans le groupe G₂, 81,7% ont obtenu une réponse virale soutenue positive. On ne retrouve pas de relation significative entre les scores de la fibrose et la réponse virale soutenue dans ce groupe.

Cent pour cent des cas ayant un score F₁ et F₂ ont donné une réponse virale soutenue positive. Des résultats très appréciables ont été observés pour F₃ et F₄

Tableau LXXII : Répartition de la RVS selon le score de fibrose chez les G₂

Score de fibrose	RVS (+)		RVS (-)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
F ₀	9	75,0	3	25,00	12	20,0
F ₁	12	100,0	0	0,0	12	20,0
F ₂	9	64,3	5	35,7	14	23,3
F ₃	1	100,0	0	0,0	1	1,7
F ₄	7	77,8	2	22,2	9	15,0
Non effectué	11	91,7	1	8,3	12	20,0
Total	49	81,7	11	18,3	60	100,0



3.5.- Répartitions de RVS selon les paramètres du syndrome métabolique:

La présence du syndrome métabolique dans la population globale n'influe pas sur la réponse virale soutenue ($p < 0,2$).

Tableau LXXIII : Répartition des cas selon la RVS et le syndrome métabolique avant traitement

Syndrome métabolique	RVS (+)		RVS (-)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Présent	16	61,5	10	38,5	26	19,8
Absent	78	74,3	27	25,7	105	80,2
Total	94	71,8	37	28,2	131	100,0

Fig 84 : Répartition de la RVS selon le syndrome métabolique avant le traitement

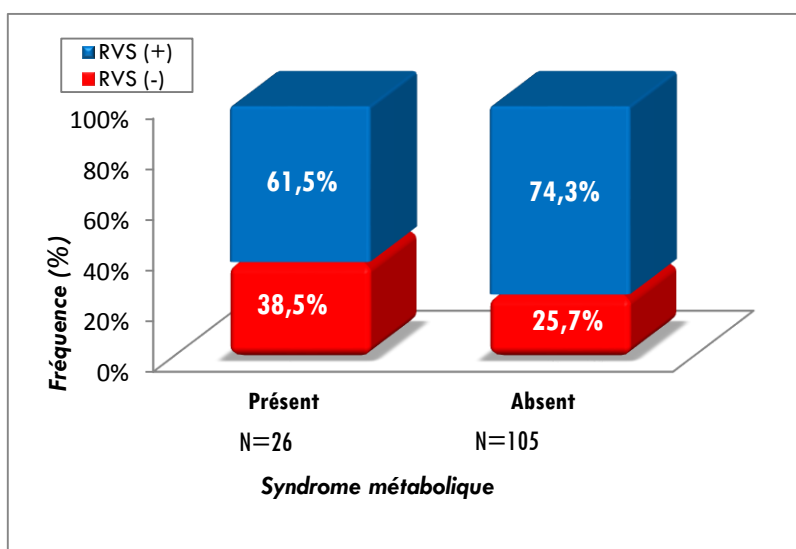
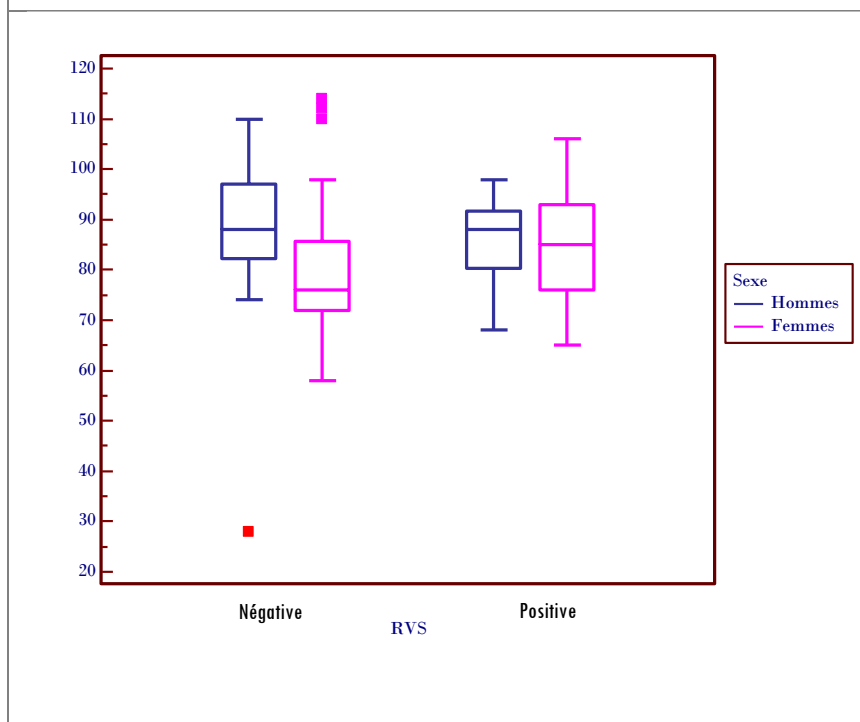


Fig 85 : Diagramme en boîtes du tour de taille selon le sexe et la RVS



3.5.1.- Diabète et RVS :

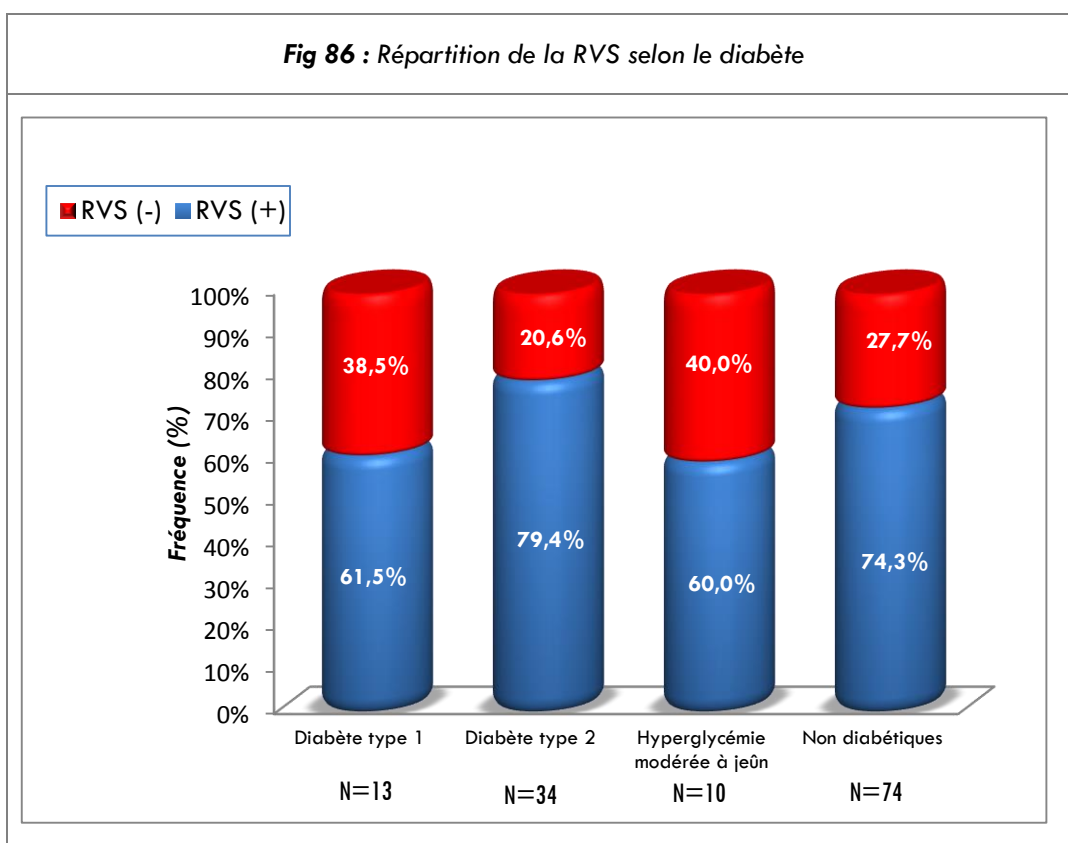
La réponse virale soutenue ne semble pas être influencée par la présence ou non d'un diabète. Chez les sujets porteurs d'une hépatite C, la présence d'un diabète sucré n'est pas considérée comme un facteur explicatif et déterminant de la réponse au traitement antiviral.

Tableau LXXXIV : Répartition des cas selon l'existence ou non du diabète et la RVS

Diabète	RVS (+)		RVS (-)		Total		
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Diabète (+)	Type 1	8	61,5	5	38,5	13	9,9
	Type 2	27	79,4	7	20,6	34	26,0
	HMJ*	6	60,0	4	40,0	10	7,6
Diabète (-)		55	74,3	19	27,7	74	56,5
Total		96	73,3	35	26,7	131	100,0

*Hyperglycémie modérée à jeûn

Fig 86 : Répartition de la RVS selon le diabète



3.5.2.- Index HOMA et RVS :

La répartition des scores de l'index HOMA ainsi établie selon la majorité des études récentes (SERFATY 2010, ORPHEE 2012) en fonction de la réponse virologique soutenue ne montre pas de relation de dépendance ($p=NS$).

Tableau LXXXV : Répartition de la RVS selon le score de l'index HOMA

ScoreHOMA	RVS (+)		RVS (-)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
≥ 3	19	61,3	12	38,7	31	44,3
< 3	29	74,4	10	25,6	39	55,7
Total	48	68,6	22	31,4	70	100,0

Fig 87 : Répartition de la RVS selon le score HOMA

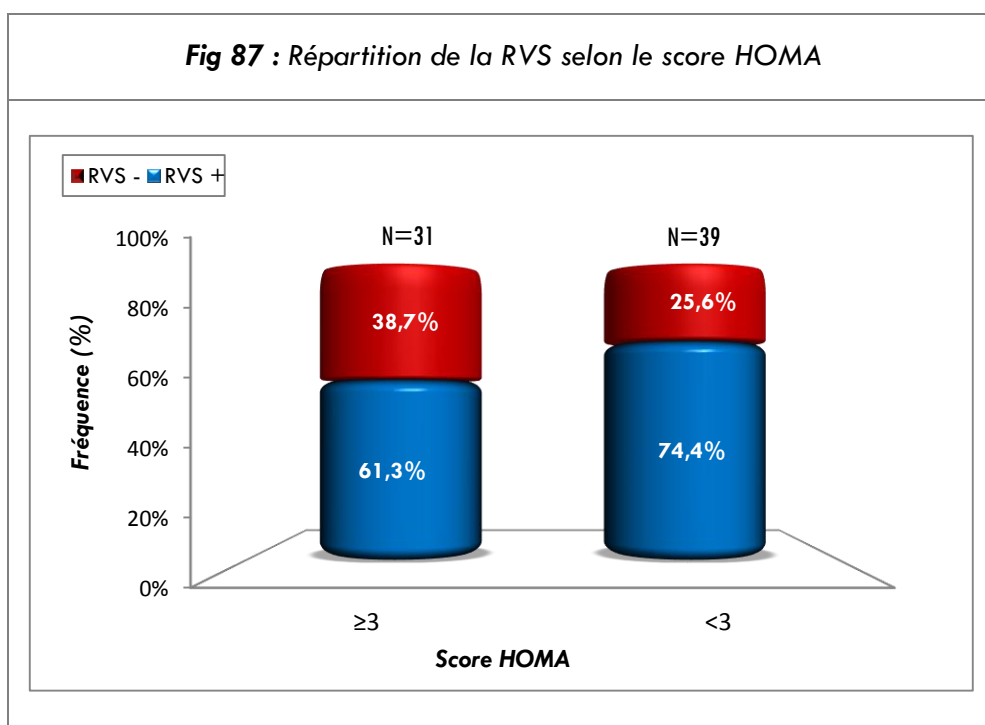
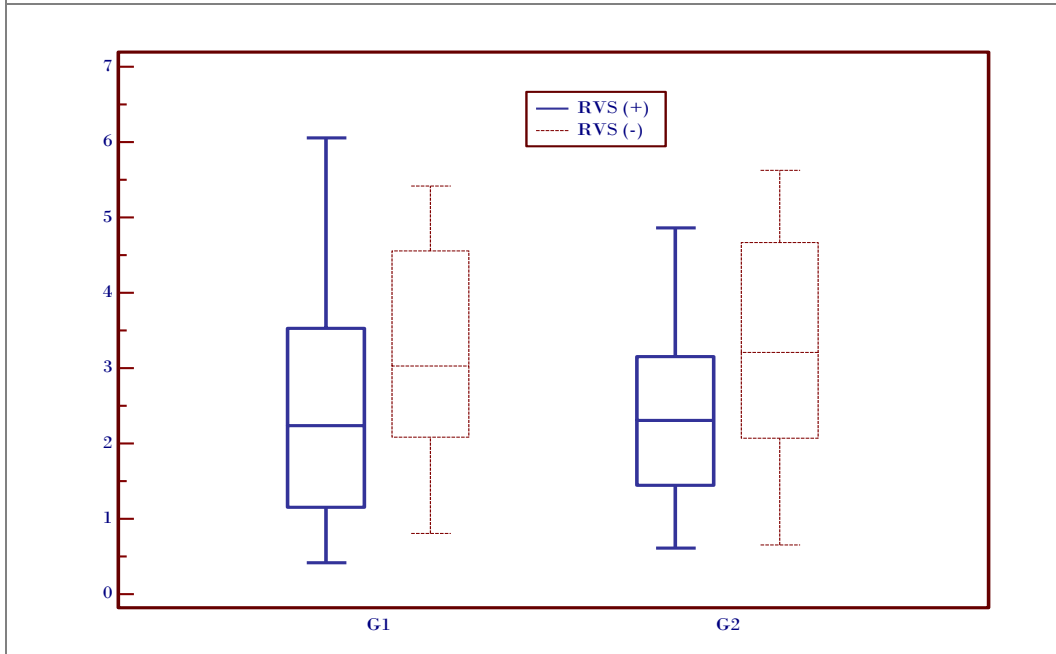
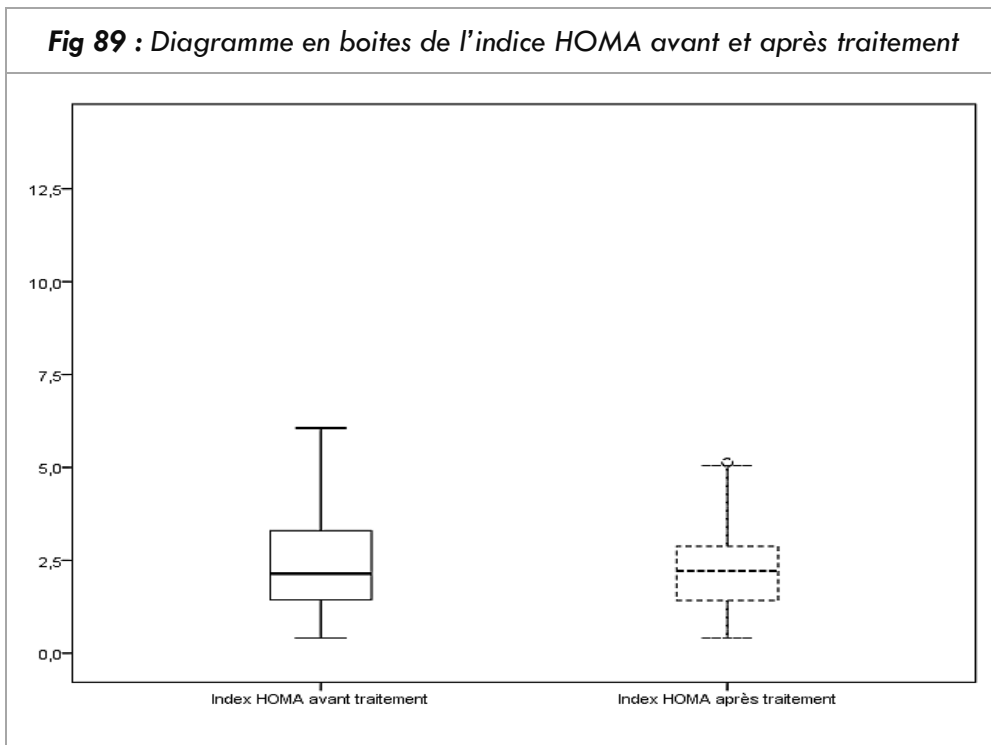


Fig 88 : Diagramme en boîtes du score HOMA et la RVS chez les G_1 et G_2



L'analyse des diagrammes en boîte représentant les réponses au traitement en fonction du score HOMA chez les groupes G_1 , G_2 , ne montre pas de différence significative : les réponses sont équivalentes pour RVS(+) évaluées avec le score HOMA (les intervalles de confiance du score HOMA des deux groupes chevauchent, méthode TUKEY) .

Fig 89 : Diagramme en boîtes de l'indice HOMA avant et après traitement



Grahiquement, la médiane de l'index du HOMA ne semble pas être différente avant et après traitement. Le test non paramétrique des médianes ne montre pas de différence significative entre ces deux phases.

3.5.3.- IMC et RVS :

La réponse virale soutenue n'est pas influencée par la valeur de l'IMC ; la réponse soutenue est positive pour :

- 70,5% de sujets à corpulence normale
- 75,0% de sujets sont en surpoids
- 66,7% de sujets présentent une obésité modérée
- 66,7% de sujets présentent une obésité sévère

Tableau LXXXVI : Répartition de la RVS selon les classes de L'IMC

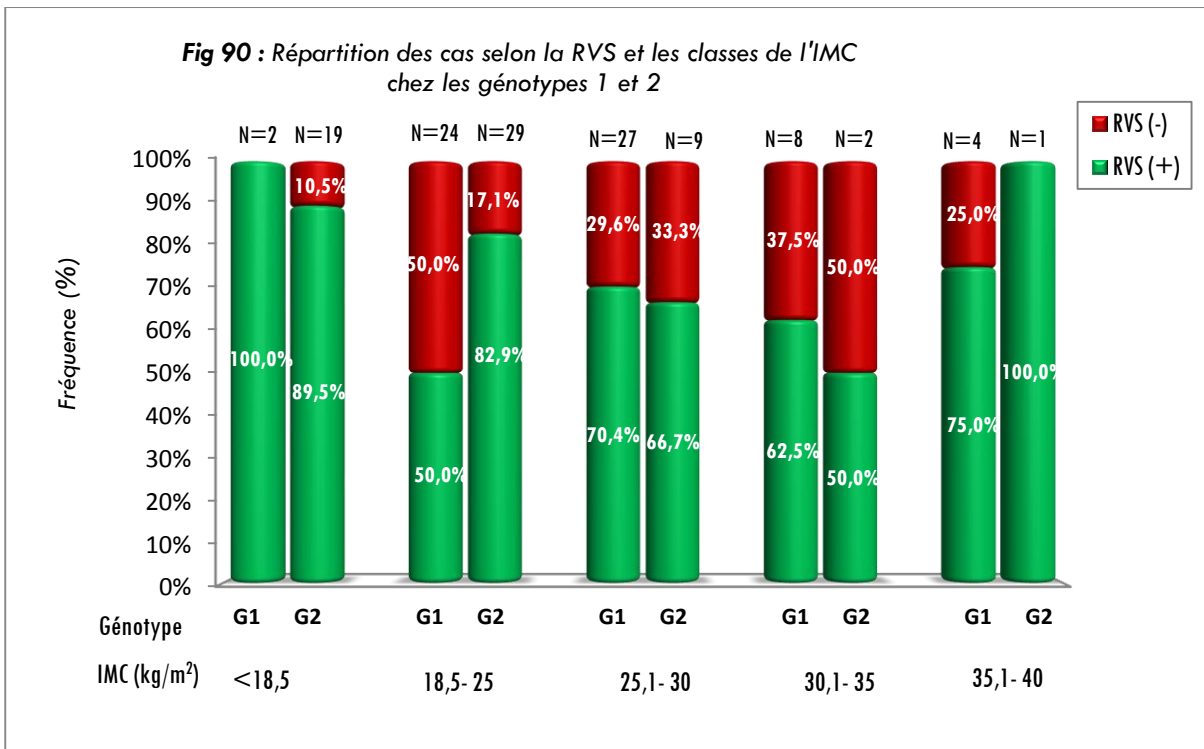
IMC (kg/m ²)	RVS (+)		RVS (-)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
< 18,5	2	100,00	-	-	2	1,5
18,5 - 25	31	70,5	13	29,5	44	33,6
25,1 - 30	45	75,0	15	25,0	60	45,8
30,1 - 35	12	66,7	6	33,3	18	13,7
35,1 - 40	4	66,7	2	33,3	6	4,6
>40	-	-	1	100,0	1	0,8
Total	94	71,7	37	28,3	131	100,0

• Etude de l'IMC chez la population G₁ G₂ :

Si nous prenons comme population de référence celle de G₁ et G₂ on constate que seule la population à corpulence normale montre une liaison significative avec une réponse virale soutenue positive ; ailleurs, l'IMC ne semble pas influencer la RVS.

Tableau LXXXVII : Répartition des cas selon la RVS et les classes de BMI chez les génotypes 1,2

IMC (kg/m ²)	Génotype	RVS (+)		RVS (-)		Total		p
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
< 18,5	G ₁	2	100,0	-	-	2	100,0	NS
	G ₂	17	89,5	2	10,5	19	100,0	
18,5 - 25	G ₁	12	50,0	12	50,0	24	100,0	<0,03
	G ₂	24	82,9	5	17,1	29	100,0	
25,1 - 30	G ₁	19	70,4	8	29,6	27	100,0	NS
	G ₂	6	66,7	3	33,3	9	100,0	
30,1 - 35	G ₁	5	62,5	3	37,5	8	100,0	NS
	G ₂	1	50,0	1	50,0	2	100,0	
35,1 - 40	G ₁	3	75,0	1	25,0	4	100,0	NS
	G ₂	1	100,00	-	-	1	100,0	
Total		90	72,0	35	28,0	125	100,0	



3.5.4.- Insulinémie et RVS :

Ce diagramme en boîte (Fig 91) montre que la moyenne de l'insulinémie n'est pas différente selon les résultats de la réponse virale soutenue après administration des traitements.

Le facteur « insulinémie » ne peut être un facteur prédictif de la réponse au traitement et ce dans le cadre d'une analyse univariée.

Fig 91: Diagramme en boîtes de l'insulinémie groupée par RVS

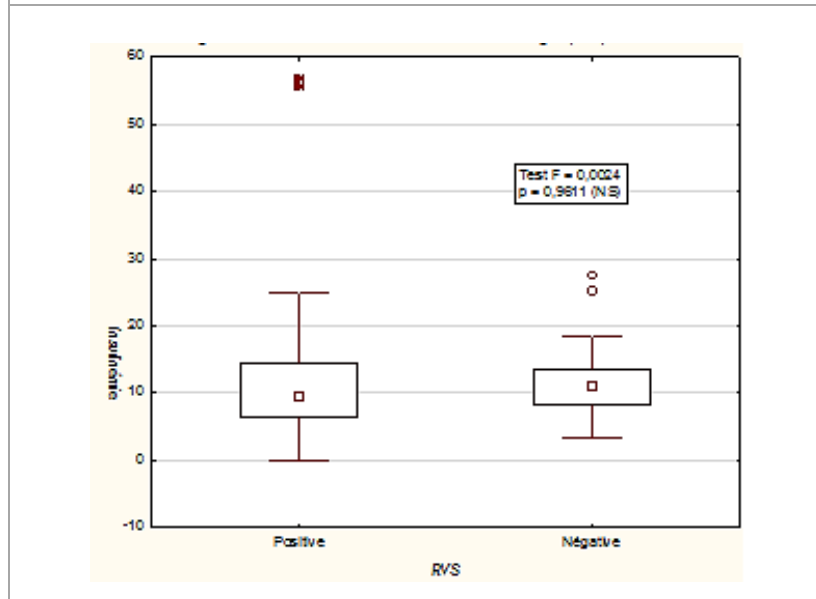
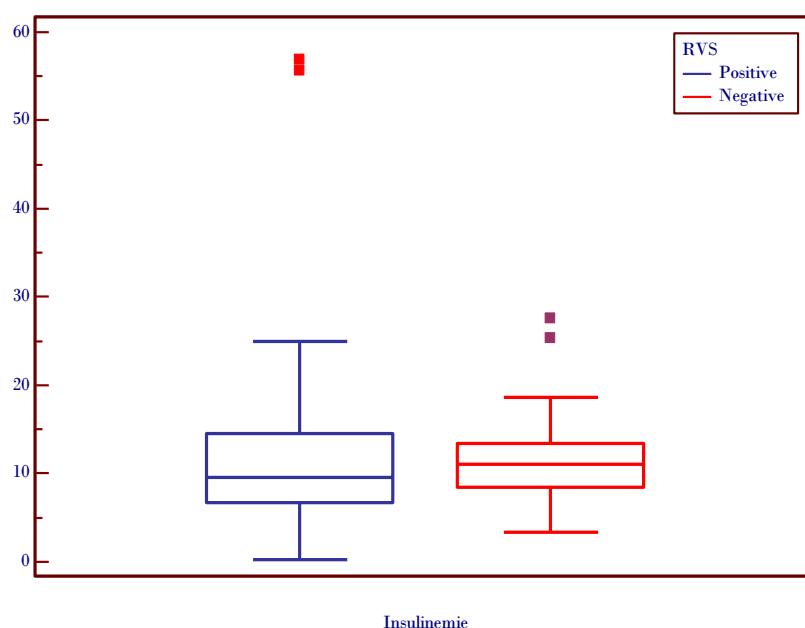


Tableau LXXVIII : Caractéristiques descriptives de l'insulinémie

	Insulinémie				
	Moyenne	Médiane	Min	Max	ET
RVS (+)	12,19	9,63	0,20	56,94	10,54
RVS (-)	11,83	11,00	3,34	27,55	6,15

La distribution des valeurs de l'insulinémie est plus étendue chez les RVS (+) que chez les RVS(-)

Fig 92 : Diagramme en boîtes de l'insulinémie selon la RVS

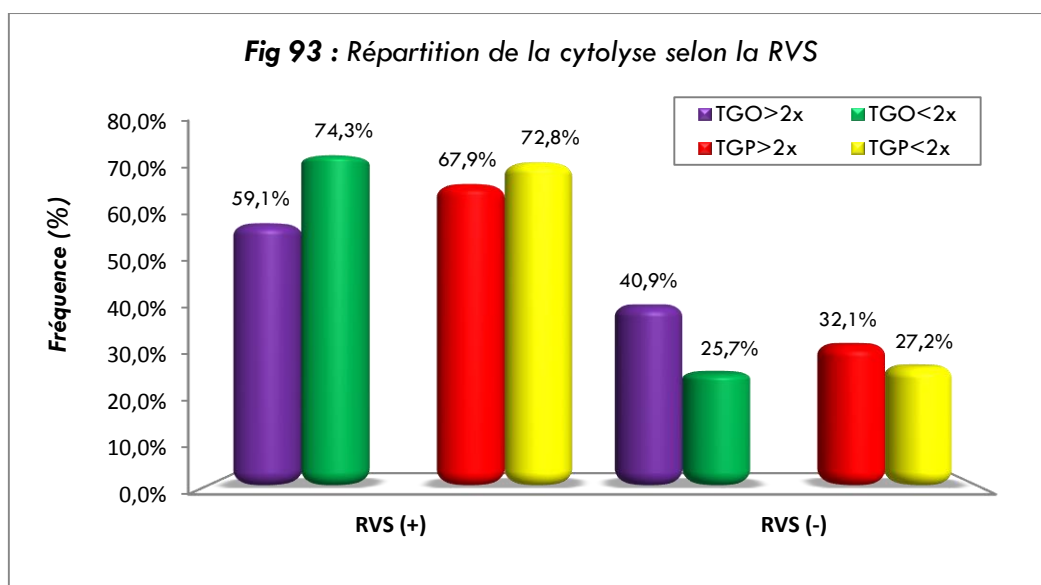


3.5.5.- Cytolyse et RVS :

On ne retrouve pas de relation entre la réponse virale soutenue et l'atteinte cytolitique hépatique aussi bien aux dépends des TGO que des TGP.

Tableau LXXIX : Répartition de la cytolyse selon la RVS

Cytolyse		RVS (+)		RVS (-)		Total		p
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Cytolyse TGO	Oui	13	59,1	9	40,9	22	16,8	NS
	Non	81	74,3	28	25,7	109	83,2	
Cytolyse TGP	Oui	19	67,9	9	32,1	28	21,4	NS
	Non	75	72,8	28	27,2	103	78,6	



4.- Répartition des cas selon l'évolution de l'activité et de la fibrose après traitement :

Au cours de l'évolution de l'infection par l'hépatite C, les lésions hépatiques appréciées par le score METAVIR F évaluant la fibrose et le score METAVIR A évaluant l'activité nécrotico-inflammatoire sont significativement différentes par rapport à l'appréciation de l'évolution de l'atteinte hépatique selon les stades prédéfinis ($P < 0,0001$).

Autrement dit, les scores METAVIR A et METAVIR F n'apprécient pas de la même façon l'évolution de l'atteinte hépatique ; dans notre étude, les scores ne semblent pas être corrélés. La différence est significative entre d'une part les taux de régression estimés par le score METAVIR A et le score METAVIR F ($p < 0,05$).

Il est à signaler que de façon trompeuse, la stabilisation ou l'amélioration de la fibrose n'est pas concomitante de l'amélioration du degré d'activité nécrotico-inflammatoire, indice d'une évolution ultérieure de la maladie.

Tableau LXXX : Répartition des cas selon l'évolution de l'activité et de la fibrose

Evolution	Activité		Fibrose	
	Nbre	%	Nbre	%
Régression	66	50,4	37	28,2
Stabilisation	17	13,0	50	38,2
Aggravation	-	-	2	1,5
Total	83	63,4	89	67,9

4.1.- Evolution de l'activité et de la fibrose en fonction de la RVS :

On ne retrouve pas de relation entre la réponse virale soutenue (RVS) et l'évolution du degré d'activité nécrotico-inflammatoire : quel que soit le type de réponse après traitement antiviral, il n'y a pas eu d'évolutivité.

On retrouve une relation statistiquement significative ($p < 0,01$) entre la réponse virale soutenue (RVS) et l'évolution du degré de fibrose : après réponse virologique soutenue, on note une régression de la fibrose dans 91,9% des cas et une stabilisation dans 63,8% des cas.

Tableau LXXXI : Répartition des cas selon l'évolution de l'activité, de la fibrose et de la RVS

	Evolution	RVS (+)		RVS (-)		Total		p
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
METAVIR A	Régression	51	77,3	15	22,7	66	100,0	NS
	Stabilisation	13	76,5	4	23,5	17	100,0	
	Total	64	77,1	19	22,9	83	100,0	
METAVIR F	Régression	34	91,9	3	8,1	37	100,0	<0,01
	Stabilisation	30	63,8	17	36,2	47	100,0	
	Aggravation	1	50,0	1	50,0	2	100,0	
	Total	65	75,6	21	24,4	86	100,0	

4.2.- Evolutivité du degré d'activité dans les différents grades d'activité pré-établis et RVS :

La stratification du score METAVIR A en ses différents stades initiaux ne montre pas de relation significative entre la RVS et l'évolutivité de l'activité nécroti-inflammatoire après traitement antiviral.

Tableau LXXXII : Répartition des cas selon l'évolutivité du degré d'activité et la RVS

	Evolution	RVS (+)		RVS (-)		Total		p
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
A₀	Stabilisation	8	88,9	1	11,1	9	100,0	NS
A₁	Régression	28	82,4	6	17,6	34	87,2	
	Stabilisation	3	60,6	2	40,0	5	12,8	
	Total	31	79,5	8	20,5	39	100,0	
A₂	Régression	17	65,4	9	34,6	26	96,3	NS
	Stabilisation	1	100,0	-	-	1	3,7	
	Total	18	66,7	9	33,3	27	100,0	
A₃	Régression	6	100,0	-	-	6	75,0	NS
	Stabilisation	1	50,0	1	50,0	2	25,0	
	Total	7	87,5	1	12,5	8	100,0	

4.3- Evolutivité du degré de fibrose dans les différents stades de fibrose initiaux et RVS :

La stratification du score METAVIR F en ses différents stades, montre une relation significative ($p < 0,01$) entre la RVS et l'évolutivité de l'activité de la fibrose uniquement pour le stade METAVIR F₁.

On obtient, ainsi une stabilisation de tous les cas quel que soit le type de réponse virologique après traitement pour le stade F₀.

Tableau LXXXIII : Evolutivité du degré de fibrose en fonction de la RVS dans les différents stades de fibrose initiaux tout génotype confondu

	Evolution	RVS (+)		RVS (-)		Total		p
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
F₀	Stabilisation	15	83,3	3	16,7	18	100,0	
F₁	Régression	18	100,0	0	0,0	18	78,3	<0,01
	Stabilisation	2	50,0	2	50,0	4	17,4	
	Aggravation	1	100,0	0	0,0	1	4,3	
	Total	21	91,3	2	8,7	23	100,0	
F₂	Régression	10	90,9	1	9,1	11	52,4	NS
	Stabilisation	6	60,0	4	40,0	10	47,6	
	Total	16	76,2	5	23,8	21	100,0	
F₃	Régression	2	50,0	2	50,0	4	33,3	NS
	Stabilisation	2	28,6	5	71,4	7	58,3	
	Aggravation	0	0,0	1	100,0	1	8,4	
	Total	4	33,3	8	66,7	12	100,0	
F₄	Régression	3	100,0	0	0,0	3	25,0	NS
	Stabilisation	6	66,7	3	33,3	9	75,0	
	Total	9	75,0	3	25,0	12	100,0	

5.- Répartition des cas selon les classes de charge virale initiale, Stade de fibrose et RVS :

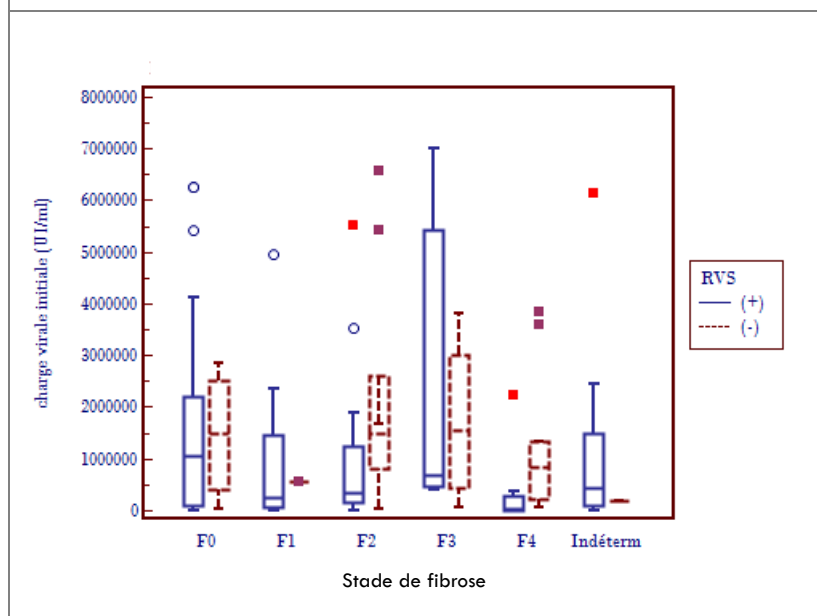
La relation entre la répartition des seuils de la charge virale initiale, concernant tous les stades de fibrose, et le type de réponse virologique soutenue est significative ($P < 0,03$) : le taux de réponse RVS(+) est de 84,8% pour un seuil minimal ≤ 400000 UI/ml et donc pour une charge virale faible.

La relation entre les seuils de la charge virale initiale et le stade de fibrose F_2 est à la limite de signification ($p = 0,07$).

Tableau LXXXIV : Répartition de la RVS en fonction de la Fibrose et de la charge virale initiale

Score de fibrose	Charge virale initiale UI/ml	RVS (+)		RVS (-)		Total		p
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
F ₀	≤ 400000	10	90,9	1	9,1	11	40,7	NS
	400001-600000	-	-	-	-	-	-	
	600001-800000	1	100,0	-	-	1	3,7	
	>800000	12	80,0	3	20,0	15	55,6	
	Total	23	85,2	4	14,8	27	100,0	
F ₁	≤ 400000	12	100,0	-	-	12	42,9	NS
	400001-600000	1	50,0	1	50,0	2	7,1	
	600001-800000	1	100,0	-	-	1	3,6	
	>800000	11	84,6	2	15,4	13	46,4	
	Total	25	89,3	3	10,7	28	100,0	
F ₂	≤ 400000	9	90,0	1	10,0	10	33,3	0,07
	400001-600000	2	100,0	-	-	2	6,7	
	600001-800000	-	-	1	100,0	1	3,3	
	>800000	9	52,9	8	47,1	17	56,7	
	Total	20	66,7	10	33,3	30	100,0	
F ₃	≤ 400000	-	-	2	100,0	2	16,7	NS
	400001-600000	1	100,0	-	-	1	8,3	
	600001-800000	1	50,0	1	50,0	2	16,7	
	>800000	2	28,6	5	71,4	7	58,3	
	Total	4	33,3	8	66,7	12	100,0	
F ₄	≤ 400000	8	72,7	3	27,3	11	50,0	NS
	400001-600000	-	-	1	100,0	1	4,5	
	600001-800000	-	-	1	100,0	1	4,5	
	>800000	3	33,3	6	66,7	9	41,0	
	Total	11	50,0	11	50,0	22	100,0	
Fibrose globale	≤ 400000	39	84,8	7	15,2	46	38,7	0,03
	400001-600000	4	66,7	2	33,3	6	5,0	
	600001-800000	3	50,0	3	50,0	6	5,0	
	>800000	37	60,7	24	39,3	61	51,3	
	Total	83	69,7	36	30,3	119	100,0	

Fig 94 : Diagramme en boîtes de la charge virale initiale selon le stade de fibrose et RVS

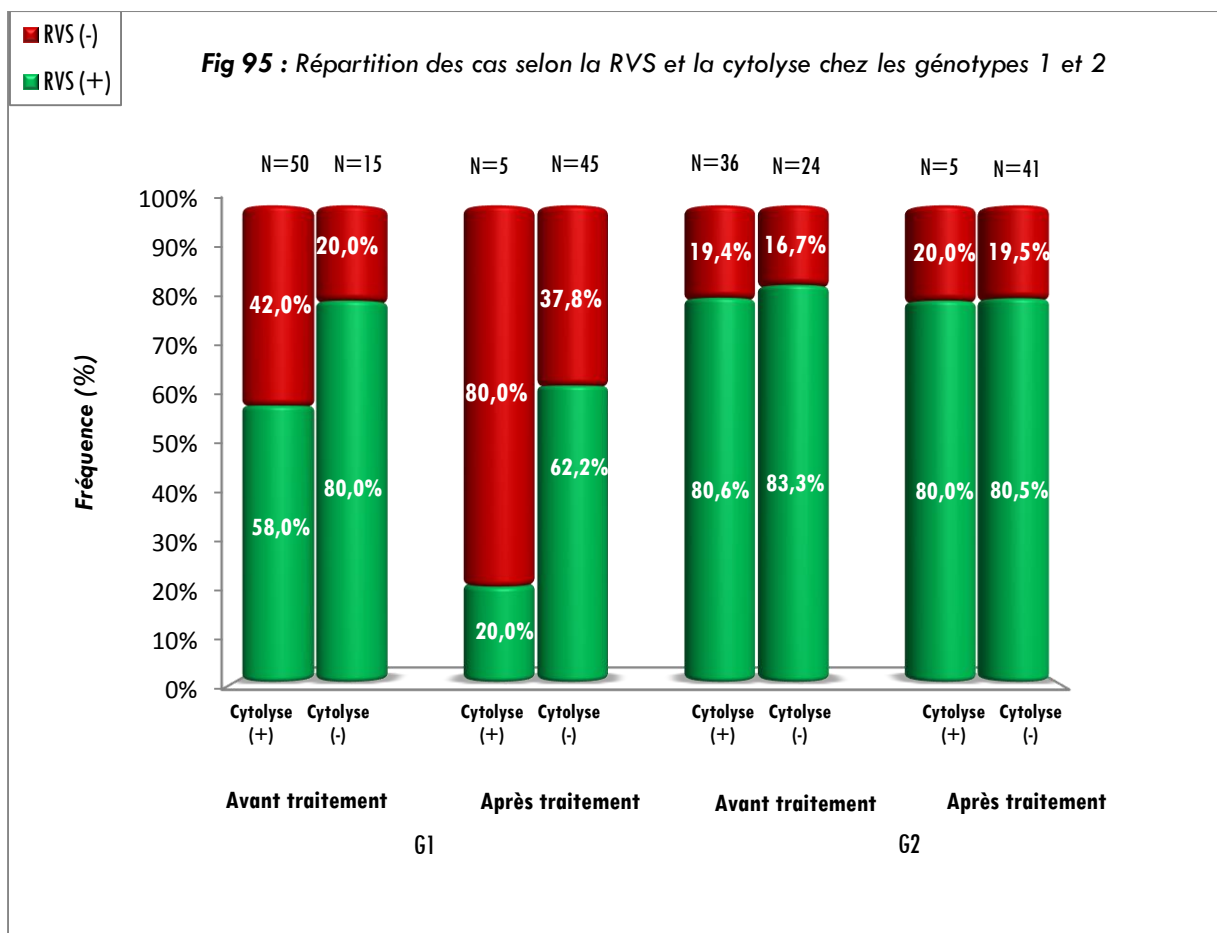


6.- Répartition des cas selon la cytolysse, le génotype et la RVS :

Pour les génotypes les plus fréquents G₁ et G₂, les réponses virales soutenues ne sont pas différentes en cas de cytolysse avant et après traitement.

Tableau LXXXV : Répartition des cas selon la RVS et la cytolysse avant traitement

Génotype	Cytolysse	RVS (+)		RVS (-)		Total		p	
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%		
G ₁	Avant traitement	Présente	29	58,0	21	42,0	50	76,9	NS
		Absente	12	80,0	3	20,0	15	23,1	
		Total	41	63,1	24	36,9	65	100,0	
	Après traitement	Présente	1	20,0	4	80,0	5	10,0	NS
		Absente	28	62,2	17	37,8	45	90,0	
		Total	29	58,0	21	42,0	50	100,00	
G ₂	Avant traitement	Présente	29	80,6	7	19,4	36	60,0	NS
		Absente	20	83,3	4	16,7	24	40,0	
		Total	49	81,7	11	18,3	60	100,0	
	Après traitement	Présente	4	80,0	1	20,0	5	10,9	NS
		Absente	33	80,5	8	19,5	41	89,1	
		Total	37	80,4	9	19,6	46	100,00	



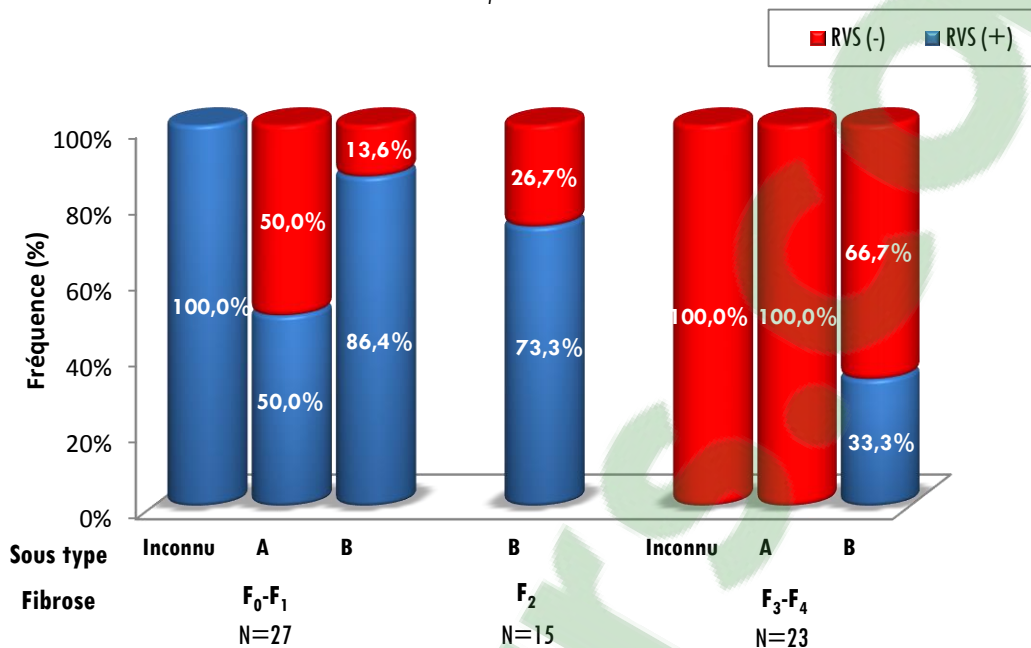
7.- Répartition des cas selon la RVS, les sous types et le stade de fibrose chez le G₁ :

Pour le G₁, les sous types regroupés selon les stades de fibrose n'influent pas sur la réponse virale soutenue.

TableauLXXXVI : Répartition de de la RVS selon les sous types et le score de fibrose chez les G₁

Fibrose	Sous type	RVS (+)		RVS (-)		p
		Nbre	%	Nbre	%	
F ₀ F ₁	Inconnu	3	100,0	-	-	NS
	A	1	50,0	1	50,0	
	B	19	86,4	3	13,6	
	Total	23	85,2	4	14,8	
F ₂	B	11	73,3	4	26,7	
F ₃ F ₄	Inconnu	-	-	1	100,0	NS
	A	-	-	1	100,0	
	B	7	33,3	14	66,7	
	Total	7	30,4	16	69,6	
Total		41	63,1	24	36,9	

Fig 96 : Répartition de de la RVS selon les sous types et le score de fibrose chez les G₁

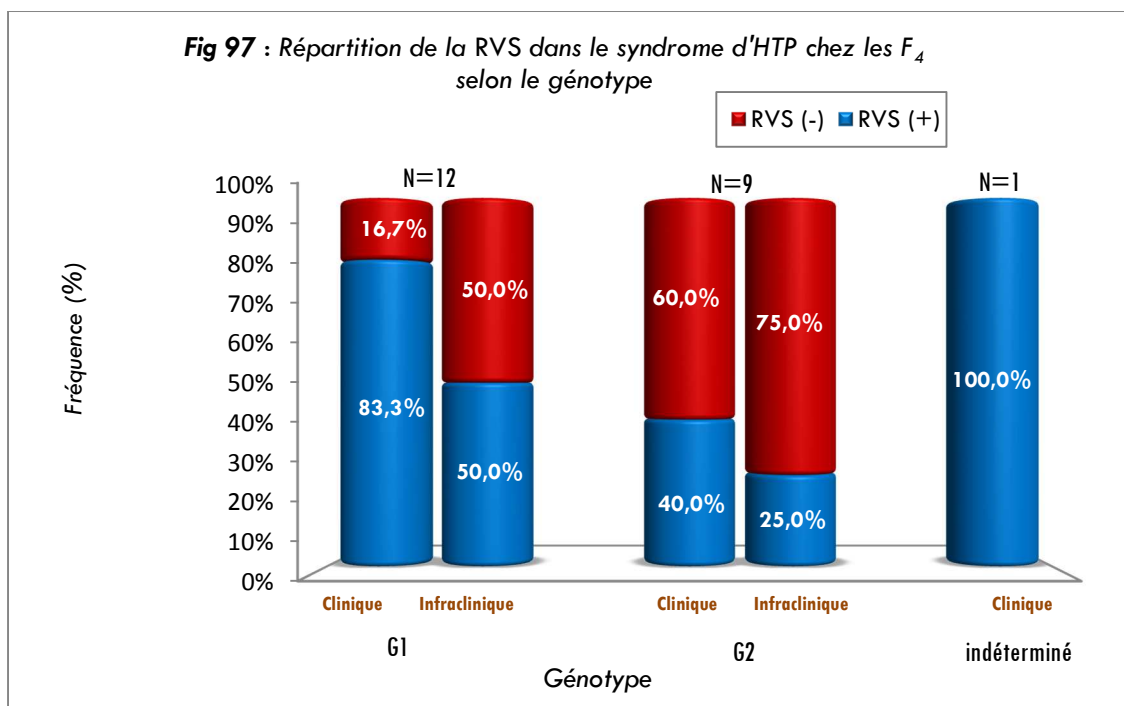


8.- Répartition de la RVS dans le Syndrome d'HTP selon le génotype :

Dans le syndrome d'HTP, survenant chez les sujets présentant une cirrhose (stade de la fibrose F₄) des groupes G₁ et G₂, la réponse virale soutenue est indépendante du génotype.

Tableau LXXXVII : Répartition de la RVS dans le Syndrome d'HTP chez les F₄ selon le génotype

Génotype	HTP	RVS (+)		RVS (-)		Nbre	p
		Nbre	%	Nbre	%		
G ₁	Clinique	5	83,3	1	16,7	6	NS
	Infraclinique	3	50,0	3	50,0	6	
	Total	8	66,7	4	33,3	12	
G ₂	Clinique	2	40,0	3	60,0	5	NS
	Infraclinique	1	25,0	3	75,0	4	
	Total	3	33,3	6	66,7	9	
Indéterminé	Clinique	1	100,0	0	0,0	1	
Total		12	54,5	10	45,5	22	



9.- Répartition des modes probables de contamination selon la RVS :

Tableau LXXXVIII : Répartition des modes probables de contamination selon le type de réponse au traitement (RVS) (Réponses multiples)

Modes probables de contamination	RVS (+) (n=94)		RVS (-) (n=37)		
	Nbre	%	Nbre	%	
Nosocomial	90	95,0	37	100,0	
Toxicomanie nasale	6	6,4	-	-	
Transmission familiale	Conjoint	3	3,2	-	-
	Autres	6	6,4	1	0,03
Transmission sexuelle	1	1,1	1	0,03	
Tatouage	5	5,3	2	0,06	
Traitement traditionnel	54	57,4	21	56,7	
Inconnue	2	2,2	-	-	

L'analyse statistique pour mettre en évidence une dépendance entre les modes de contamination et la réponse virale soutenue, ne montre aucune relation : la réponse RVS n'est pas influencée par le mode de contamination.

Le mode nosocomial reste prépondérant quelque soit le type de réponse au traitement : il est retrouvé chez 95,0% des patients ayant présenté une guérison virologique et chez la quasi-totalité des patients n'ayant pas répondu au traitement.

A une proportion moindre, la réponse au traitement viral est équivalente [respectivement 57,4% pour RVS(+) et 56,7% pour RVS(-)] dans les habitudes de soins traditionnelles.

10.- Caractéristiques des patients rechuteurs :

Le groupe de patients *rechuteurs* est en majorité de G₁ (92,3%), caractérisé par un *sex ratio* à 0,65 avec des moyennes d'âges non différentes, un indice HOMA supérieur à 2 dans 53,9% des cas.

On retrouve un diabète type 1 et 2 à une fréquence de 30,8% et un syndrome métabolique dans une proportion de 53,8%.

Le diagnostic a été porté plus sur des signes révélateurs (53,8%) que sur un bilan sanguin (30,8%) ou dans le cadre d'un dépistage systématique (15,4%).

Le score Métavir A est à A₁ (46,2%) et A₂ (53,8%) avec respectivement des réactions nécrotico-inflammatoires modérées et minimes ; le score METAVIR F, avec F₂ (23,1%) signant une fibrose portale et périportale avec de rares septa ainsi qu'à F₃F₄ (61,5%), plus fréquent avec fibrose portale et périportale associée à de nombreux septa et une charge virale dépassant les 800000UI/ml dans presque deux tiers des cas (61,5%)

L'ensemble de ces facteurs explique la rechute, malgré une PCR négative, à S12 dans 84,6% des cas.

Tableau LXXXIX : Caractéristiques des patients rechuteurs

Caractéristiques		Nbre	%
Sexe	Hommes	5	38,5
	Femmes	8	61,5
	<i>Total</i>	13	100,0
Age (m ± ET)	Hommes	57,2±13,4	
	Femmes	55,0±11,8	
Indice HOMA	≤1,99	2	15,4
	2,00-3,99	3	23,1
	≥4,00	4	30,8
PCR S12	Positive	2	15,4
	Négative	11	84,6
Génotype	G ₁	12	92,3
	G ₂	1	7,7
Charge virale (UI/ml)	≤400000	2	15,4
	400001-600000	1	7,7
	600001-800000	2	15,4
	>800000	8	61,5
METAVIR A	A ₁	6	46,2
	A ₂	7	53,8
METAVIR F	F ₁	2	15,4
	F ₂	3	23,1
	F ₃	6	46,1
	F ₄	2	15,4
Diabète	<i>DiD</i>	1	7,7
	<i>DNID</i>	3	23,1
	<i>HMJ</i>	2	15,4
	<i>Non diabétique</i>	7	53,8
Syndrome métabolique	Oui	7	53,8
	Non	6	46,2
Circonstances de diagnostic	<i>Dépistage</i>	4	30,8
	<i>Bilan sanguin</i>	2	15,4
	<i>Symptômes cliniques</i>	7	53,8

11.- Performance et validité des tests non invasifs de fibrose:

Tableau XC : Performance et validité des tests non invasifs de fibrose

Test	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %	Indice de Youden	Coefficient de Yule (Q)
ACTITEST (Activité)						
<i>Avant traitement</i>	73,6	94,1	95,1	69,6	0,68	0,96
<i>Après traitement</i>	4,9	100	100	51,85	0,05	1
FIBROTEST (Fibrose)						
<i>Avant traitement</i>	96,2	97,1	98,1	94,3	0,93	1
<i>Après traitement</i>	65,9	97,6	96,4	74,6	0,63	0,98
FIBROTEST (CirrhoseF ₄)						
<i>Avant traitement</i>	32,7	100,0	100,0	49,3	0,33	1
<i>Après traitement</i>	17,1	100,0	100,0	55,3	0,17	1
SCORE APRI	19,7	98,2	93,8	46,9	0,18	0,86
SCORE FIB₄	47,8	85,2	91,7	32,4	0,33	0,68

LeFibrotest évalué avant et après traitement, donne des sensibilités et des spécificités à des taux très acceptables et restent encore performants.

Les valeurs prédictives positives (VPP) sont très appréciables pour l'évaluation de la fibrose notamment avant d'entamer les traitements, mais la performance du VPP est réduite de moitié quand il s'agit d'évaluer l'état du foie en phase de cirrhose (F₄), il en est de même que pour sa sensibilité.

On admet que ce test présente une meilleure sensibilité avant le traitement et peut être appliqué pour le diagnostic, car comme après traitement et donc pour le suivi, la performance est moindre (sensibilité assez basse) ; on risque d'avoir beaucoup de faux négatifs.

Pour l'ACTITEST, sa performance en qualité de test de sensibilité, est très faible et ne pourrait être appliqué pour le suivi des malades après traitements.

Les tests APRI et FIB₄ sont caractérisés par des spécificités relativement acceptées (respectivement 98,2% et 85,2%) mais les taux des spécificités obtenus sont faibles (respectivement 19,7% et 47,8%) c'est-à-dire qui laisse passer beaucoup de faux positifs :éviter donc d'entreprendre des traitements après un résultat positif, ce qui augmenterait le coût global de la prise en charge

Les valeurs prédictifs positifs sont aussi intéressantes (respectivement 93,8% et 91,7%), ce qui veut dire en d'autres termes, on a une forte probabilité d'être diagnostiqués comme malade lorsque les ces deux tests sont positifs.

Pour l'ensemble des tests appliqués, on observe une liaison forte entre la maladie et la positivité du résultat au test, estimé par Coefficient deYule (Q) ; cette performance, seule, est insuffisante pour leur application sans condition et sans tenir compte des autres indicateurs de validité des tests.

Tableau XCI : Performance et validité des tests non invasifs de fibrose
Tests retenus les plus performants avec des resultats acceptables

Test	Spécificité %	VPP %	VPN %	Indice de Youden	Coefficient de Yule (Q)
ACTITEST (Activité)					
<i>Avant traitement</i>	94,1	95,1			0,96
<i>Après traitement</i>	100	100	-	-	1
FIBROTEST (Fibrose)					
<i>Avant traitement</i>	97,1	98,1	94,3	0,93	1
<i>Après traitement</i>	97,6	96,4			0,98
FIBROTEST (Cirrhose F ₄)					
<i>Avant traitement</i>	100,0	100,0	-	-	1
<i>Après traitement</i>	100,0	100,0	-	-	1
SCORE APRI	98,2	93,8	-	-	-
SCORE FIB₄	85,2	91,7	-	-	-

En évaluant la performance et la validité des tests, il ressort les indications suivantes :

- Test Q montre qu'il existe une relation étroite entre la majorité des tests appliqués (sauf pour score APRI et FIB₄) et l'atteinte hépatique.
- Dans l'ensemble, les tests sont dotés d'une bonne spécificité ; l'évaluation par le score FIB₄, laisse penser qu'il n'arrive pas à mettre en évidence les faux positifs qui échappent au dépistage.
- Les tests appliqués ne sont sensibles que pour le FIBROTEST avant le traitement c'est à dire ue c'est le seuil à pouvoir identifier les faux négatifs.
- Tous les tests évaluant les valeurs prédictives positives sont très performants.

11.1.- Evaluation du Fibrotest pour le diagnostic de fibrose :

Variable	Fibrotest avant traitement
Variable de classification	Fibrose
Taille échantillon	86
Groupe Fibrose+	52
Groupe Fibrose -	34
Aire sous courbe ROC (AUC)	0,98
Erreur Standard	0,015
IC _{95%}	[0,92-0,99]
Test z	32,15
Seuil de signification p (Aire=0.5)	0,0001

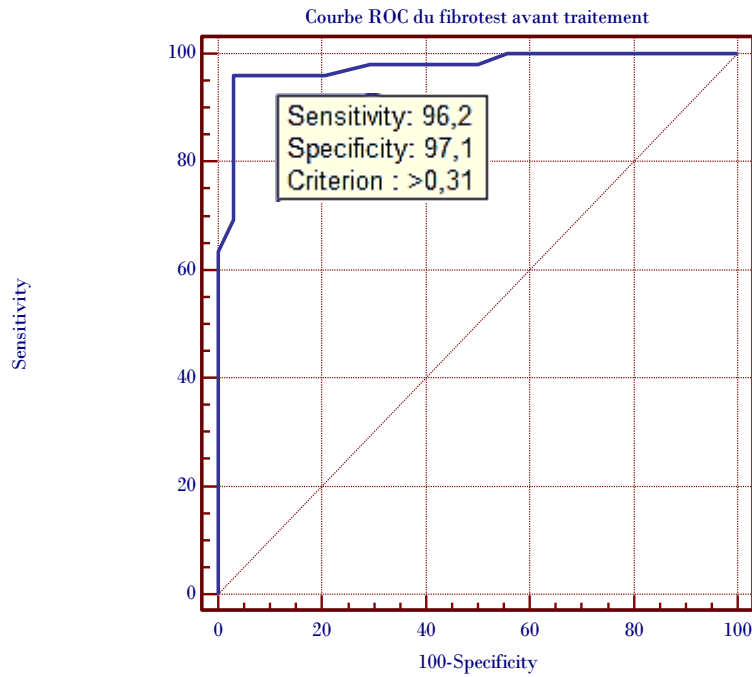
INDICES	VALEURS	
Seuil	0,31	
Sensibilité	0,962	
Spécificité	0,971	
Faux positifs (1 – Sp)	0,029	
Faux négatifs (1 – Se)	0,038	
Biens classés	0,965	(VP+VN) / (VP+FP+VN+FN)
Younden	0,933	Test informatif et efficace
LR+	32,69	Test apporte des informations intéressantes
LR -	0,040	Test très bon dans la prise de décision
VPP	0,981	
VPN	0,943	

La courbe de ROC nous aide à prendre une décision pour déterminer quel est le seuil portant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour le fibrotest avant traitement. Il s'agira du seuil où la courbe ROC montre le point d'inflexion ; il est à 0,31 : ce seuil correspond à ce compromis c'est-à-dire avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité.

Au point d'inflexion correspond une sensibilité de 96,2% et une spécificité de 97,1% : ce test a un fort pouvoir discriminatoire ou une bonne valeur diagnostique puisque l'aire sous la courbe se rapproche de 1 (0,98).

Le test montre une courbe de ROC statistiquement significative puisque p est inférieur égal à 0,0001 et par conséquent inférieur à 0,05.

Fig 98 : Courbe ROC du fibrotest avant traitement



11.2.- Evaluation du Fibrotest pour le suivi de la fibrose :

Variable	Fibrotest après traitement
<i>Variable de classification</i>	Fibrose
<i>Taille échantillon</i>	83
<i>Groupe Fibrose+</i>	41
<i>Groupe Fibrose -</i>	42
<i>Aire sous courbe ROC (AUC)</i>	0,925
<i>Erreur Standard</i>	0,0282
<i>IC_{95%}</i>	[0,85-0,97]
<i>Test z</i>	15,09
<i>Seuil de signification p (Aire=0.5)</i>	0,0001

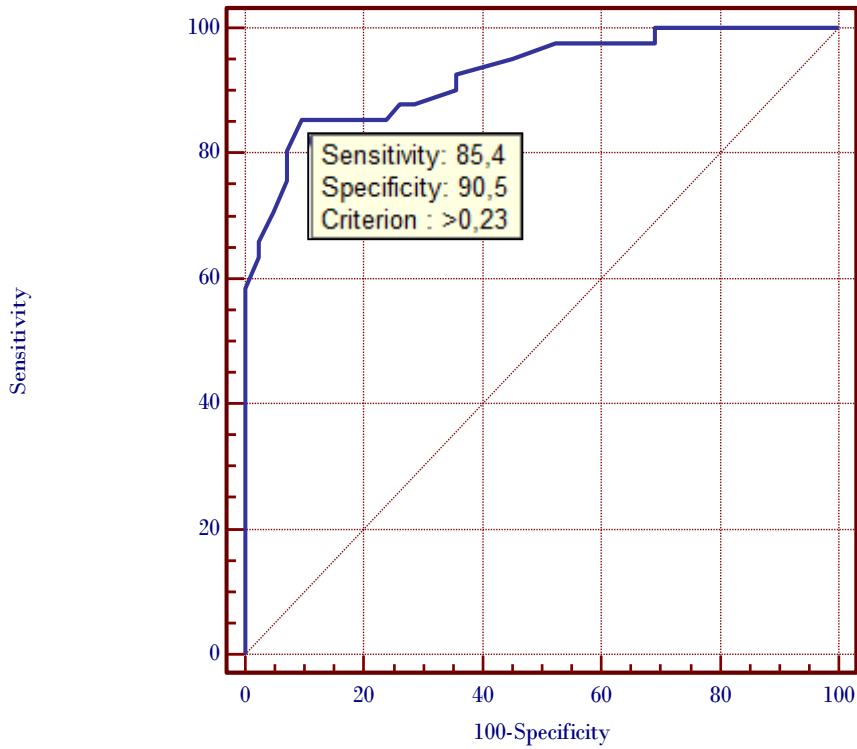
INDICES	VALEURS	
Seuil	0,23	
Sensibilité	0,85	
Spécificité	0,91	
Faux positifs (1 – Sp)	0,10	
Faux négatifs (1 – Se)	0,15	
Biens classés	0,92	$(VP+VN) / (VP+FP+VN+FN)$
Youden	0,76	
LR+	7,17	
LR-	0,17	
VPP	0,96	
VPN	0,75	

Le seuil portant sur le meilleur compromis pour une sensibilité de 85,4% et une spécificité de 90,5% est 0,23 le fibrotest après traitement.

Le test a encore une fois un bon pouvoir discriminatoire ou une bonne valeur diagnostique puisque l'aire sous la courbe se rapproche de 1 (0,925).

Le test montre une courbe de ROC statistiquement significative avec un seuil de signification égal à 0,0001.

Fig 99 : Courbe ROC du fibrotest après traitement



11.3. - Evaluation du Fibrotest avant et après traitement :

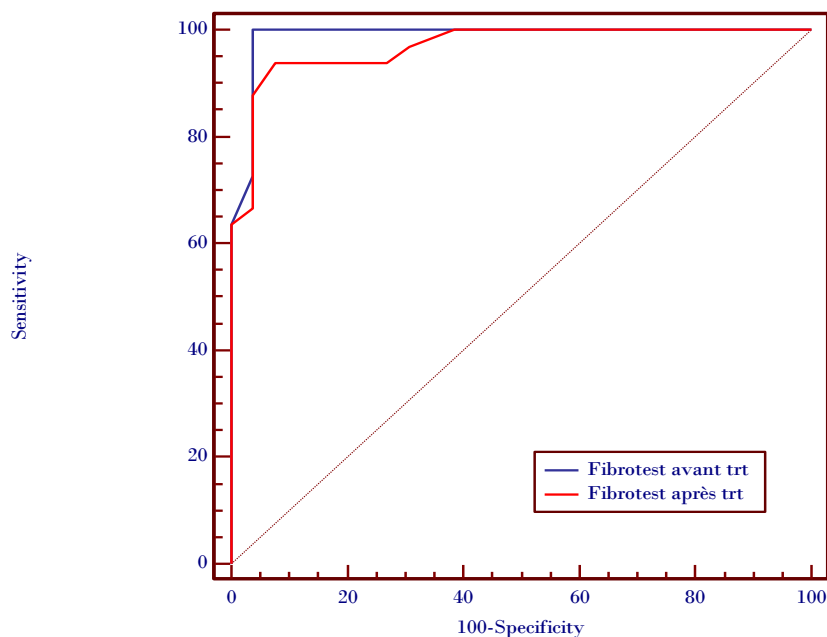
	ROC/AUC	Erreur standard	IC95%
C ₁	0,988	0,013	[0,92-1,0]
C ₂	0,969	0,019	[0,89-0,99]
Comparaison des courbes de ROC			
Différence entre Aire Erreur Standard			0,02
Erreur Standard			0,02
IC _{95%}			[-0,03-0,06]
Test z			0,84
Seuil de signification- valeur de p			0,40

Le test de comparaison des courbes de ROC de l'évaluation du fibrotest avant et après traitement est basé sur le Test de Hanley, test non paramétrique d'approximations de l'erreur standard des AUC.

H_0 : Aire Courbe 1 (Fibrotest avant traitement) = Aire Courbe 2 (Fibrotest après traitement)

L'hypothèse nulle est retenue, l'application du test statistique ne montre pas de différence significative : le fibrotest donne des résultats équivalents avant et après traitement, en termes de sensibilité et de spécificité.

Fig 100 : Courbe ROC du fibrotest avant et après traitement



11.4.- Evaluation du Score Apri au cours de la fibrose :

Variable	Test Score Apri calculé
<i>Variable de classification</i>	Fibrose
<i>Taille échantillon</i>	117
<i>Groupe Fibrose+</i>	63
<i>Groupe Fibrose -</i>	54
<i>Aire sous courbe ROC (AUC)</i>	0,745
<i>Erreur Standard</i>	0,045
<i>IC_{95%}</i>	[0,66-0,82]
<i>Test z</i>	5,43
<i>Seuil de signification p (Aire=0.5)</i>	0,0001

INDICES	VALEURS	
Seuil	0,55	
Sensibilité	0,60	
Spécificité	0,82	
Faux positifs (1 – Sp)	0,19	
Faux négatifs (1 – Se)	0,40	
Biens classés	0,53	(VP+VN) / (VP+FP+VN+FN)
Youden	0,42	
LR+	3,26	
LR -	0,49	
VPP	0,80	
VPN	0,26	

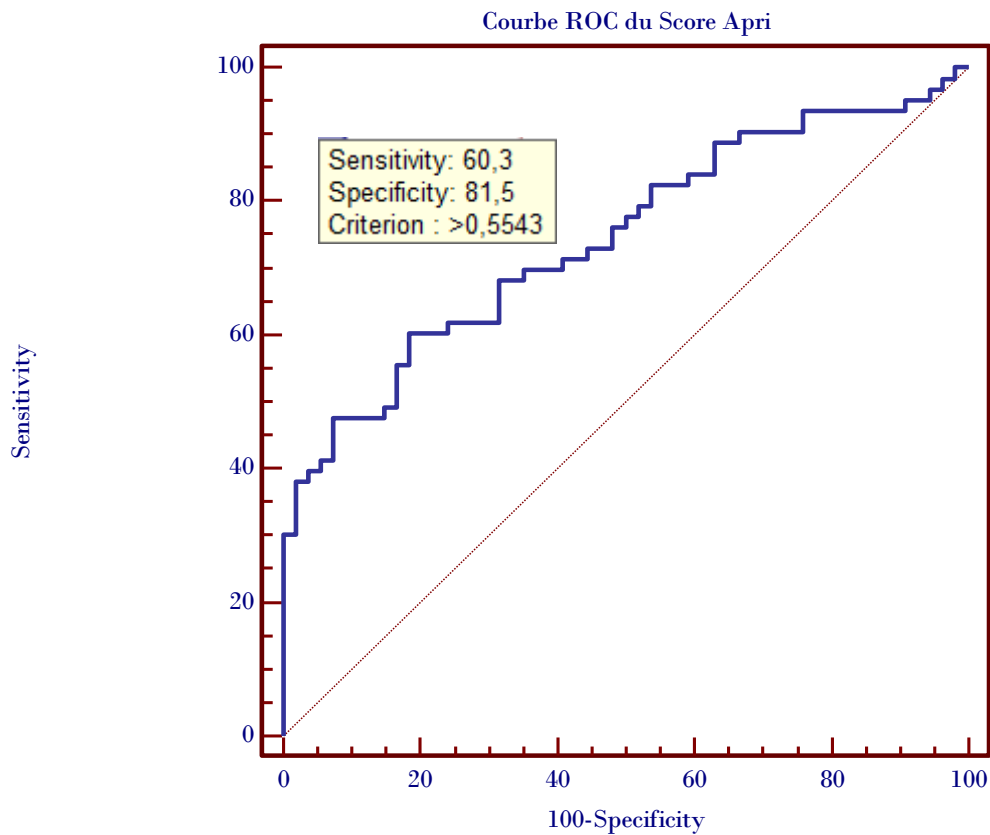
Pour une sensibilité de 60,3% et une spécificité de 81,5%, un seuil critique de 0,5 est établi pour un test Score APRI calculé : ce test permettra d'identifier 18,5% de faux positifs et 39,7% de faux négatifs.

Ce test est recommandé pour l'**approche diagnostique** puisqu'on lui favorise une meilleure spécificité alors que pour l'**approche dépistage**, on lui recommande, une meilleure sensibilité.

Le test montre une courbe de ROC statistiquement significative avec un seuil de signification égal à 0,001.

Le test diagnostique reste encore d'intérêt dans la prise de décision, puisque le rapport de vraisemblance négatif reste encore faible et est de 0,49.

Fig 101 : Courbe ROC du score APRI



11.5.- Evaluation du Score FIB₄ au cours de la fibrose :

Variable	Test FIB₄ calculé
<i>Variable de classification</i>	Fibrose
<i>Taille échantillon</i>	116
<i>Groupe Fibrose+</i>	62
<i>Groupe Fibrose -</i>	54
<i>Aire sous courbe ROC (AUC)</i>	0,798
<i>Erreur Standard</i>	0,041
<i>IC_{95%}</i>	[0,71-0,87]
<i>Test z</i>	7,277
<i>Seuil de signification p (Aire=0.5)</i>	0,0001

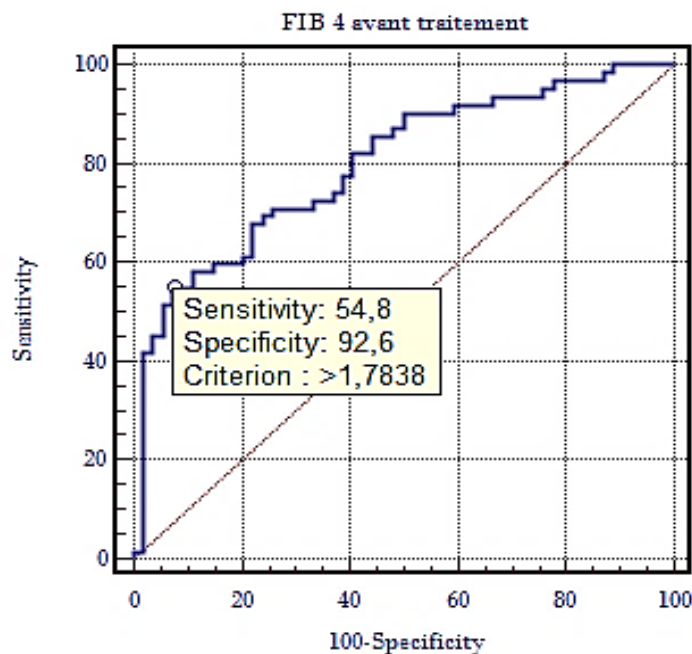
INDICES	VALEURS	
Seuil	0,18	
Sensibilité	0,55	
Spécificité	0,93	
Faux positifs (1 - Sp)	0,07	
Faux négatifs (1 - Se)	0,45	
Biens classés	0,68	(VP+VN) / (VP+FP+VN+FN)
Youden	0,45	
LR+	2,04	
LR -	0,22	

Pour un seuil au score de 0,18, la sensibilité du test FIB₄ diminue de façon caractéristique (54,8%), ce qui explique une proportion de faux négatifs de 45,2%.

La limite supérieure de l'aire sous la courbe est de 79,8%, ce qui conclut à un effet encore discriminant.

D'autre part, en appliquant ce test, un sujet a 2,04 fois plus de risque d'avoir un test positif s'il est atteint d'une nécrose hépatique que s'il n'est pas atteint (Rapport de vraisemblance pour un test positif : likelihood ratio). Cet indicateur augmente lorsque la spécificité augmente. Il correspond à la valeur discriminante du test ou à la confiance que l'on peut avoir dans un test pour affirmer ou infirmer l'atteinte hépatique.

Fig 102 : Courbe ROC du FIB-4 avant traitement



11.6.- Evaluation de la concordance entre les tests :

Tableau XCII : Evaluation de la concordance entre les tests

Couple de Tests à comparer	Valeur du test Kappa	Degré d'accord
<i>Fibrotest / Score APRI</i>	0,35	Médiocre
<i>Fibotest / FIB₄</i>	0,37	Médiocre
<i>Score APRI / FIB₄</i>	0,74	Bon
<i>Fibrotest / FIB₄ chez F₄</i>	0,64	Bon

Le coefficient Kappa propose de chiffrer l'intensité ou la qualité de l'accord réel entre des jugements qualitatifs appariés ou un degré d'accord ou désaccord entre deux ou plusieurs résultats quantitatifs de test diagnostique ou de dépistage.

La mesure du coefficient sera d'autant plus élevée que sa valeur est proche de 1 et l'accord maximal est atteint ($K = 1$) ; lorsqu'il y a indépendance des tests, le coefficient Kappa est proche de zéro et dans le cas d'un désaccord total entre les juges, le coefficient Kappa prend la valeur -1.

L'appréciation se fait à partir du tableau suivant :

Degré d'accord	Valeurs limites du coefficient Kappa
<i>Excellent</i>	$\geq 0,81$
<i>Bon</i>	0,80 - 0,61
<i>Modéré</i>	0,60 - 0,41
<i>Médiocre</i>	0,40 - 0,21
<i>Mauvais</i>	0,20 - 0,0
<i>Très mauvais</i>	$< 0,0$

Un bon degré d'accord est obtenu avec l'appariement des deux tests :

- Score APRI / FIB₄
- Fibrotest / FIB₄ chez les F₄

On estime qu'il existe une bonne concordance entre ces tests et qu'on arrive à obtenir des résultats équivalents lors de leurs applications.

12.- Evaluation de la regression de la fibrose :

• Score METAVIR (Activité - Fibrose) avant et après traitement :

Tableau XCIII : Score METAVIR (Activité - Fibrose) avant et après traitement

Traitement	Score METAVIR A		Score METAVIR F	
	Avant	Après	Avant	Après
Moyenne ± ET	0,45±0,28	0,30±0,25	0,38±0,251	0,12±0,11
Médiane	0,42	0,21	0,33	0,11
Minimum	0,03	0,03	0,01	0,01
Maximum	0,98	0,93	0,91	0,64
Seuil de signification p	<0,0001		<0,0001	

Traitement	Score METAVIR A				Score METAVIR F			
	Avant		Après		Avant		Après	
RVS	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Moyenne±ET	0,36±0,26	0,60±0,24	0,26±0,23	0,43±0,25	0,33±0,25	0,47±0,22	0,10±0,08	0,19±0,13
Médiane	0,30	0,62	0,17	0,45	0,22	0,49	0,08	0,14
Minimum	0,03	0,11	0,03	0,06	0,01	0,09	0,01	0,03
Maximum	0,98	0,94	0,93	0,87	0,90	0,91	0,38	0,64
Seuil de signification p	<0,0001		<0,01		<0,01		<0,001	

Avant le traitement, les moyennes du score METAVIR A évaluant l'activité nécrotico-inflammatoire du foie, sont significativement différentes selon le type de réponse virale soutenue (hautement significative à $p < 0,0001$) ; cette différence est maintenue de façon significative même après traitement ($p < 0,01$).

Le score METAVIR A a été réduit de 1,4 fois avant le traitement, et 1,8 fois après le traitement pour une réponse virale soutenue positive RVS(+).

Les médianes du score METAVIR A passent de 0,30 avant le traitement, à 0,17 après traitement dans le cadre d'une RVS(+); le test des médianes montre une différence significative ($P < 0,05$).

Avant traitement, les moyennes du score METAVIR F évaluant la fibrose hépatique, sont significativement différentes ($p < 0,01$) selon le type de réponse virale soutenue ; cette différence est encore observée après traitement mais à un seuil hautement significatif.

Le score METAVIR F a été réduit de 1,4 fois avant d'entreprendre le traitement, et de 1,9 fois après le traitement pour une réponse virale soutenue positive RVS(+).

Les médianes du score METAVIR F passent de 0,22 avant le traitement, à 0,08 après traitement dans le cadre d'une RVS(+); le test des médianes montre une différence très significative ce qui pourrait traduire une amélioration franche du score de fibrose chez les patients qui ont eu une guérison virologique RVS(+).

La même tendance est notée avec des résultats similaires rapportés pour une réponse soutenue négative RVS(-) ; la décroissance des scores est significative et où la médiane du score METAVIR F passe de 0,49 à 0,14.

Pour les patients en échec de traitement RVS(-), il y aurait une amélioration du score de fibrose reflet de l'effet antifibrosant du traitement antiviral.

Tableau XCIV : Score METAVIR (Activité - Fibrose) avant et après traitement chez les RVS(+)

Indicateurs de traitement	Score METAVIR A		Score METAVIR F	
	RVS (+)		RVS (+)	
	Avant	Après	Avant	Après
Moyenne ± ET	0,36±0,26	0,26±0,23	0,33±0,25	0,10±0,08
Médiane	0,30	0,17	0,22	0,08
Minimum	0,03	0,03	0,01	0,01
Maximum	0,98	0,93	0,90	0,38
Seuil de signification p	0,0058		<0,0001	

Après traitement, pour une RVS(+), la moyenne des scores METAVIR A et METAVIR F sont réduits de façon très significative ; la médiane des scores et où plus de la moitié des sujets ont vu leurs scores réduits respectivement de 1,8 fois et 2,8 fois après l'entame du traitement. L'éradication virale est expliquée par le résultat au traitement RVS(+): on considère que le traitement est bénéfique du point de vue de la réponse virale soutenue positive et une évolution favorable par rapport à la fibrose hépatique et l'activité nécrotico-inflammatoire.

Tableau XCV : Score METAVIR (Activité - Fibrose) avant et après traitement chez les RVS(-)

Indicateurs de Traitement	Score METAVIR A		Score METAVIR F	
	RVS (-)		RVS (-)	
	Avant	Après	Avant	Après
Moyenne ± ET	0,60±0,24	0,43±0,25	0,47±0,22	0,19±0,13
Médiane	0,62	0,45	0,49	0,14
Minimum	0,11	0,06	0,09	0,03
Maximum	0,94	0,87	0,91	0,64
Seuil de signification p	0,0039		<0,0001	

Malgré une réponse soutenue négative RVS(-), après traitement, les scores METAVIR A et METAVIR F évoluent de façon favorable significativement.

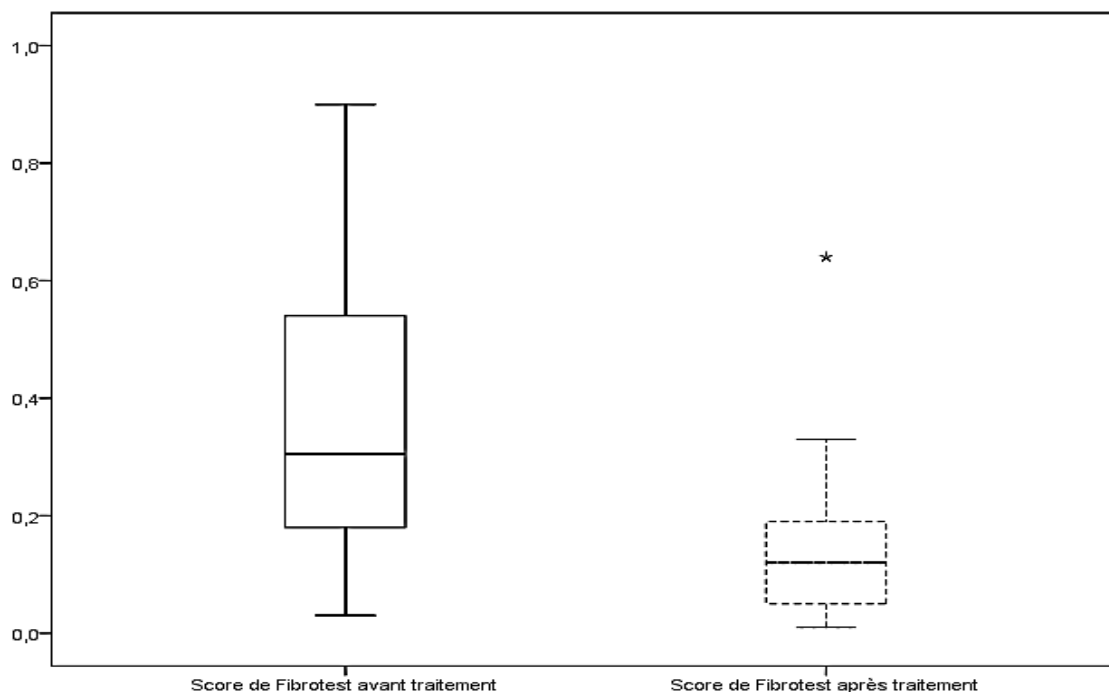
Malgré l'absence de "guérison virologique" expliquée par une RVS(-), on admet qu'il pourrait exister une réponse histologique favorable.

Dans le cadre du suivi des patients atteints d'hépatite C, on sera donc confronté à deux groupes de sujets :

- Ceux présentant une RVS(+) avec une éradication virologique et une amélioration histologique.

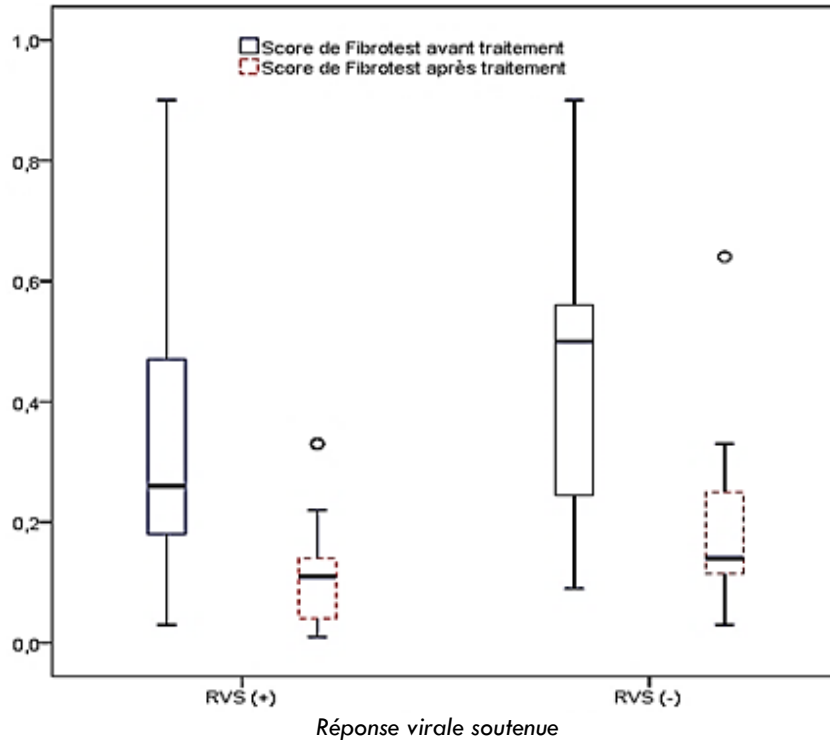
•Ceux présentant une RVS(-) et donc sans éradication virologique mais avec une amélioration dans l'évolution des stades de la fibrose hépatique dans un premiers temps.

Fig 103 : Diagramme en boîtes du score Fibrotest avant et après traitement



Le diagramme en boîte montre que le score du FIBROTEST est différent entre sa valeur médiane avant le traitement et celle d'après le traitement. On peut admettre que le traitement, en maintenant constant les autres facteurs, a eu un impact sur le score de Fibrotest en réduisant sa valeur ($P < 0,05$).

Fig 104 : Diagramme en boîtes du score de Fibrotest selon la RVS



Les médianes des scores du Fibrotest sont différents avant et après traitement aussi pour les réponses virales soutenues RVS (+) et RVS (-) ; les médianes des scores après traitement sont aussi différentes pour RVS (+) vs RVS (-) .

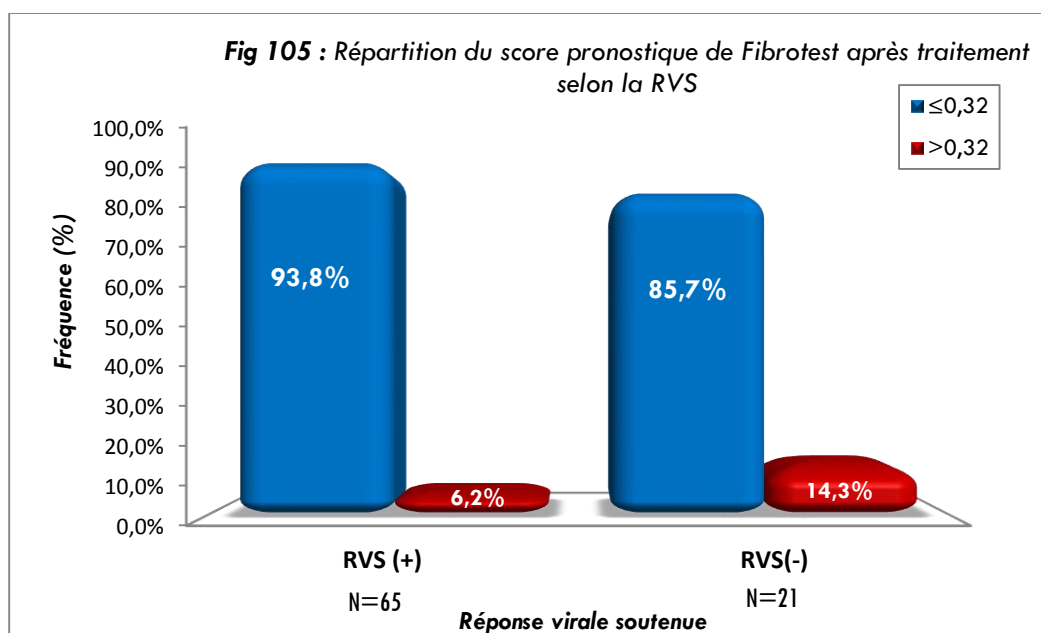
13.- Répartition des cas selon le score pronostique du Fibrotest après traitement et la RVS :

Il est admis qu'un seuil du fibrotest $\leq 0,32$ chez les patients avec une infection chronique de VHC et ayant répondu favorablement au traitement constitue un groupe à bon pronostic ayant une bonne évolution prédictive de la non survenue de complications à 5ans (cirrhose et Carcinome hépatocellulaire).

Mais il est à signaler que malgré une bonne réponse au traitement RVS (+), 6,2% des patients ayant un seuil du fibrotest $> 0,32$, constitue un groupe à surveiller de près.

Tableau XCVI : Répartition du score pronostique de Fibrotest après traitement selon la RVS

	FIBROTEST après traitement				Total	
	$\leq 0,32$		$> 0,32$		Nbre	%
	Nbre	%	Nbre	%		
RVS(+)	84	95,4	4	4,6	88	77,9
RVS(-)	22	88,0	3	12,0	25	22,1
Total	106	93,8	7	6,2	113	100,0



14.- Analyse multifactorielle des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement :

On doit estimer la force d'association entre la variable à expliquer (RVS) et les variables indépendantes explicatives à intégrer dans le modèle, car son intérêt réside dans son utilisation multi variée.

La force d'association entre la RVS et chacune des variables explicatives tout en tenant compte de l'effet simultanée de l'ensemble des autres variables intégrés dans le modèle et l'association ajusté, estimé par sur l'ensemble des autres variables ?

Pour réaliser ce modèle de régression logistique, le choix des variables explicatives a été fondé sur la pertinence clinique et sur la connaissance des facteurs de confusion avérés ou supposés par la recherche bibliographique exhaustive, ainsi que l'étude de ces variables par analyse de la distribution selon leur différentes modalités et par regroupement et transformation de ces dernières :

Âge	Arrêt prématuré	Génotype
Sexe	BMI	Glycémie
TG	Charge virale initiale	PCRS12
Hb	Facteurs de Croissance	Modification de pegasys
HDL	Fibrose	Modification de ribavirine

Pour parvenir à un modèle final, on utilise les procédures les plus employées comme celles utilisant la méthode pas à pas descendante la méthode pas à pas ascendante.

L'emploi d'un modèle de régression logistique nous permet de confirmer ou d'infirmier l'observation initiale (Analyse univariée) et de le quantifier en tenant compte des facteurs de confusion et en ajustant sur les chacune des variables présentes.

Parmi les variables susceptibles d'être intégrées dans le modèle, plusieurs variables sont été exclues car n'étant pas associé à la RVS :

Âge	Glycémie	Modification de Pegasys
Sexe	HDL	Modification de Ribavirine
IMC	Facteurs de Croissance	Arrêt prématuré
		Génotype

Ajustés sur les autres variables, c'est-à-dire toute chose étant égale par ailleurs, les deux facteurs les plus fortement associés à la RSV sont *PCRS₁₂* et *TG* ; les autres facteurs sont : *L'hémoglobine, la charge virale initiale, la fibrose hépatique.*

Le principal intérêt de la régression logistique est donc de fournir des Odds Ratio (OD= e^{β}) ajustés sur l'ensemble des variables retenus dans le modèle :

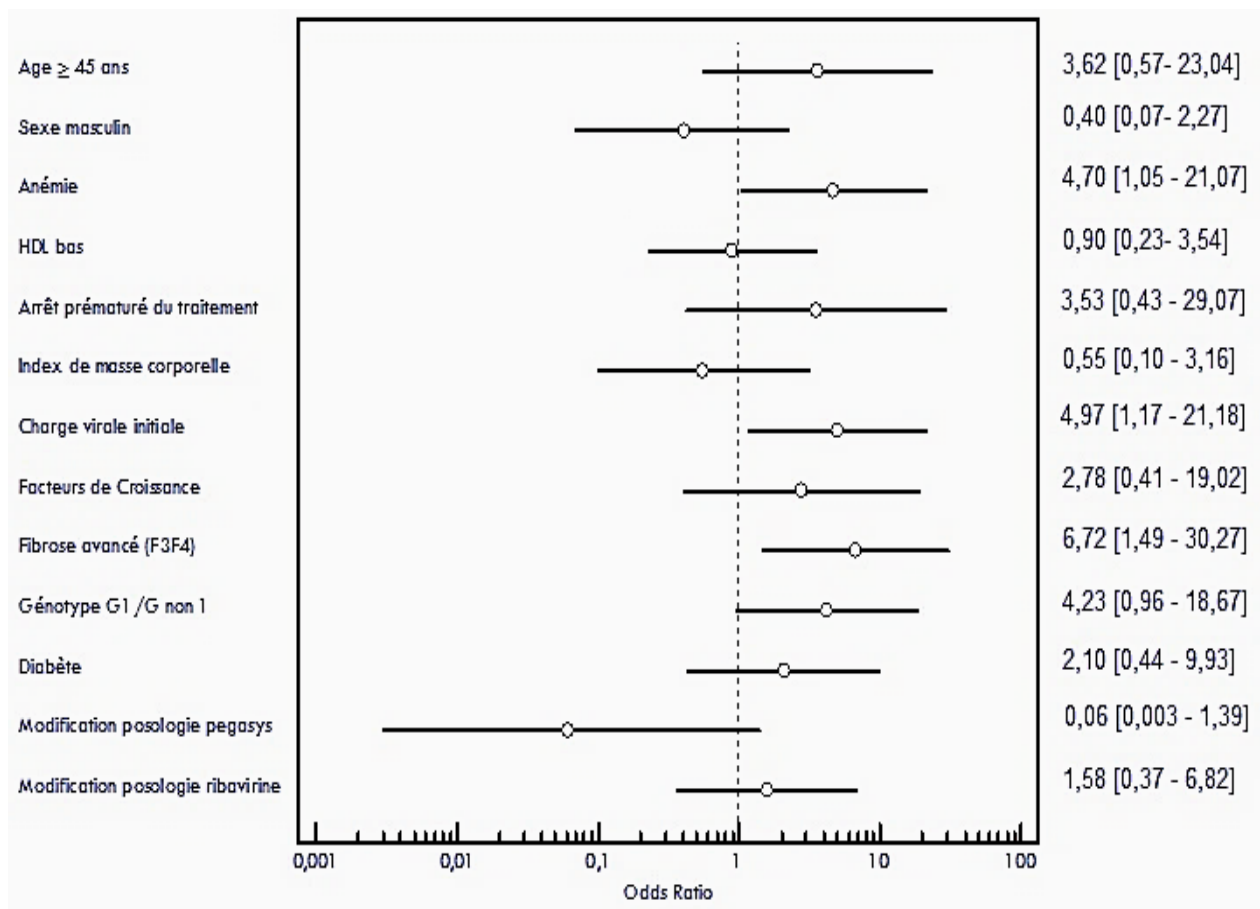
Ceci a permis de mettre en évidence l'influence de la RVS par ces facteurs établis, ceci quel que soit l'âge et le sexe du patient, le *génotype*, le *IMC*, la *glycémie*, la *HDL*, la présence des *facteurs de croissance*, la *modification de pegasys* et de la *ribavirine* et même en cas d'*arrêt prématuré de traitement*.

Tableau XCVII : Analyse Multifactorielle des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement

Co-variables explicatives	β	Erreur standard	$e^{\beta} = \text{OD}$	IC _{95%}	Signification Valeur de p
Absence d'anémie	1,5	0,8	4,7	[1,1 - 21,1]	0,04
Virémie > 800000 UI/ml	1,6	0,7	4,9	[1,2 - 21,2]	0,03
F ₃ -F ₄	1,9	0,7	6,7	[1,5 - 30,2]	0,01
Absence de réponse précoce complète	4,2	1,5	64,2	[3,6 - 1162,4]	0,004
Absence d'hyperTriglycéridémie initiale	4,0	1,9	56,1	[1,4 - 2263,5]	0,03
Constant	-6,2				

Co-variablesexplicatives	β	Erreur standard	$e^{\beta} = \text{OD}$	IC _{95%}	Signification Valeur de p
Âge > 40ans	1,3	0,94	3,6	[0,57 - 23,04]	0,17
Hommes	-0,9	0,87	0,4	[0,07 - 2,27]	0,30
Anémie	1,5	0,76	4,7	[1,05 - 21,07]	0,04
HDL cholestérol élevée	-0,1	0,70	0,8	[0,23 - 3,54]	0,87
Arrêt prématuré du traitement	1,3	1,07	3,5	[0,43 - 29,10]	0,24
IMC > 25 kg/m ²	-0,6	0,88	0,5	[0,10 - 3,16]	0,50
Virémie > 800000 UI/ml	1,6	0,73	4,9	[1,17 - 21,18]	0,03
Facteurs de Croissance	1,0	0,98	2,7	[0,41 - 19,02]	0,29
F ₃ -F ₄	1,9	0,76	6,7	[1,49 - 30,27]	0,01
Génotype 1	1,4	0,75	4,2	[0,96 - 18,67]	0,05
Diabète type 1 et 2	0,7	0,79	2,1	[0,44 - 9,93]	0,34
Réponse précoce complète	4,2	1,47	64,2	[3,55 - 1162,40]	0,004
Modification de la posologie de pegasys	-2,8	1,59	0,1	[0,003 - 1,39]	0,07
Modification de la posologie de ribavirine	0,5	0,74	1,6	[0,37 - 6,82]	0,53
HyperTriglycéridémie initiale	4,0	1,88	56,1	[1,39 - 2263,53]	0,03
Constant	-6,2				

Fig 106 : Diagramme de Forest mettant en valeur les variables explicatives dans le modèle retenu



15.- Etude multifactorielle des facteurs pronostiques prédictifs de complications :

Regression logistique par la Méthode Enter :

Tableau XCVIII : Analyse Multifactorielle des facteurs pronostiques prédictifs de complications

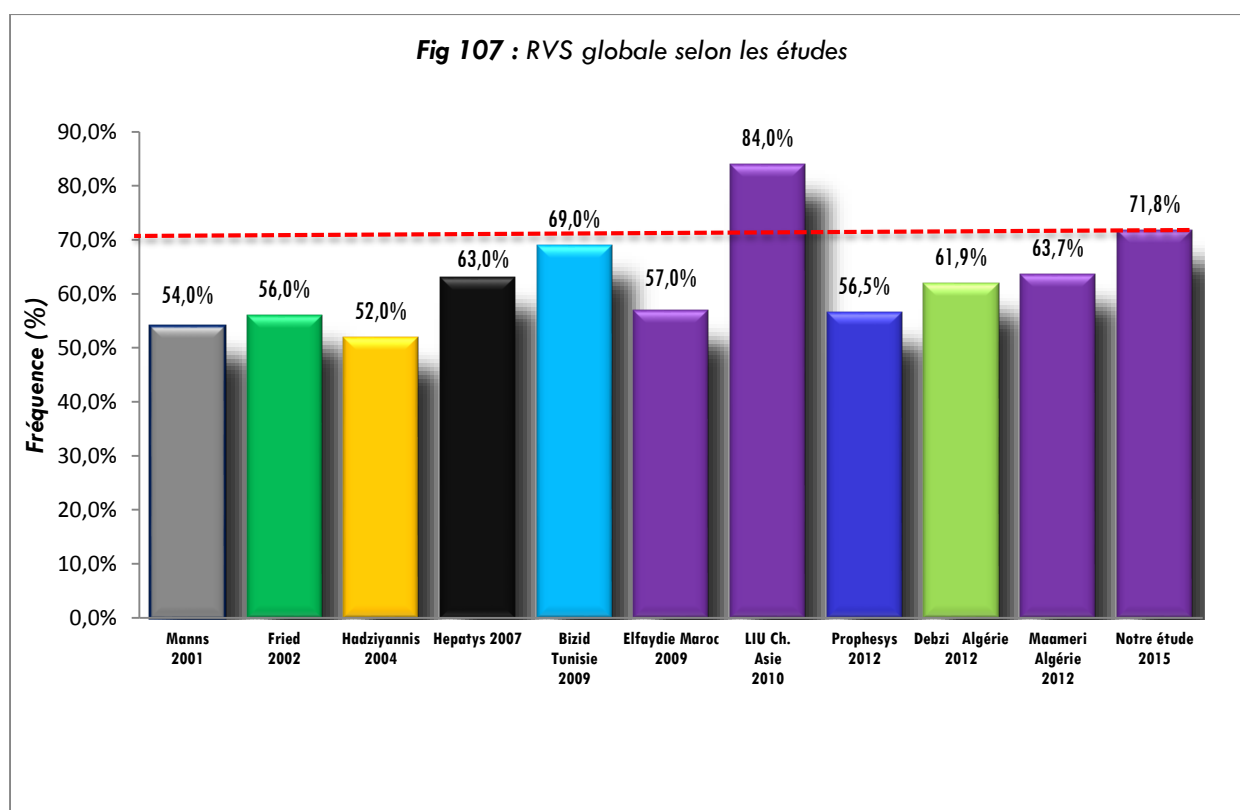
Covariables	β	Erreur standard	$e^{\beta} = OD$	IC _{95%}	Signification Valeur de p
Activité : A ₂ A ₃	-0,5	0,457	0,6	[0,25-1,55]	0,31
Génotype : G1	-0,3	0,39	0,8	[0,34-1,65]	0,49
Fibrose : F ₃ F ₄	1,6	0,54	4,8	[1,63-14,08]	0,004
Age > 40ans	0,4	0,47	1,5	[0,60-3,89]	0,36
Diabète type 1 et 2	-0,9	0,45	0,4	[0,17-1,03]	0,06
Diabète type 1	1,9	0,79	6,4	[1,39-30,24]	0,01
HOMA ≥ 3	-0,4	0,46	0,7	[0,27-1,66]	0,39
IMC > 25 kg/m ²	-0,6	0,42	0,5	[0,23-1,25]	0,15
Viremie > 800000 UI/ml	0,8	0,39	2,2	[1,01-4,76]	0,04
Constant	0,9				

Dans l'analyse multivariée, par la méthode enter où toutes les variables explicatives supposées être significatives sont introduites dans le modèle et où la variable à expliquer est composite et définie comme suit :

Patients à hauts risques de complications définis chez notre population traitée par les critères suivants :

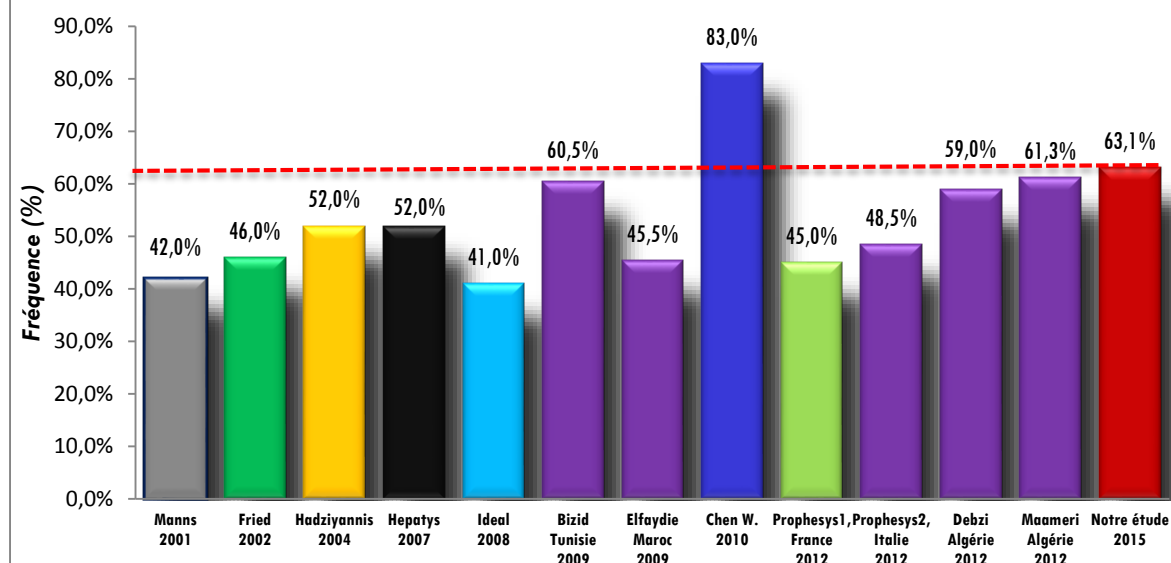
- Non répondeurs (RVS-)
 - Patients avec réponse virologique soutenue et un score de fibrotest > 0,32 après traitement (choix est fondé sur la pertinence clinique et fonctionnelle obtenue à partir d'une recherche bibliographique approfondie en tenant compte des facteurs de confusions avérés), Il ressort de cette analyse un modèle de régression pour les covariables explicatives :
- La fibrose au stade F₃ F₄, le diabète type 1, une Virémie > 800000 UI/ml ; ces 3 variables identifiées comme facteurs de risque agissant indépendamment et expliquent et prédisent le mieux la survenue de complications agissant ainsi comme facteurs pronostiques.

16.- Comparaison des taux de RVS selon les principales études :



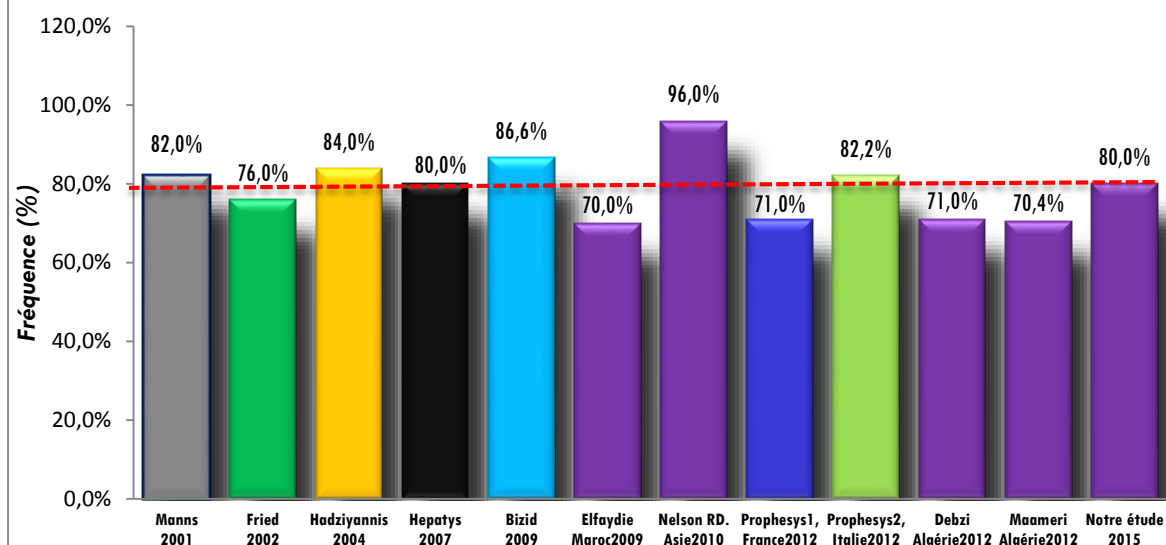
La fréquence de la réponse virale soutenue globale retrouvée dans notre étude (71,8%) est supérieure à la fréquence retrouvée dans les études algériennes comme celle de DEBZI (61,9%) ou celle de MAMMERRI (63,7%) et marocaines (57,0%), mais se rapproche plus de celle retrouvée en Tunisie (BIZID 69,0%) ; mais elle est très inférieure à celle retrouvée en Asie (LIU 84,0%).

Fig 108 : RVS selon les études chez le génotype 1



La fréquence de la réponse virale soutenue retrouvée dans notre étude pour le groupe de génotype 1 (63,1%) se rapproche de la fréquence retrouvée dans l'étude de MAMMERI (61,3%) et enregistrée en Tunisie (BIZID 60,5%) ; mais elle est supérieure à celle retrouvée au Maroc (ELFEYDI 45,5%). L'étude asiatique enregistre le taux le plus élevé (CHEN 83,0%).

Fig 109 : RVS selon les études chez les génotypes 2,3



Pour les groupes génotypique 2, 3, la fréquence obtenue concernant la réponse soutenue auprès de notre population, joint les résultats de l'étude HEPATYS (80,0%) se rapproche notre population ou celle obtenue en Italie (82,3%) ou l'étude de MANNIS (82,0%) encore le taux obtenu en Tunisie (86,6%).

17.- Tableau récapitulatif des principaux résultats de l'étude :

Tableau XCIX : Récapitulatif des principaux résultats

Caractéristiques	RVS (+)	RVS (-)	p	
Sexe				
	Hommes	37(39,4%)	15(40,5%)	NS
	Femmes	57(60,6%)	22(59,5%)	
Age (moy± ET)(ans)		44,7±10,5	56,7±10,0	<0,0001
IMC (moy± ET)(Kg/m ²)		26,7±4,5	27,0±4,1	NS
Tour de taille (moy± ET)(cm)		86,7±11,6	86,7±11,4	NS
ALAT (moy± ET)(UI/l)		51,7±40,2	59,9±37,8	NS
Diabète		39(41,5%)	18(48,6%)	NS
Index HOMA (moy± ET)		2,9 ± 2,1	3,2±1,6	NS
Syndrome métabolique		16(17,0%)	10(27%)	NS
Génotype				
	G1	41(44,1%)	24(64,9%)	0,07
	G2	48(51,6%)	12(32,4%)	0,058
Charge virale initiale (moy± ET)(Log ₁₀ UI/ml)		5,6±1,1	6,0±0,8	<0,05
Score de FIBROTEST pour le diagnostic				
	METAVIR A (moy± ET)	0,4±0,3	0,6±0,2	<0,0001
	METAVIR F (moy± ET)	0,3±0,2	0,5±0,2	<0,001
Score de FIBROTEST pour le suivi				
	METAVIR A (moy± ET)	0,3±0,2	0,4±0,3	<0,01
	METAVIR F (moy± ET)	0,1±0,1	0,2±0,1	<0,01

CHAPITRE XVIII
DISCUSSION

Les résultats novants obtenus dans cette étude va nous donner la latitude de discuter les données épidémiologiques analytiques de l'hépatite C pour mieux identifier les modes de contamination et surtout de transmission afin d'établir un profil de distribution des génotypes qui prévaut dans notre région et pays.

La recherche des facteurs de comorbidité qui sont directement liés au virus est essentiel, et les identifier précocement assurent un traitement antiviral optimal et donc une meilleure réussite du traitement.

Quand au schéma de traitement que nous avons appliqué pour nos patients permet-il, effectivement d'éradication virale et de ralentir ou de freiner l'évolution de la fibrose, constituant ainsi une étape importante pour le pronostic ?

Ainsi, tous ces aspects vont être abordés et discutés, en regard de la littérature pour voir si notre travail de recherche a atteint ces objectifs et s'il contribue à l'amélioration des connaissances déjà établies dans le cadre de l'épidémiologie et du traitement de l'hépatite C. Les caractéristiques épidémio-cliniques, virologiques, histologiques et génotypiques de la population soumise au traitement ainsi que l'analyse du facteur âge, identifié comme prédictif, ont été étudiés.

Les modes probables de contamination ainsi que le profil des patients à pratiques traditionnelles ont été identifiés.

Les paramètres du syndrome métabolique comme le diabète et l'obésité, ainsi que l'indice HOMA, le génotype et leur relation avec la fibrose et la réponse au traitement RVS ont pu être analysés et comparés à ceux de la littérature.

Des résultats probants ont pu être obtenus après l'analyse de la performance des tests non invasifs pour estimer la fibrose hépatique et leur utilité dans la prédiction des complications.

L'analyse multivariée expliquant une bonne réponse soutenue au traitement a permis de retenir plusieurs facteurs comme la virémie pré thérapeutique et la réponse précoce complète.

1.- Caractéristiques initiales de la population traitée - Caractéristiques épidémio-cliniques

• Répartition selon l'âge

Parmi les facteurs, précocement identifiés comme prédictifs de progression de la fibrose, un âge supérieur à 40-50ans, au moment de la contamination, serait un facteur important (MARCELLIN *et al.*, 2002) ^[157].

L'âge au moment de la contamination a été substitué par l'âge au moment du diagnostic dans des études récentes, puisqu'il est impossible de déterminer avec précision le moment exact de la contamination.

Dans notre étude la moyenne d'âge des patients est de 48,3 ans avec un écart type de 1,02. Cette moyenne est retrouvée dans la plupart des études et varie entre 47 et 55 ans ^[158, 159, 160, 161, 162, 163]; la moyenne d'âge dans la cohorte nationale est de 49,2 ans. Il est à noter que 74,8% de nos patients ont un âge supérieur à 40 ans et donc exposés à un risque élevé de complications.

L'âge est à prendre en considération, et ce d'autant que la vitesse de progression de la fibrose hépatique n'est pas linéaire dans le temps, et qu'il existerait une accélération importante après l'âge de 50ans (POYNARD, 2014) ^[164].

• Répartition selon le sexe

Une prédominance masculine nette est retrouvée dans quelques études telles que l'étude de MAMMERI réalisée à l'Est de l'Algérie, l'étude marocaine d'EL FEYDI, et l'étude HEPATYS [158].

Le sexe masculin et l'âge supérieur à 40 ans, interviennent comme des facteurs prédictifs péjoratifs dans la réponse thérapeutique, et dans la progression de la fibrose reconnus dans la majorité des études.

Le profil de notre population est ainsi dominé par des patients de sexe masculin (60,3%), un âge qui excède les 40 ans (74,8%) et dont la majorité est en surpoids (64,9%) avec en association avec les paramètres métaboliques suivants :

- Un surpoids (IM>25) : 64,9%
- Une insulino-résistance index HOMA >2 à 36,6%
- Une fréquence très élevée du diabète 43,5% (26% pour diabète type 2)
- Un syndrome métabolique 19,8%

• Répartition des génotypes

La connaissance du génotype a un intérêt épidémiologique, pronostic et un impact sur la réponse thérapeutique. Selon l'étude de BERKANE et *al.*, la prévalence de l'hépatite C a été estimée entre 1 à 3 % en Algérie [165, 166].

Compte tenu du caractère dynamique de l'infection, il est difficile d'estimer le nombre réel de malades infectés ce qui correspondrait à une estimation assez imprécise de la prévalence exacte de l'infection.

A cette variation de prévalence, s'associe une répartition différente des génotypes selon la zone géographique considérée comme celle rapportée par l'étude épidémiologique de SARI [166].

Tableau C : Caractéristiques initiales de la population traitée : Caractéristiques épidémio-cliniques

Etudes Auteurs	Age moyen (années)	Sexe	Poids (kg)	IMC	Diabète type 2 (%)
AFEFE, 2007 HEPATYS ^[1]	Moyen 47	Masculin 62%	Moyen 71	Moyen 24	-
AFEFE 2007 MOUCARI ^[2]	Age >40 77%	Masculin 57%	Obésité 28%	IMC>25 42%	7,0%
Maroc, Rabat 2009 ESSAID EL FEYDI ^[3]	Moyen 54,8 Etendue 24-79	Masculin 45,3%	Moyen 70	-	-
Tunisie, Tunis 2009 BIZIDET al. ^[4]	Moyen 50 Etendue 28-73	Masculin 51,1%	-	Moyen 26,02	23,0%
Algérie, Annaba 2012 MAMMERI ^[5]	Moyen 47,6 Etendue 19-74	Masculin 47,1% Sex ratio 1,12	Surpoids 32,3%	Moyen 25,32	7,8%
Algérie Cohorte nationale 2012 DEBZI ^[6]	Moyen 49,2 Etendue 16-81	Sex ratio 1,07	-	IMC>25 64,9%	13,7%
Notre étude	Moyen 48,3 Etendue 20-72	Masculin 60,3 Sex ratio 1,52	Moyen 73,3	Moyen 26,7	26,0%

Tableau CI : Caractéristiques virologiques et histologiques

Etudes Auteurs	Génotype %	Score METAVIR% METAVIR F, A	Chargevirale
Etude HEPATYS AFEF 2007 (n=1623)	G ₁ (53%) G ₂ ,G ₃ (37%) G ₄ ,G ₅ ,G ₆ (10%)	F ₀ (8%) F ₁ F ₂ (57%) F ₃ (18%) F ₄ (17%)	-
EtudeMOUCARI AFEF 2007 (n=500)	G ₁ (57%) G ₂ (6%) G ₃ (16%) G ₄ (19%)	F ₂ F ₃ F ₄ (55%) F ₀ F ₁ (45%) A ₂ A ₃ (29%)	ARN> 600.000 UI/ml 48%
Etude marocaine Rabat, 2009 (n=329)	G ₁ (52,5%) G ₂ (43,4%) G ₃ (1,3%) G ₄ (0,9%)	F ₁ F ₂ (44,6%) F ₃ F ₄ (41,6%) A ₁ A ₂ (70,2%) A ₃ (8,5%)	ARN> 600.000 UI/ml 52,5%
Etude tunisienne Tunis, 2009 (n=141)	G ₁ (75%) G ₂ ,G ₃ (24,3%) G ₄ (0,7%)	F ₂ (49,6%) F ₃ (27,3%) F ₄ (23,1%)	Moyenne 5,59±1,17 log UI/ml
EtudePROPHEYS EASL 2012 (n=7163)	G ₁ (63,1%) G ₂ (14,5%) G ₃ (17,8%) G ₄ (4,6%)	F ₀ F ₁ F ₂ (71,5%) F ₃ F ₄ (28,5%)	-
Etude de MAMMERI Algérie, Annaba 2012 (n=102)	G ₁ (71,6%) G ₂ (22,5%) G ₃ (3,9%) G ₄ (0,2%)	F ₀ (4,1%) A ₀ (10,3%) F ₁ (39,2%) A ₁ (44,3%) F ₂ (27,8%) A ₂ (39,2%) F ₃ (15,5%) A ₃ (6,2 %) F ₄ (13,4%)	ARN> 600 000UI/ml 54,9% ARN> 800.000 UI/ml 50%
Algérie Cohorte nationale2012 DEBZI (n=734)	G ₁ (72,5%) G ₂ (19%) G ₃ (5,7%) G ₄ (2,2%) G ₅ (0,2%)	F ₀ F ₂ (63%) F ₃ F ₄ (37%)	-
Notre étude (n=131)	G ₁ (49,6%) G ₂ (45,8%) G ₃ (1,5%) G ₄ (1,5%) G ₅ (0,8%)	F ₀ (20,6%) F ₁ (21,4%) F ₂ (22,9%) F ₃ (9,2%) F ₄ (16,8%) F ₀ F ₂ (64,9%) F ₃ F ₄ (26%)	ARN< 400.000 39,7% ARN> 800.000 50,4%

Tableau CII : Caractéristiques métaboliques

Etudes Auteurs	Age (ans)	Génotype	IMC Kg/m ²	Index HOMA-IR	HDL. Cholestérol	Triglycérides (Moyenne)	Syndrome métabolique%
MOUCARI AFEF 2007 (n=500)	>40 77%	G ₁ (57) G ₂ (6) G ₃ (16) G ₄ (19)	> 25 42%	HOMA>3 32%	-	-	12%
BOUILLET AFEF 2008 (n=66)	Moyenne 45,12	G ₁ ,G ₄ (44) G ₂ ,G ₃ (22)	Moyenne 25,17	Moyenne 2,34	1,30	1,10	-
Notre étude (n=131)	Moyenne 48,3	G ₁ (49,6%) G ₂ (45,8%) G ₃ (1,5%) G ₄ (1,5%)	Moyenne 26,7 IMC>25 64,9%	HOMA>3 28,6% Moyenne 2,5	0,5 ± 0,2	1,1±0,4	19,8%

Tableau CIII : Répartition des génotypes

Etudes – Auteurs - Année	Répartition des génotypes %				
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅
(Europe, Amérique, Afrique Nord) PROPHESYS 2012	63,1	14,5	17,8	4,6	-
Tunisie (Tunis), 2009 BIZID et al.	75,0	24,3	0,7	-	-
Maroc (Rabat),2009 EL FEYDI et al.	52,5	43,4	1,3	0,9	-
Algérie, région Est, 2006 Laboratoires Pasteur SERBA, POVEDA	81,5	12,4	2,9	2,7	0,5
Algérie, Alger, 2008 GOURARI	70,0	11,0	10,0	5,0	0,9
Algérie, 2010 Institut Pasteur d'Algérie	77,3	17,0	1,4	4,0	-
Algérie, Oran, région Ouest, 2011 BOUABDALLAH	45,7	47,1	1,4	14,0	-
Algérie, Annaba, région Est, 2012 MAMMERI	71,6	22,5	3,9	2,0	-
Algérie, Cohorte nationale, 2012 DEBZI	72,5	19,0	5,7	2,2	0,2
Algérie, Oran, région Ouest Notre étude	49,6	45,8	1,5	1,5	0,8

Effectivement, la répartition des génotypes est très variable selon la région considérée, avec notamment une prédominance du génotype 2 (45,8%) chez nos patients résidents à l'Ouest du pays, ce qui corrobore les taux rapportés (50%) par les résultats de la cohorte nationale de BERKANE.

Par contre, la répartition des génotypes au Centre et à l'Est du pays, note une nette prédominance du génotype 1 avec des taux respectifs de 72,5 et 71,6% ce qui rejoint la majorité des études des pays d'Europe et d'Amérique. La prévalence estimée à 49,6% pour G₁ dans notre population pourrait expliquer, en partie, les taux de RVS élevée obtenus dans nos résultats.

La répartition des génotypes au Maghreb, montre une prédominance du génotype 2 au Maroc avec un taux de 43,4% voisin des taux retrouvés à Oran à l'Ouest du pays alors que le génotype 1 est retrouvé dans la population tunisienne de façon prédominante à un taux plus élevé de 75% voisin des taux retrouvés à Annaba et à Alger respectivement à l'Est et au Centre du pays.

Dans notre étude le génotype 4 est retrouvé chez 2 patients (1,5%), dont l'un est originaire d'Egypte, mais chez le second patient on ne retrouve pas une notion de séjour en dehors du pays ; la source de contamination pourrait être liée à la notion de transfusion où aux antécédents de lymphome non Hodgkinien traitée par chimiothérapie, cependant un risque nosocomial ne pourrait être éliminé.

Cette inégalité géographique dans la répartition des génotypes a un impact en terme de réponse thérapeutique (RVS), de durée de traitement et en pronostic.

Tableau CIV : Répartition du génotype en fonction des sous-types

Etudes - Région - Auteurs	G ₁	
	G _{1a}	G _{1b}
Europe, AFEF 2005 ZARSKI (n=1323)	48,0	51,0
Amérique, IDEAL 2009 MC HUTCHISON (n=3070)	62,5	35,3
France, 2007 INVS	28,3	51,2
Tunisie, BELHADJ, 2010	22,5	77,5
Algérie, 2012 Cohorte nationale DEBZI(n=532)	6,5	50,5
Algérie, Annaba MAMMERI, 2012	8,2	83,7
Algérie, Oran, notre Etude	4,6	89,2

Dans notre étude, on observe une prédominance du G_{1b} concordant avec l'ensemble des études et suggérant fortement l'origine éventuelle de la contamination par transfusion

puisque'il existe une forte relation entre le mode présumé de la contamination et le génotype [167, 168].

La stratification du G₁ en sous types 1a et 1b aurait un impact sur la prise en charge puisque un meilleur taux de RVS est obtenu avec G_{1b} par rapport au G_{1a} respectivement de 53% vs 45% selon l'étude de ZARSKI [169].

Ces sous-groupes de population du G₁ mériteraient une analyse plus fine, puisqu'il a été suggéré une association plus fréquente de sévérité de la fibrose avec G_{1b}. Seule l'Amérique a une prédominance pour G_{1a}.

2.- Circonstances du diagnostic et modes probables de contamination :

Dans notre population d'étude, les circonstances de découverte de la maladie se sont révélées dans le cadre d'un dépistage (37,4%) le plus fréquemment, ce qui pourrait expliquer le pourcentage de fibrose minime F₀ F₁ (41,9%) retrouvée chez nos patients : on s'attendrait ainsi à un profil évolutif meilleur.

Ailleurs, l'asthénie a fait révéler la maladie dans 34,4% des cas, constituant le signe clinique révélateur, majeur et unique de la maladie dans la majorité des cas. L'asthénie a été rapportée à une fréquence de 28,4% dans la cohorte nationale algérienne de BERKANE, 2014

L'origine du diagnostic de la maladie étant fait par le biais du dépistage, confère aux patients des caractéristiques épidémiocliniques et un profil évolutif différent avec un meilleur pronostic.

Comme cité dans son étude, V. DIMARTINO rapporte un taux de mortalité plus élevé chez les patients HVC⁺ entrant dans un cadre diagnostique que dans un cadre de dépistage.

Chez nos malades, le mode de contamination le plus probable est nettement dominé par l'infection nosocomiale (96,6%) aussi bien pour le G₁ que pour le G₂.

À côté des soins dentaires dominant la transmission nosocomiale (90,8%) une place importante et préoccupante est attribuée au traitement dit *traditionnel* (53,4%) regroupant la scarification, la *hijama*, les tatouages et autres pratiques.

Même si l'imputabilité de l'hépatite C, à un acte de soins donné, reste difficile, la transmission nosocomiale est une réalité dans notre pays et relève essentiellement du non-respect des règles universelles d'hygiène et de désinfection du matériel. Il paraît clair, que la contamination par transfusion sanguine est résiduelle et tend à la baisse depuis l'avènement du VIH où toutes les techniques de contrôle du don du sang sont appliquées comme il est recommandé par l'organisation mondiale de la santé.

Cependant une attention particulière devrait se poursuivre dans la vérification des dons sang pour ne pas occulter la fenêtre sérologique précédant la séroconversion.

•Profil des patients à pratiques traditionnelles

Ce groupe semble intéressant dans la mesure où il pourrait constituer une cible au dépistage. La prédominance féminine paraît claire, et pourrait s'expliquer par le fait que la femme détient la tradition, avec la notion de partage des matériels de soins esthétiques et de dermatophages.

La fréquence du G₂ dans ce groupe pourrait traduire en patrie, la fréquence élevée du G₂ à l'Ouest du pays, en rapport éventuellement avec les habitudes sociales de la région. La signification du tatouage traduit dans notre pays, l'appartenance identitaire et semble être en nette régression chez le sujet âgé.

Cette notion est très différente de l'expansion du tatouage en occident. Certaines pratiques traditionnelles, telles que la scarification, la *hijama* et autres, pourraient être propres à chaque région, liées étroitement aux traditions et croyances comme l'existence de marabouts à l'Ouest.

Cette notion de pratiques traditionnelles a été rapportée par le rapport de CDC, car retrouvée dans les populations d'Afrique noire, d'Asie, et l'Inde en rapport avec des habitudes sociales et ethniques.

Les adeptes de ces pratiques traditionnelles, seraient ancestrales, mais de plus en plus fréquentes même chez les patients jeunes, aussi bien en Algérie, que dans les pays du Maghreb, notamment Maroc et Tunisie.

Tableau CV : Principaux modes probables de contamination du VHC

	Toxicomanie IV %	Nosocomiale %	Transfusion %	Pratiques traditionnelles %
Europe	70	-	2	-
Tunisie	-	93	9	41
Maroc	-	81,3	10,6	-
Algérie, Cohorte nationale BERKANE, 2014	1,1	74,3	11,8	6,4
Algérie, Annaba MAMMARI, 2012	11	96	27,5*	13,7
Notre étude	4,6	96,9	6,1	57,3

3.- Paramètres du syndrome métabolique (Diabète – obésité)

De nombreuses études cas-témoins et transversales ont montré une prévalence augmentée du diabète de type 2 au sein de la population infectée par le VHC.

Cette association devient significative notamment après l'âge de 40 ans [170].

La prévalence du diabète est très élevée dans notre population d'étude (43,5%) avec une prédominance du diabète de type 2, épidémiologiquement liée à l'infection virale C, à une fréquence de 26%. Des études de cohorte indiquent une prévalence du diabète de 20 à 50% selon les séries [171].

L'infection par le VHC, précéderait l'apparition du diabète selon certaines études [172], et augmenterait le risque de diabète incident d'environ onze fois par rapport à la population non infectée.

Dans notre étude, la présence d'un diabète sucré n'est pas considérée comme un facteur explicatif et déterminant de la réponse au traitement antiviral.

L'étude de HUI et al.[173], mesurant l'insulino-résistance, condition qui précède en général le diabète d'une à deux décennies, a permis de conclure que le VHC serait directement impliqué dans la genèse de l'insulino-résistance, et que cette dernière pourrait évoluer vers un diabète de type 2.

Selon l'étude de ROMERO GOMEZ et al.^[174], la guérison de l'hépatite virale C chronique par un traitement antiviral, est associée à une réduction du score d'insulino-résistance initial. En outre l'incidence d'intolérance au glucose semble être diminuée chez ces mêmes patients, au cours de leur suivi post-thérapeutique ^[175].

Une étude de cohorte japonaise a montré que la RVS réduisait par trois l'incidence du diabète de type 2 par rapport à la non réponse.

Tableau CVI : Principales Etudes sur la prévalence du diabète de type 2 dans la population de sujets infectés par le VHC

Etudes – Auteurs Années	Nombre de sujets VHC ⁺	% diabétiques vs population contrôle	Type d'étude
ALLISON, 1994	34 cirrhoses VHC	50% vs 9%	Rétrospective
MASON, 1999	640 VHC ⁺	21% vs 12%	Rétrospective
SIMO, 2004	380 VHC ⁺ sans cirrhose	17% vs 12%	Rétrospective
CARONIA, 1999	1151 cirrhoses VHC	23% vs 9%	Rétrospective
WANG, 2007	812 VHC ⁺	14,3 vs 8,6%	Prospective
Cohorte nationale			
DEBZI, 2012	734 VHC ⁺	13%	Prospective
Oran, notre étude	131 VHC ⁺	26%	Prospective

Petit j-m, poussier a, bouillet b, brindis mc, hillon p, diabete et infection par le virus de l'hépatite C. EMC (Elsevier masson SAS), endocrinologie, nutrition 10-366-D-23, 2010

• **Obésité**

Dans une étude américaine, l'obésité était un facteur indépendant de non réponse à la bithérapie pégylée ^[176].

Chez les patients obèses ayant une hépatite C, il a été montré que la perte pondérale était associée à une diminution significative de la fibrose parallèlement à une amélioration de l'insulino-sensibilité.

Dans notre population d'étude, la réponse virale soutenue ne semble pas influencée par la valeur de l'IMC

Des études de cohorte indiquent clairement que l'obésité et le diabète sont des facteurs de risque de cancer hépatobiliaire et que chez les patients VHC⁺, ces facteurs pourraient favoriser la carcinogénèse ^[177].

• **Insulino-résistance et syndrome métabolique**

Les conséquences de l'insulino-résistance sont multiples à la fois sur la progression de la maladie mais également sur la réponse au traitement antiviral.

Dans notre étude, on estime que 36,6% de la population non diabétique, avait un indice HOMA ≥ 2 avant traitement, et 19,5% avait un indice HOMA ≥ 4 .

L'indice HOMA avec une valeur seuil à 2 a un impact négatif sur la réponse au traitement antiviral quel que soit le génotype et indépendamment des autres facteurs prédictifs (SERFATY, 2010)^[178].

La valeur normale du HOMA étant spécifique à chaque population étudiée, il n'y a pas un seuil de référence universellement accepté (SEIRAFI, 2008) ^[179], et d'un point de vue pratique, un score HOMA 3 est retenu ^[179].

Ainsi le seuil HOMA 3 est retenu dans notre étude, et 44,3% de nos patients avait un HOMA ≥ 3 . La prévalence des génotypes 1 et 2 est équivalente avec respectivement 48,4 et 45,2%.

• **HOMA et génotype**

Dans notre étude il n’y a pas de relation statistiquement significative entre les classes de l’indice HOMA et le génotype aussi bien pour un seuil HOMA de 2 que pour un seuil HOMA de 3.

La prévalence des génotypes 1 et 2 est équivalente et respectivement de 48,4% et 45,2% pour un indice HOMA de 3. L’index HOMA n’est donc pas génotype dépendant en analyse univariée dans notre population.

• **HOMA – fibrose – RVS :**

Dans notre population d’étude, il n’existe pas de relation significative entre l’indice HOMA avec ses seuils ≥ 3 et < 3 et le stade de la fibrose.

Néanmoins en situation d’insulino-résistance, la prévalence augmente avec les stades de fibrose significative. On observe ainsi, un taux de 37,9% pour stade de fibrose minime, de 47,1 % pour le stade F₂ et 47,6% dans les stades de fibrose avancée (F₃ F₄).

Une étude espagnole [180], a montré que l’indice de HOMA initial était un facteur prédictif indépendant de réponse virologique soutenue chez le génotype 1 traitée par bithérapie pegylée.

Pour un HOMA inférieur à 2, entre 2 et 4 ou supérieur à 4 le taux de réponse de réponse virologique soutenue passait de 60% à 40% et 20% respectivement.

Chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3, connus bons répondeurs, la RVS passe de 94 à 65% pour un HOMA > 2 [181].

Il a été démontré que l’insulinorésistance était génotype dépendant [182], corrélée à la charge virale et améliorée par l’éradication du VHC par le traitement antiviral (SERFATY, 2010).

Nous avons comparé nos résultats à l’étude ORPHEE, qui est une grande étude française prospective ayant analysé 1100 patients naïfs atteints d’hépatite chronique C et traitée par bithérapie pegylée à base interféron α et *ribavirine*, ayant évalué l’impact de l’insulino-résistance sur la RVS.

Tableau CVII : Comparaison de la cytolysse, la fibrose et et RVS selon l’index HOMA entre notre étude et l’étude ORPHEE

Cytolyse	HOMA > 3		HOMA ≤ 3	
	Etude ORPHEE* (p=0,008)	Notre étude	Etude ORPHEE*	Notre étude
ALAT ≤ 30	21%	42,9%	79%	57,1%
ALAT > 30	36%	44,9%	64%	55,1%
Fibrose				
F ₀ F ₁	21%	37,9	79%	62,1
F ₂ F ₃	39%	F ₂ (47,1%)	61%	F ₂ (52,9%)
F ₄	49%	F ₃ F ₄ (47,6%)	51%	F ₃ F ₄ (52,4%)
RVS⁺				
G ₁	34,8%	53,3%	71,3%	61,1%
G ₂ , G ₃	100%	G ₂ :64,3%	96,6%	G ₂ :84,2%

*ORPHEE : Impact des comorbidités métaboliques sur les réponses virologique rapides et précoces. Roudot – Thoraval F, créteil, AASLD 2012, ABS.177)

L'étude ORPHEE conclue, qu'en analyse multivariée, un score HOMA ≤ 3 et l'absence de syndrome métabolique en prés thérapeutique, sont des facteurs prédictifs de réponse au traitement antiviral chez les patients naïfs (OR =2,43).

Cependant le rôle réel de l'insulino-résistance dans la réponse au traitement antiviral reste débattu, renforcé par l'absence de prédiction du HOMA dans plusieurs études [183].

L'index HOMA de 3 n'est pas prédictif de RVS chez nos patients en analyse multivariée.

Tableau CVIII : Réponse à la bithérapie pegylée en fonction des degrés d'insulino-résistance mesurée par l'index HOMA

Etudes	Nbre	Génotype	Traitement	HOMA prédictif
ROMERO GOMEZ (2005) [5]	112	G ₁	INF Peg + riba	Oui
WALSH (2006) [23]	145	G ₁ , G ₂ , G ₃ , G ₄	INF Peg + riba	Non
WU (2006) [17]	98	G ₁ , G ₂ , G ₃	INF Peg + riba	Oui
CONJEEVARAM (2007) [18]	399	G ₁	INF Peg + riba	Oui
KAWAGUCHI (2007) [19]	89	G ₁ , G ₂	INF Peg + riba	Oui
POUTCHI (2008) [20]	82	G ₂ , G ₃	INF Peg + riba	Oui
LACONO (2007) [24]	48	G ₁ , G ₂	INF Peg + riba	Non
DAI (2009) [21]	331	G ₁ , G ₂	INF Peg + riba	Oui
MOUCARI, 2007, 2009) [22]	108	G ₁ , G ₄	INF Peg + riba	Oui
MERCHANTE, 2009 [25]	155	G ₁ , G ₂ , G ₃ , G ₄	INF Peg + riba	Non
ORPHEE, AASLD, 2012*	1100	G ₁ , G ₂ , G ₃ , G ₄	INF Peg + riba	Oui
Notre étude, 2015	131	G ₁ , G ₂	INF Peg + riba	Non

L'établissement d'un logigramme pour la définition des sous-groupes d'insulino-résistance montre que la forme virale est présente chez 28,6% de nos patients et une insulino-résistance métabolique chez 15,7% d'entre eux.

L'étude de MOUCARI (gastro entérologie 2008), montre que chez les patients VHC non diabétiques, une insulino-résistance virale, définie par un indice HOMA > 3 , était présente chez 32% des patients.

Un syndrome métabolique est présent chez 18,6% de nos patients et il existe dans notre étude une relation statistiquement significative ($P < 0,001$) entre le seuil de l'indice HOMA et la présence d'un syndrome métabolique et ce, en analyse univariée.

4.- Résultats du traitement : RVS

• Concernant la tolérance au traitement

Le taux de patients ayant dû interrompre définitivement leur traitement est de 6,1% et du fait d'effets secondaires d'ordre hématologiques (3%) comme l'anémie hémolytique et thrombopénie sévère ; ou par décompensation ascitique chez les patients cirrhotiques.

Un recours aux facteurs de croissance, chez 20,6% de patients :

- A type de granocyte34® (lenograstim) chez 19,1% des patients pour neutropénie
- A type hemax® à 2000_{UI} (erythropoïétine) chez 1,5% des patients pour anémie dans un souci de ne pas diminuer les posologies.

Une réduction inéluctable de doses a été indiquée chez 41,2% des patients essentiellement due aux effets indésirables hématologiques. Les résultats du traitement chez nos patients se répartissent comme suit :

Les taux de réponse virologique ont été calculés en intention de traiter c'est-à-dire par rapport à la totalité des patients ayant reçu le traitement (n=131).

Le taux de RVS global, tous génotypes confondus, est de 71,8%, avec un taux de rechute de 9,9% et donc 18,3% des patients sont des *non répondeurs*.

Le taux de RVS globale dans notre population est très élevé (71,8%), comparé à ceux de la littérature occidentale, en Europe, en Amérique et dans la littérature maghrébine (Tunisie, Maroc); ce taux reste élevé même en comparaison aux taux rapportés par la cohorte nationale algérienne qui est de 61,9%, rapporté par DEBZI.

Les taux les plus élevés de RVS sont retrouvés dans les séries asiatiques et qui sont de l'ordre de 76 à 84% [184] ; la population asiatique serait un facteur indépendant de RVS [185].

Un taux élevé de RVS chez nos patients pourrait être expliqué par le taux élevé de G₂, qui représente presque la moitié de la population traitée (45,8%).

Le génotype 2 étant caractérisé par un taux de réponse élevé à la bithérapie pégylée (MARCELLIN, 2009) ; le taux de RVS varie entre 76 et 84% selon les principales études réalisées en Occident [186].

D'autre part, il en ressort que la découverte de la maladie hépatique s'est révélée, lors d'un dépistage effectué lors d'un don de sang essentiellement, ce qui pourrait expliquer en partie la présence d'une fibrose à un stade minime F₀ F₁ dans 42% des cas.

La fibrose minime étant un facteur prédictif de bonne réponse à la bithérapie pegylée. Le degré de fibrose étant inversement corrélé aux taux de RVS [187].

Ces résultats pourraient être le reflet des mesures d'optimisation du traitement appliqués chez nos patients et notamment la prise en charge des facteurs de comorbidité et d'insulino-résistance avant, l'initiation du traitement antiviral, avec équilibre du diabète éventuel, du poids et de l'IMC lors de la consultation diététique, soutien psychologique (consultation psychologue), adaptation des doses de *ribavirine*[®] au poids chez les porteurs de G₂ ; le recours aux anti-histaminiques, aux anxiolytiques, aux insulino-sensibilisants, selon avis spécialisé, et utilisation des facteurs de croissance pourraient être recommandés.

La répartition de la RVS en fonction du génotype retrouve des taux respectifs chez les porteurs de G₁ et G₂ de 63,1% et 80%.

Le taux de RVS chez les porteurs de G₁ est particulièrement élevé chez nos patients, voisins des taux obtenus dans les séries nationales algériennes et tunisiennes, qui est aux alentours de 60%, et reste nettement supérieur aux taux de réponses des études occidentales qui sont de l'ordre de 45 à 52%.

L'étude de MC HUTCHISON a montré que le taux de RVS chez G₁, en Europe, était supérieur aux taux de RVS aux USA, respectivement de 48% vs 41% (plus de G_{1a} aux USA).

Tableau CIX : Répartition des patients en fonction des taux de RVS globale et des taux de rechute

Etudes	RVS globale %	Taux de rechute %
MANN(2001)	54	-
FRIED (2002)	56	-
HEPATYS (2007)	63	-
LIUCH (2010) (Asie)	84	-
(Europe, Amérique, Afrique du nord)PROPHEYS, 2012	56,5	-
France, PROPHEYS 1	53,5	30,1
Italie, PROPHEYS2	65,2	27,7
Tunisie, BIZID, 2009	69	23
Maroc, EL FEYDI, 2009	57	11,5
Algérie, Cohorte nationale, DEBZI, 2012	61,9	13,6
Algérie, Annaba, MAMMERI, 2012	63,7	13,7
Algérie, notre étude, 2015	71,8	10

Tableau CX : Taux de RVS chez G₁

Etudes	RVS %
MANN, 2001	42
FRIED, 2002	46
HADZIYANNIS, 2004	52
HEPATYS, 2007	52
IDEAL, 2008	41
Asie, CHEN W, 2010	83
France, PROPHYSYS 1	45
Italie, PROPHEYS 2	48,7
Tunisie, BIZID, 2009	60,5
Maroc, EL FEYDI, 2009	45,4
Algérie, Cohorte nationale, DEBZI, 2012	59
Algérie, Annaba, Mammeri, 2012	61,3
Algérie, notre étude, 2015	63,1

Tableau CXI : Taux de RVS % (G₂, G₃)

Etudes	Génotypes G ₂ ,G ₃	RVS %
MANN, 2001	G ₂ , G ₃	82
FRIED, 2002	G ₂ , G ₃	76
HADZIYANNIS, 2004	G ₂ , G ₃	84
HEPATYS	G ₂	80
France, PROPHEYS 1	G ₂ , G ₃	71
Italie, PROPHEYS2	G ₂ , G ₃	82,2
Asie, NELSON RD, 2010	G ₂	96
Tunisie, BIZID, 2009	G ₂ , G ₃	90,6
Maroc, EL FEYDI, 2009	G ₂	70
Algérie, Cohorte nationale, DEBZI, 2012	G ₂	71
Algérie, MAMMERI, 2012	G ₂	70,4
Notre étude, 2015	G ₂	80

La décision de débiter un traitement antiviral, doit être, précédée par une évaluation individualisée de la gravité des lésions hépatiques et des comorbidités chez le patient, et sa probabilité de réponse au traitement, dans le but d'optimiser ses chances de succès thérapeutique.

5.- Tests non invasifs de fibrose :

La quantification de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite chronique C, conditionne à la fois le pronostic et les indications thérapeutiques. La détection d'une fibrose significative permet d'initier le traitement antiviral et la détection d'une cirrhose (F₄) permet le dépistage des complications de l'hypertension portale et du carcinome hépatocellulaire [188].

Nos résultats concernant les AUROC des scores sériques de fibrose selon les études :

Tableau CXII : Performance des scores sériques pour le diagnostic de fibrose dans l'hépatite chronique C

Scores	Seuils	AUROC	Sensibilité %	Spécificité%
Fibrotest®*	> 0,48	0,78	68	81
Notre Etude	0,31	0,98	96,2	97,1
APRI*	>0,69	0,69-0,88	41-91	47-95
Notre Etude	0,55	0,4	60	82

*CASTAREL. Comment évaluer la fibrose avant traitement : biopsie hépatique ou méthodes non invasives ? Hépatogastro et oncologie digestive vol 17 suppl 5, novembre 2010 ; 0469 : 11-17

Dans une méta-analyse portant sur 6378 patients, dont 3501 atteints d'hépatite C, l'aire moyenne sous la courbe ROC (AUROC) pour le diagnostic de fibrose significative était de 0,48 (IC 95% ; 0,83-0,86) pour le FIBROTEST® [189].

Le FIBROTEST® a été recommandé par HAS en 2011, en première intention pour le diagnostic d'hépatite chronique C [190].

Dans notre étude, l'application du test statistique de Hanley, pour la comparaison des courbes ROC, montre que le fibrotest® donne des résultats équivalents pour le diagnostic et pour le suivi de la fibrose après traitement, en terme de sensibilité et de spécificité.

Les valeurs prédictives positives (VPP) et les valeurs prédictives négatives (VPN) pour le diagnostic de fibrose par le FIBROTEST® (avant traitement) sont très acceptables à 98,1 et 94,3 respectivement.

Par contre les VPN sont à 50% seulement pour le diagnostic de cirrhose (F₄) avant et après traitement et donc un risque non négligeable de faux négatifs qui persiste ; Il s'agit, vraisemblablement, de patients sans signes cliniques ou paracliniques évidents d'hépatopathie et le fibrotest® reste le seul outil disponible pour le suivi post thérapeutique.

Il est à noter que l'association du fibrotest au fibroscan ou au fibromètre serait plus performante.

Cependant, dans notre étude on notera que le FIBROTEST® a permis de déceler 10 patients au stade de F₄ infraclinique dans la population cirrhotique (N=22) chez qui l'évolution ultérieure s'est avérée compatible avec ce diagnostic.

Les performances des scores APRI et FIB₄ sont moins bonnes ; ils ont l'avantage d'être gratuits et faciles à calculer permettant une approche diagnostique à condition qu'ils soient couplés, ou associées à un autre marqueur non invasif.

Les résultats de notre étude observent une concordance entre les tests APRI et FIB₄ avec une valeur du test kappa à 0,74. Le FIB₄ garde un intérêt pour le diagnostic de fibrose avancée (F₃ F₄)

Tableau CXIII : Performance diagnostique du FIB₄*

FIB ₄	Fibrose F ₃ F ₄		AUROC
	VPN	VPP	
≤ 1,45	94,7%	-	-
≥ 3,25	-	82,1%	0,85%
Notre Etude	32,4%	91,7%	0,80%

* VALLET – pichard et al, Hepatology 2007

Selon cette même étude (VALLET – PICHARD et al., Hepatology 2007), les valeurs du FIB₄ sont concordantes avec les résultats du FIBROTEST® avec une valeur du test kappa à 0,56.

Dans notre étude, les valeurs du FIBROTEST® et du FIB₄ sont concordantes pour le diagnostic de cirrhose (F₄) avec une valeur du test kappa à 0,64.

Nos résultats, permettent de constater que les patients ayant atteints une RVS souffraient d'une fibrose significative moins prononcée avant traitement, par rapport aux patients non répondeurs. Des résultats similaires ont été rapportés par l'étude de RAPHAËL BELLEUF [191].

• Régression de la fibrose

La fibrose a été longtemps considérée comme un phénomène irréversible, il est actuellement admis que c'est un processus dynamique et potentiellement bidirectionnel.

Selon l'étude de POYNARD [192], une régression significative de la fibrose hépatique a été observée chez 20% des patients, après traitement par bithérapie pegylée.

Dans notre étude, les moyennes des scores METAVIR A et METAVIR F sont réduites de façon très significative après l'entame du traitement pour une réponse virologique soutenue, et donc une éradication virale.

Néanmoins, malgré l'absence de guérison virologique RVS(-), les scores METAVIR A et METAVIR F évoluent significativement de façon favorable.

Cependant l'effet anti fibrosant du traitement antiviral observé chez nos malades est plus important dans le groupe RVS(+) vs RVS(-) et ceci est concordant avec l'étude de RAPHAËL BELLEUF [191].

On considère donc, que le traitement antiviral dans notre étude, est bénéfique, du point de vue de la réponse virologique soutenue, avec une évolution favorable de la fibrose et de l'activité nécrotico-inflammatoire.

Nos résultats ont été obtenus après un suivi des patients d'un 1 an après le traitement, ce qui méritent d'être confirmés par d'autres études à 5 ans et 10 ans et ce, d'autant que la fibrose est un phénomène lentement réversible [192] d'une part, et que son évaluation précoce pourrait engendrer une surestimation de la régression. Il est d'intérêt d'assurer un suivi annuel des patients par FIBROTEST® ou fibroscan sur plusieurs années successives.

Deux grandes études de POYNARD et *al.* en 2008, et VERGNIOL et *al.* en 2009, ont confirmé la régression de la fibrose au cours de l'hépatite C, par l'observation d'une diminution des scores de fibrose par le FIBROTEST® et le fibroscan [193, 194]. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse de POYNARD en 2010 [195].

• **Prédiction des complications par le score du FIBROTEST :**

Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose, tel que le fibrotest peuvent être utilisés à visée pronostic seuls et indépendamment des autres paramètres [196, 197].

La valeur du score FIBROTEST® > 0,32 étant considérée comme une valeur pronostic prédictive de la survenue de complications dans notre étude, il se dégagerait ainsi une sous population à haut risque, qui représente presque le quart de la population traitée (20%) dont 6,5% aurait en une éradication virale et 14,3%, sans réponse virologique.

Ce groupe mériterait une attention particulière dans le suivi. Une étude récente a démontré que plus la baisse de la valeur du FIBROTEST® ou du fibroscanest marquée, plus ; forte sera l'augmentation des taux de survie [198].

Le score du FIBROTEST® et l'élasticité hépatique ont donc une bonne valeur pronostique sur l'évolution à long terme de la maladie hépatique, ce qui permettra de détecter les patients exposés à un risque plus élevé de complications et d'en assurer une surveillance et une prise en charge plus étroite [198, 199].

Cependant, l'existence de cas de carcinome hépatocellulaire survenant plusieurs années après l'arrêt du traitement chez les patients répondeurs, souligne l'importance de la poursuite de la surveillance et du dépistage systématique du CHC, chez les malades ayant un score de fibrose initial F₃ ou F₄ [200, 201].

L'étude la plus informative, récemment publiée, réalisée en 2014 sur 171 patients [202] a estimé l'évolution à long terme, jusqu'à 10 ans, des valeurs de FIBROTEST® et du fibroscan chez des patients avec éradication virale ; elle a montré, que malgré la guérison virale, une progression des tests non invasifs jusqu'au stade de cirrhose a été observée chez 12% des

patients initialement non cirrhotiques, probablement exposés à d'autres facteurs de progression de la fibrose ce qui justifie la poursuite de la surveillance, en cas de facteurs de risque associés. Même si l'éradication virale induite par le traitement est associée à une régression des lésions histologiques, la disparition de ces lésions de fibrose n'est pas constante (MARCELLIN LA GUERISON).

Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de prédire l'évolutivité de la fibrose chez un patient donnée, la vitesse de progression de la fibrose n'étant pas linéaire dans le temps, comme confirmé dans la revue de synthèse bibliographique de POYNARD, 2015 [203].

La vitesse de progression de la fibrose n'est pas linéaire dans le temps, elle est lente entre F₀ et F₂ et s'accélère rapidement entre F₂ et F₄

Ce même modèle proposé par POYNARD en 1997, a été confirmé par l'ensemble des études, et la même hypothèse est retenue dans la dernière publication de 2013.

Tableau CXIV : Fibrosis progression modeling :
Synthèse review POYNARD 2015

Auteurs	Revue	Année
POYNARD	Lancet	1997
KENNY-WALSH	Nejm	1999
POYNARD	J Hepatol	2001
WESTIN	JVH	2002
GHANY	Gastro enterology	2003
WRIGHT	Gut	2003
POYNARD	J Hepatology	2004
RYDER	Gut	2004
YI	JVH	2004
THEIN	J Hepatology	2008
DAVIS	Gastro entérology	2010
POYNARD	J Hepatology	2012
RAZAVI	Hematology	2013

6.- En analyse multivariée : facteurs prédictifs de bonne réponse thérapeutique

• Virémie pré thérapeutique

La virémie pré-thérapeutique est un facteur prédictif indépendant de RVS. En effet une virémie pré-thérapeutique inférieure à 600000 UI/ml est associée à un taux de RVS significativement plus important [104].

Dans notre étude, les patients ayant une virémie < 800 000 UI/ml avaient un risque de RVS multiplié par 4,9.

Tableau CXV : Taux de RVS+ en fonction de la charge virale %		
Etudes	Charge virale faible UI/ml	Charge virale élevée UI/ml
IDEAL*	< 600,000 66%	≥ 600,000 36%
HADZIYANNIS**	< 800,000 65%	≥ 800,000 47
Notre étude	< 800,000 80%	≥ 800,000 63,6%

* Etude IDEAL : New England 2009

** HadziYannis St, Sette Jr. H, Morgan Tr, Balanv, Diago M, Marcellin P, Et Al. Peg Interferon A 2a And Ribavirin Combi, Ation Therapy In Chronic Hepatitis C : A Randomized Study Of Treatment Duration And Ribavirin Dose. Ann Intern Med 2004; 140: 346-55.

Plusieurs études ont montré des taux de réponse virologique soutenue, statistiquement élevés, si la charge virale initiale est en dessous des valeurs seuils fixés selon les études à 400,000 ou 600,000 UI/ml [205], ou fixés à 800 000 UI/ml selon d'autres auteurs.

• Réponse précoce complète

Les variations de la cinétique virale influencent également la réponse virologique soutenue. La réponse virologique précoce a été identifiée comme facteur prédictif de bonne réponse au traitement dans notre étude.

Dans l'ensemble des études, la réponse virologique rapide (RVR) est un facteur de risque indépendant de RVS [206] avec une valeur prédictive positive de 100%.

Et une valeur prédictive négative de 97% ainsi qu'une sensibilité et une spécificité respectivement de 95 et 89%.

Ce critère de jugement est devenu primordial voir impératif pour la prise de décision afin d'affiner l'algorithme de prise en charge. Cependant, l'étude de la RVR n'a pas pu être possible chez nos patients (en raison du coût de la PCR).

Par contre, la PCR à la 12^{ème} semaine, a été réalisée chez tous les patients et les décisions thérapeutiques pour stopper, modifier ou prolonger le traitement ont été affinés à partir de la réponse virologique précoce (S₁₂) ; la réponse virologique précoce ayant une valeur prédictive négative de 98%.

La probabilité de RVS chez les patients avec RVP est 58% versus 30% chez les patients sans RVP [207].

La définition des réponses virologiques est comme suit :

— La réponse virologique rapide (RVR) est définie par l'absence de détection de l'ARN du VHC à la 4^{ème} semaine de traitement.

— La réponse virologique précoce (RVP) est définie par :

① **Réponse Virologique Précoce Complète (CRVP)** : caractérisée par l'absence de détection de l'ARN du VHC, à la 12^{ème} semaine de traitement.

② **Réponse Virologique Précoce Partielle (PRVP)** : caractérisée par la diminution de l'ARN du VHC $\geq 2\text{Log}_{10}$ à la 12^{ème} semaine de traitement.

Les réponses virologiques à la 4^{ème} semaine (S₄) et à la 12^{ème} semaine (S₁₂) sont fortement prédictives de RVS [208].

En effet la réponse virologique rapide (S₄) et la réponse virologique précoce (S₁₂) sont informatives. Et la cinétique de décroissance virale permettrait d'adapter le traitement

antiviral en doses et en durée, chez les patients VHC traités par bithérapie pegylée. En pratique, la RVR et la RVP sont utilisées pour le traitement guidé par la réponse (*traitement à la carte*). SCHIFFMAN (2007), montre l'intérêt de la cinétique virale, en pratique, pour le traitement chez le G₂.

RVR %	RVS %
RVR ⁽⁻⁾ 67%	90%
RVR ⁽⁺⁾ 33%	49%

*SCHIFFMAN MI, et al. N Eng/ J Med : 2007 ; 357 : 124-134.

La mesure de la RVR chez les patients de génotype 2 et 3 considérés comme bons répondeurs, a permis de distinguer 2 profils de malades dans cette population :

- Ceux ayant une RVR⁽⁻⁾, avec taux de RVS à 90%.
- Ceux ayant une RVR⁽⁺⁾, avec un taux de RVS qui chute à 49%. Ce groupe rejoint le pronostic des patients de génotype 1.

La clairance virale précoce a une grande probabilité de prédire la RVS selon les études [209]. Ce critère a été défini essentiellement pour prédire la non réponse avec une valeur prédictive négative de 97%, et permettre un arrêt du traitement. Cependant dans notre étude, on observe que la réponse précoce est un facteur prédictif de bonne réponse thérapeutique. Le seuil de distinction entre la faible et la forte virémie varie selon les études entre 400,000, voir 600,000 et 800,000 UI/ml.

• **Survenue d'une anémie**

Il est maintenant établi que la survenue précoce d'une anémie est prédictive de RVS [210], reflétant probablement des concentrations sériques plus élevées en *ribavirine*. L'apparition d'une anémie, au cours des trois premiers mois de traitement, serait liée à des taux de RVS plus élevés et un taux de rechute moindre [211].

• **Triglycérides**

Un taux élevé de triglycérides est également un facteur prédictif de bonne réponse chez nos patients. Le profil lipidique des patients est également associé à la réponse virologique. Certaines études ont suggéré que le cycle du VHC est fortement lié au métabolisme des lipoprotéines [212].

Des taux élevés de triglycérides, en cholestérol total et en LDL cholestérol, sont associés de façon indépendante à une meilleure RVS [213].

Tableau CXVII : Résultats des études en analyse multifactorielle

Etudes	Charge virale VHC	Score de Fibrose F ₀ F ₂
BOURLIERE, AFEF 2007	2,0	1,6
MARCELLIN, EASL 2012	1,54 (1,42-1,67)	1,47 (1,24-1,75)
Cohorte Nationale	-	1,62 (1,17-2,25) P= 0,004
Notre étude	1,6 (1,2-21,2)	1,9 (1,5-30,2)
	P= 0,03	P= 0,01

Tableau CXVIII : Caractéristiques des patients rechuteurs

		ARN(-)%	Rechute %
PCR S ₄	FERENCI*	13,0	10,0
	Notre étude	15,0	0,0
PCR S ₁₂	FERENCI	43,0	28,0
	Notre étude	85,5	9,8

* FERENCI et al., Facteurs associés au risque de rechute
 J hepatol 2005 ; 43 : 425-33
 Taux de rechute en fonction des cinétiques virales* :
 (263 patients G₁ traités par bithérapie pegylée)

Tableau CXIX : Facteurs retenus dans le modèle

Facteurs retenus	Signification
Charge virale > 600,000	p< 0,001
Age > 40 ans	p< 0,001
Fibrose F ₃ F ₄	p=0,001
Diabète sucré	p= 0,002

**SULKOWSKI M et al., J Hepatol 2008.

Tableau CXX : RVS et stade de fibrose

Etudes	RVS %				
	F ₀	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
HEPATYS*	73	62	51	45	32
PROPHEYS**	58,7	44,8		38	18,3
Notre étude	85,2	89,3	66,7	33,3	50

* HEPATYS : Boulière M, JFPD 2008

**PROPHEYS : Traitement De L'hépatite Chronique C Dans La Vie Réelle Marcellin P, AASLD 2011, Abstract 984 Actualisé.

Le stade de fibrose hépatique a également un impact significatif sur le taux de RVS. Les patients ayant obtenu une RVS avaient un score METAVIR significativement plus faible par rapport aux patients avec RVS négative soit $[0,3 \pm 0,2]$ vs $[0,5 \pm 0,2]$ avec un seuil hautement significatif ($p < 0,001$).

En analyse multivariée, le stade de fibrose est un facteur prédictif de réponse au traitement, dans notre étude, comme dans l'ensemble des études multivariées rapportées.

dicours.com

CHAPITRE XIX
CONCLUSION

L'avenir de l'hépatite C dépend de plusieurs éléments, le réservoir de malades, constitué depuis plusieurs décennies, de l'incitation à la prévention des nouvelles infections notamment dans le domaine de la toxicomanie mais aussi dans le domaine nosocomial et iatrogène et surtout de la qualité de la prise en charge, tributaire des médicaments disponibles.

L'avènement des nouvelles molécules pangénomiques, à action antivirale puissante avec une éradication virale proche de 98%, nous offre l'opportunité de guérir la quasi-totalité des patients atteints d'hépatite C, ce qui justifie une stratégie active de *dépistage* et d'*accès au traitement*.

Mais dans l'attente de l'arrivée de ces nouvelles molécules, dont les recommandations actuelles (AFEF, 2014) limitent leurs indications aux patients avec fibrose sévère (F₃, F₄), il serait licite d'optimiser le traitement actuellement disponible, la bithérapie pegylée, ce qui permettrait d'augmenter les taux de réponse virologique soutenue (RVS), dans un souci d'éradiquer la maladie, et d'en améliorer le pronostic.

En effet, l'optimisation de la bithérapie pegylée chez nos patients, nous permet d'obtenir un taux de RVS global élevé à 71,8%, avec une RVS chez le patient de génotype 1, considéré comme mauvais répondeur (63,1% vs 45% en occident) ; ce taux est nettement supérieur aux données de la littérature occidentale et reste voisin des données de la cohorte nationale algérienne (DEBZI, 2012). Par contre le taux de RVS à 80% chez le génotype 2, corrobore avec les données de la littérature.

La prévalence du syndrome métabolique est estimée à 18% chez les patients atteints d'hépatite C ^[214] et 19,8% selon notre étude.

Les facteurs métaboliques comme le surpoids, le diabète ou la stéatose sont des facteurs de risque de progression de la fibrose ^[215]. Il semble également que l'insulino-résistance et le diabète seraient prédictifs d'une fibrogénèse rapidement progressive, et qu'ils puissent favoriser la carcinogénèse ^[216]. Ce qui suggère que la prise en compte et la correction des facteurs métaboliques et de l'insulino-résistance permettraient de ralentir la progression de la maladie hépatique.

L'évolution de la fibrose et sa vitesse de progression sont très variables selon les individus. Il est impossible, à l'heure actuelle, de prévoir l'évolution de la maladie hépatique chez un patient à un instant donné. Une méta-analyse récente (POYNARD, 2014) a confirmé que la vitesse de progression de la fibrose n'est pas linéaire dans le temps et serait plutôt un phénomène exponentiel avec une accélération dépendante de l'âge (MATHURIN, 2011).

La fibrose étant un facteur pronostic majeur de l'évolution au cours de l'hépatite chronique C (AFEF, 2014), son évaluation après traitement s'impose pour confirmer son amélioration mais aussi pour vérifier l'absence de progression surtout en présence de cofacteurs de fibrogénèse.

L'apport du FIBROTEST® dans le suivi de nos patients est satisfaisant avec une VPP et VPN respectivement de 96,4% et 74,6% selon les résultats de notre étude. La HAS a validé l'utilisation des tests non invasifs au cours de l'hépatite virale C chronique. La performance diagnostique de ces tests est globalement similaire (AFEF, 2014).

Enfin, l'accès pour un plus grand nombre de patients aux traitements, soulève le problème du dépistage de l'infection à VHC. En effet la politique actuelle de dépistage dans les groupes à risques a montré ses limites. Aux Etats-Unis, le dépistage chez les baby-boomers, nés entre 1945 et 1965, devraient leur permettre de rattraper leur retard, mais l'épidémiologie du VHC semble différente en Algérie, et ces résultats pourraient nous conduire à réfléchir à de nouvelles approches dans le dépistage chez notre population.

Le coût élevé des nouveaux traitements, implique des indications et des choix raisonnables dans leur utilisation.

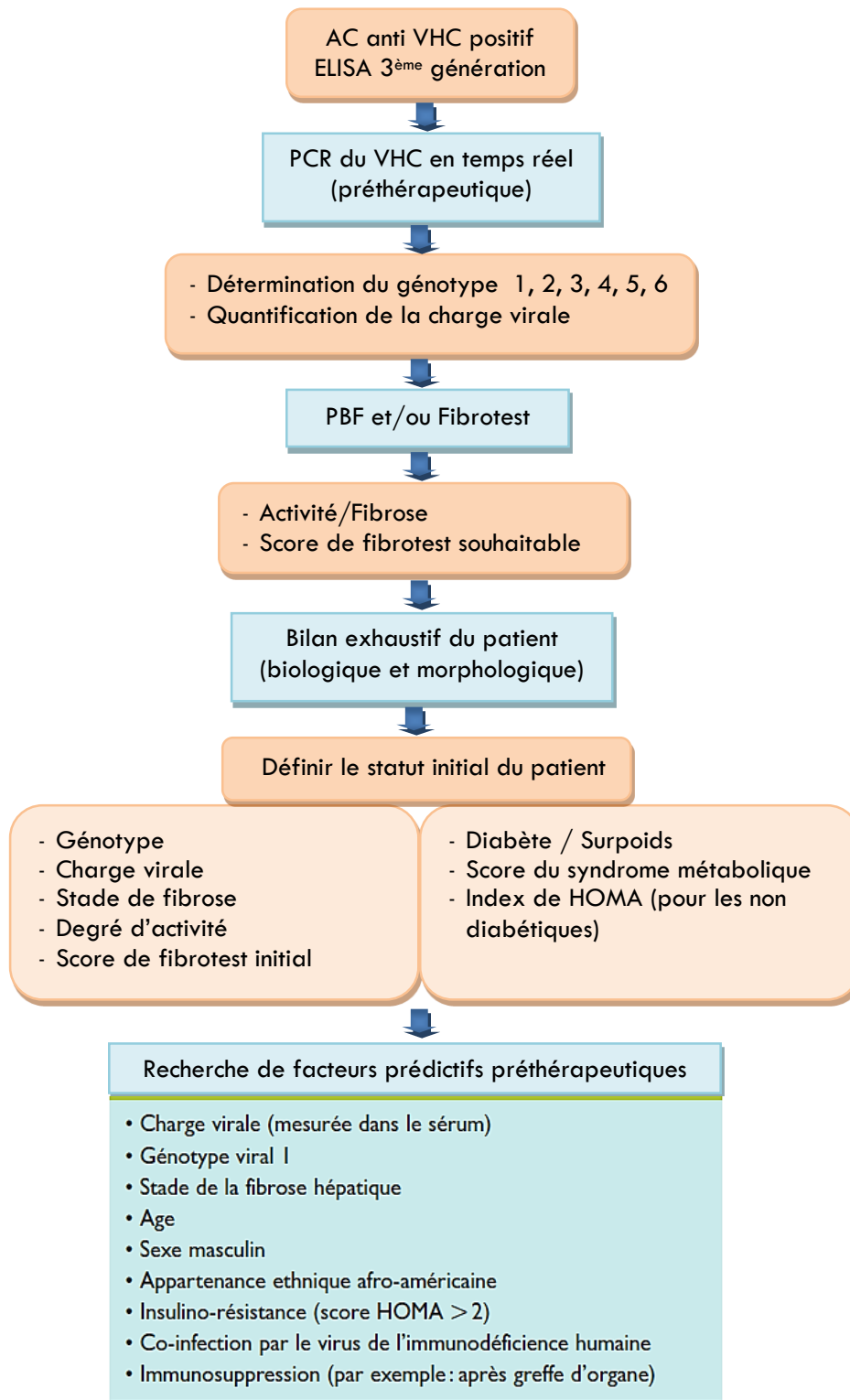
Il serait cependant intéressant d'évaluer l'impact de ces nouvelles molécules sur l'évolution de la fibrose.

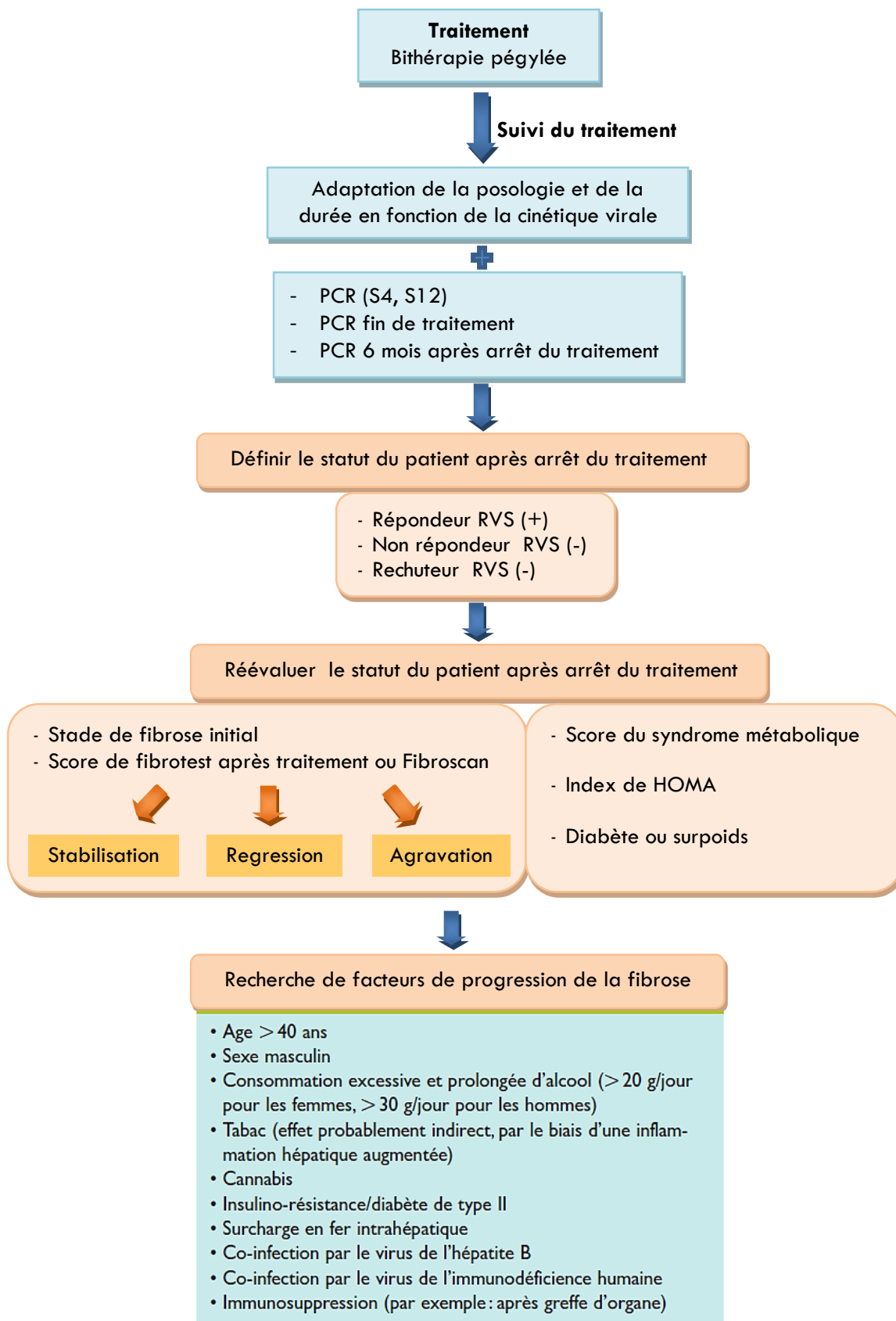
L'éradication virale, ne signifie pas *guérison* de la maladie hépatique, le risque de carcinome hépatocellulaire devient faible mais ne s'annule pas, et même après réponse virologique soutenue, une progression de la fibrose jusqu'au stade de cirrhose a été observée, probablement en raison de la persistance de lésions de stéatose voire de stéato-hépatite, après éradication virale, et qui seraient imputées au syndrome métabolique associé au VHC.

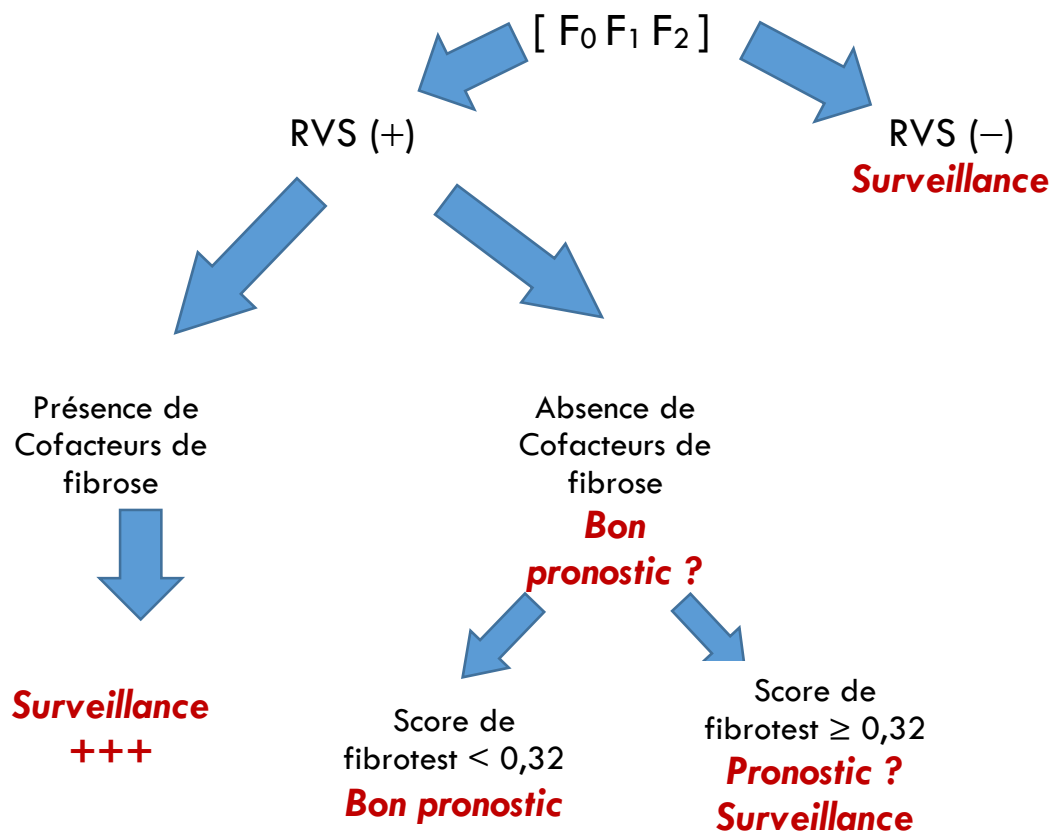
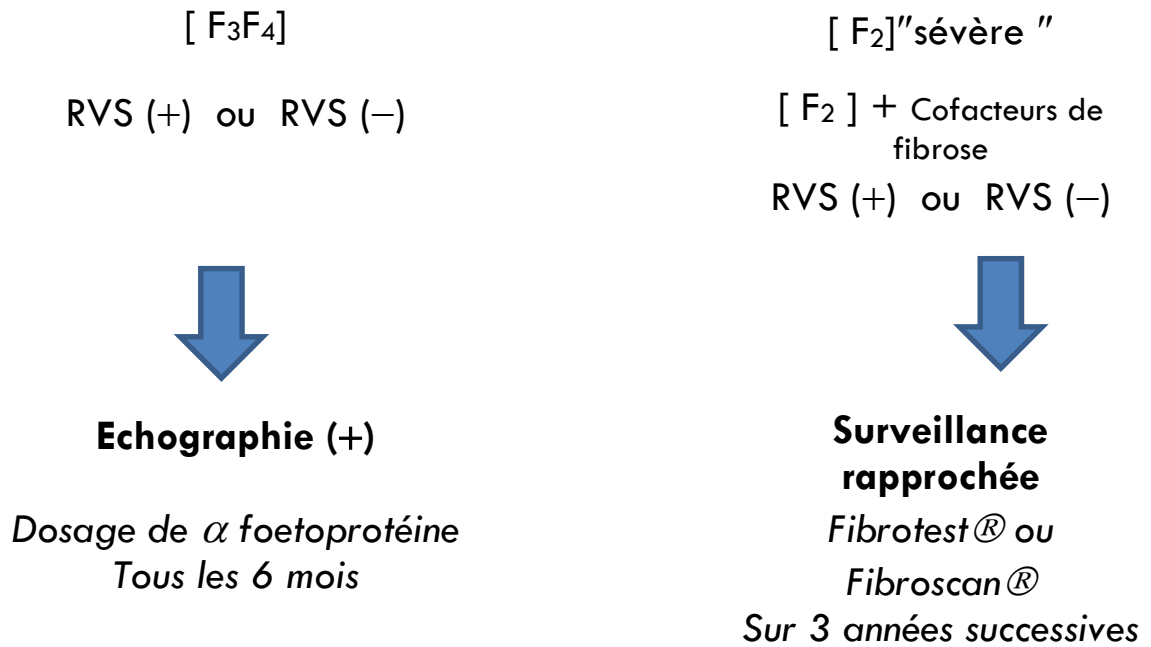
Ces données suggèrent que l'hépatite C reste avant tout une maladie hépatique, nécessitant une surveillance spécifique et rapprochée, même après éradication du virus. L'éradication de l'infection peut devenir un objectif réaliste et passera obligatoirement par l'identification des patients atteints d'hépatite C en l'absence de vaccin disponible.

CHAPITRE XX
PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE SURVEILLANCE

*Proposition d'orientation d'un protocole de suivi de la fibrose hépatique
après une infection au Virus de l'Hépatite C*







dicours.com

CHAPITRE XXI
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lavanchy D. The Global Burden Of Hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 74-81
2. Mariam Seirafy, Francesco Negro. *Rev Med. Suisse* 2008; 4; 1859-1862
3. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Et Al. Hepatitis C Virus Infection And Incident Type 2 Diabetes *Hépatology* 2003; 38; 50-6 [Medline]
4. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, Et Al. Fibrosis In Genotype 3 Chronic Hépatitis C And Non Alcoholic Fatty Liver Disease : Role Of Insulin Resistance And Hepatic Steatosis. *Hepatology* 2006 ; 44 : 1648-55 (Medline)
5. Veldt BJ, Chenw, Heathcote E J Et Al. Increased Risk Of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Hepatitis C Cirrhosis And Diabetes Mellitus. *Hepatology* 2008; 47: 1856-62 (Medline)
6. Organisation Mondiale De La Santé *Rel Epidemiol Heb* 1999, 74 :421-28.
7. Ja Gobsen Kh, Wiersma St. Hepatitis A Virus Séro Prévalence By Age And World Region, 1990 And 2005. *Vaccin*, 2010, 28 : 6653 - 6657.
8. Hav R, Allonic C, Allain S Et Al. Etude De Faisabilité Pour La Création D'un Observatoire National De Sous-Types Des Virus De L'hépatite C Novembre 2000 – Avril 2001. *Bull Epidémiol Hebd* 2002 ; 46 : 231 – 4.
9. Dubois F, Desenclos Jc, Mariotte N, Goudeau A. Hepatitis C In Distribution And Risk Factors. *Hepatology* 1997 ; 25 : 1409 – 6.
10. Conférence De Consensus Sur L'hépatite C. Paris 27 – 28 Fevrier 2002. *Gastro Enterol Cin Bio /* 2002 ; 26 : B 230 – 11.
11. Emiroglu N. Who Data Presented At Hepatitis B And C Summit Conférence October 2010.
12. Payne L. Hepatitis A In The European Union : Responding To Challenges Related To New Epidemiological Patterns. *Euro Surveillance Vol 14, Issue 3.22 January* 2009
13. Grob P. The Hepatitis C Virus. *Viral Hepatitis Board* 2002 ; 11 :2 – 3.
14. Enomoto N, Takada A, Nakao T, Date T, There Are Two Major Types Of Hepatitis C Virus In Japan. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 170 : 11021 – 5.
15. Simmonds P, Mc Omish F, Yap PL, Chan SW, Lin CK, Dusheiko G, Et Al. Sequence Variability In The 5' Non-Coding Region Of Hepatitis C Virus: Identification Of A New Virus Type And Restrictions On Sequence Diversity. *J Gen Virol* 1993; 74: 661-8.
16. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brèchet C, Et Al. A Proposed System Of The Nomenclature Of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 1994;19 : 1321-4.
17. Smith DB, Pithirana S, Lawlor E, Power J, Yap PL, Et Al. The Origin Of Hepatitis C Virus Genotype. *J Gen Virol* 1997; 78: 321 – 8.
18. Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. Molecular Biology Of Hepatitis C Virus : Implications For Diagnosis, Development And Control Of Viral Disease. *Hepatology* 1991; 14: 381 – 8.
19. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoton, Feinstone S Et Al, Consensus Proposals For A Unified System Of Nomenclature Of Hepatitis C Virus Genotypes *Hepatology* 2005; 1342:962-73.
20. Polyak S, Faulkner G, Garithers R, Gretch D. Assessment Of Hepatitis C Virus Quasispecies Heterogeneity By Gel Shift Analysis: Correlation With Response To Interferon Therapy. *J Infect Dis* 1997;175:1101 – 7.
21. Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, Hall J E, Mason T J, Saracco Q, Et Al. Evidence Of Immune Selection Of Hepatitis C Virus (HCV) Putative Envelope Glycoprotein Variants: A Potential Role In Chronic HCV Infection *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3468 -72.
22. Martell M; Esteban JI, Quer J, Vargas V, Esteban R, Guardia J, Et Al. Structural And Serological Evidence For A Novel Mechanism Of Antigenic Variation In Foot And Mouth Disease Virus. *Nature* 1990; 347: 569 – 72.
23. Parry N, Fox G, Rowland D, Brown F, Fry E, Acharaya D, Et Al. Structural And Serological Evidence For A Novel Mechanism Of Antigenic Variation In Foot And Mouth Disease Virus. *Nature* 1990; 347: 569 – 72.
24. Squadrito G, Leone F, Sartori M, Nalpas B, Berthelot P, Raimondo G, Et Al. Mutations In The Non Structural 5A Region Of Hepatitis C Virus And Response Of Chronic Hepatitis C To Interferon Alfa. *Gastro Enterology* 1997; 113:567 – 72.
25. Tohme Ra And Holmberg Sd. Issexual Contrat A Major Mode Of Hépatitis C Virus Transmission. *Hepatology* 2010, 52 : 1497 – 505.
26. Abid S, Fkih S, Khliss B, Et Al. Screening And Confirmation Of Anti-Hvc Antibodies In Tunisian Blood Donors. *Transfus Clin Biol* 1997 ; 4 : 221 – 6.
27. Invs (Dmi). Encadré – Dernières Données Epidémiologiques Sur Les Hépatites B Et C En France *Beh* 2012 ; 29 – 30 : 354

28. Delarocque – Astagneau E Et Al. An Accident Case – Control Study Of Modes Of Hépatitis C Virus Transmission In France. *Ann Epidemiol* 2007, 17 :755 – 62
29. Meffre C Et Al. Prevalence Of Hepatitis B And Hepatitis C Virus Infections In France In 2004 : Social Factors Are Important Predictors After Adjusting For Known Risk Factors. *J Med Viral* 2010 ; 82 :546 – 55.
30. Larrey D. Un Exemple D'éducation Thérapeutique Par Une Infirmière Sur L'observance Et L'efficacité Du Traitement Par Bithérapie Peg Interféron Alpha2 – Ribavirine Dans L'hépatite Chronique C : Protocole PEGOBS. *Beh* 2012 : 29-30 :350-3.
31. Nelson Pk , Mathers Bm Et Al. Global Epidemiology Of Hepatitis B And Hépatitis C In People Who Inject Drugs : Results Of Systématique Reviews. *Lancet*, 2001 Aug 13, Jul 27
32. Xiao N, Shis, Zhuang H. Epidemiology And Vaccination Strategy Og Hepatitis A In Chine. *Public Healter Capital*, 2007, 1 :4. Livre : Rouge En Hepayologie : Marcellin-Asselah 2008
33. Sivert W. A Systematic Review Of Hepatitis C Virus Epidemiology In Asia, Australia And Egypt. *Liver International*, 2011, 31 : 61-80
34. Lauer GM, Walker BD, hepatitis C virus infection, *N Eng/J Med* 2001 ; 345 :41-52.
35. Seef F L B, the history of the « natural history » of hépatitis C (1968 – 2009) ; 29 (supp/.1) : 89-99.
36. Hajariza de h B, Grebley, Dore GJ. Case définitions for ocute hepatitis C virus infection :Asystematic review *J Hepatob* 2012 (sous presse)
37. Robinson JL, Doucette K, the natural history of hepatitis C virus infection acquired during child hood. *Liver Int* 2012 ; 32 : 258 – 70.
- 38.-Couzigou P, Mathurin P, Serfaty L, et al. Alcohol, steato Hepatitis, insulin resistance and hepatitis C. *Gastro enterolClin Bio/* 2008; 32 (3 pt 2) : 574 – 81.
39. Marcellin P. Hepatitis C : the clinical spectrum of the disease. *J HEPOTOL* 1999; 31 (suppl1):9 – 16.
- 40.-Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME, et al, Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population : a suevey in a southern italian town. *J Hepatol*2000 ; 33 :116-20
- 41.-Thomas DL, Strathdee SA, VlahovD. Long-term prognosis of hepatitis C virus infection. *JAMA* 2000 ; 284 :50-6
- 42.-Thomas DL, hepatitis C and human immuno-deficiency virus infection. *Hepatology*2002 ; 36 : S 201-S 209
43. Baret S, Gog J, Coughlan B, Ryan E, Stewart S, Cockram A, et al, the natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort :
- 44.-Rodger AJ, Roberts S, Lanigan A, Bowden S, Brown T, Crofts N, Assessment of long-term outcomes of community- acquired hepatitis C Infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. *Hépatology*2000 ; 32 : 582-7.
- 45.-Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, cohn S, Thomas DL, persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection.*Hepatology*1999 ; 29 :908-14
- 46.- Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology*1998 ; 27 : 868-72.
- 47.-Montalto G, Zigne go Al, Ruggeri Ml, Gianninic, Soresi M, Monti M et al. Serum HCV-RNA and liver histologie finding in patients with long term normal transaminases. *Dig Dis Sci* 1997 ; 42 : 1703-7.
- 48.-Shibata M, Morizane T, Uchida T, Yamagami T, Onozuka Y, Nakano M, et al. Irregular regeneration of hepatocytes and risk of hepato cellular carcinome in chronic hepatitis and cirrhosis with hepatitis C- virus infection.*lancet* 1998 ; 351 : 1773-7.
- 49.- De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P ? Pontissol P, D'Errico A, Sinon N, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis, *Laucet*1995 ; 345 :413-5
50. Khan MH, farell GC, Byth K, Lin R, Weltman M, Geaorge J, et al. with patients with hepatitis C, develop liver complication ? *Hepatology* 2000; 31: 513-20.
51. Eng FJ, Friedman SL. Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex. *Am J physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279:G7-G11.
52. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, Mc Hutchison J, Albecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 730-9.
53. Chalopin S, Hadjoudja M, L'hépatite C Chronique. Etat Des Connaissance En 2009, Thèse Soutenu Publiquement A La Faculté De La Pharmacie De Grenoble Pour L'obtention Du Titre De Docteur En Pharmacie. Université Joseph Fourier 2009.
- 54.Cacoub P, Terrier B, Sene D, Manifestations Extra-Hépatiques Liées Au Virus De L'hépatite C. In : Marcellin P, Asselah T. Hépatites Virales. Wolters Kluwer France Sas, 2008 : 295-308.
55. Cacoub P, Fabiani FI, Musset L, Perrin M, Frangueul L, Leger Jm, Et Al, Mixed Cryoglobulinemia And Hépatitis C Virus. *Am J Med* 1994 ;96 :124-32.
56. Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C Virus – Associated Extra Hépatic Manifestations : A Review. *Metab Brain Dis*2004 ; 19 :357 – 81.

57. Nemni R, Sanvito L, Quattrinni A, Santuccio G, Camerlingo M, Canal N, Peripheral Neuropathy In Hepatitis C Virus Infection With And Without Cryo Globulinemia. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2003 ; 74 : 1267-71.
58. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustand Y, Et Al. Extra Hepatic Manifestations Associated With Hépatitis C, Virus Infection. A Prospective Multicenter Study Of 321 Patients. *The Germivc. Groupe D'étude Et De Recherche En Medecine Interne Et Maladies Infectieuses Sur Le Virus.*
59. Kall Man J, O'neil Mm, Lavire B, Boparai N, Calabrese L, Younossi Zm. Fatigue And Helth-Related Quality Of Life (Hrql) In Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Dig Dis Sci* 2007 ; 52 : 2531 – 9.
60. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J, The Effects Of Hcv Infection And Management Ou Health-Related Quality Of Life. *Hepatology* 2007 ; 45 : 806-16.
61. Gisbert Jp, Garcia-Buey L, Pajares Jm, Moreno-Otero R. Prevalence Of Hepatitis C Virus Infection In B-Cell Non –Hodgkin's Lymphoma. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1723-32.
62. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki Jp, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Et Al. Regression Of Splenic Lymphoma With Villous Lymphocytes After Treatment Of Hepatitis C Virus Infection. *N Eng/J Med* 2002 ; 347 : 89-94.
63. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers Rp, Dezailles Mh, Mercadier A, Et Al. Fatigue In Pateints With Chronic Hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002 ; 9 : 295-303.
64. Su Al, Pezacki Jp, Wodicka L, Brideau Ad, Supekova L, Thimme R, Et Al. Genomic Analysis Of The Host Response To Hepatitis C Virus Infection. *Proc Natl Acadsci Usa* 2002 ; 99 : 15669 – 74.
65. Bigger Cb, Brasky Km, Lanford Re. Dna Micro Array Analysis Of Chimpauzee Liver During Acute Resolving Hepatitis C Virus Infection. *J Virol* 2001 ; 75 :7059 -66.
66. Racanelli V ; Rehermann B. The Liver As An Immunologicale Organ. *Hepatology* 2006 ; 43 : S54 – S62 .
67. Golden Mason L, Rosen Hr. Natuler Killer Cells : Primary Target For Hepatitis C Virus Immun Evasion Strategies Liver Transpl 2006 ; 12 : 363 – 72.
68. Bain C, Fatmi A, Zoulim F, Zarski Jp, Trepo C, Inchauspe G. Impaired Allostimulatory Function Of Dendritic Cells I, Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 512-24
69. Pohlmann S, Zhang J, Baribaud F, Chen Z, Leslie Gj, Lin G, Et Al. Hepatitis C Virus Glycoproteins Intract With Dc- Sign And Dc-Signr. *J Virol* 2003; 77: 4070-80
70. Thimme R, Oldach D, Chang Km, Steiger C, Ray Sc, Chisari Fv. Determinants Of Viral Clearance And Persistence During Acute Hepatitis C Virus Infection. *J Exp Med* 2001; 194 : 1395-406.
71. Grakoui A, Shoukry Nh, Woollard Dj, Han Jh, Hanson Hl, Ghayrb J, Et Al. Hcv Persistence And Immune Evasion In The Absence Of Memory T Cell Help. *Science* 2003; 302 : 659-62.
72. Ulsen Heimer A, Gerlach Jt, Gruener Nh, Jung Mc, Schirren Ca, Schrant W, Et Al. Detection Of Functionally Alterd Hepatitis C Virus – Specific Cd4t Cells In Acute And Chronic Hepatitis C *Hepatology* 2003; 37 : 1189-98.
73. Von Hahn T, Yoon Jc, Alter H, Rice Cm, Rehermann B, Balfe P, Et Al. Hepatitis C Virus Continuously Escapes From Neutralizing Antibody And T Cell Responses During Chronic Infection In *Viro Gastroenterology* 2007; 132:667-78; (Epub 2006 Dec 3).
74. Liu C, Zhu H, Tu Z, X4 Yl, Nelson Dr, Cd8+ T Cell, Interaction With Hcv Replicon Cells : Evidence For Both Cytokine-And-Cell-Mediated Antiviral Activity. *Hepatology* 2003;37:1335-42
75. Lam Np, Neumann Av, Gretch Dr, Wiley Te, Perelson As, Layden Tj. Dose – Dependent Acute Clearance Of Hepatitis C Genotype 1 Virus With Interferon Alfa. *Hepatology* 1997:226-31.
76. Neumann Av, Lam Np, Dahari H, Gretch Dr, Wiley Te, Layden Tj, Et Al Hepatitis C Viral Dynamics In Viro And The Antiviral Efficacy Of Interferon – Alpha Therapy. *Science* 1998;282:103-7.
77. Ray Sc, Mao Q, Lanford Re, Bassetts, Laeyen Dec Kero, Wang Ym, Et Al, Hypervariable Region 1 Sequence Stability During Hepatitis C Virus Replication In Chimpanzees. *J Virol* 2000; 74:3058-66.
78. Pawlotsky Jm, Pellerin M, Bouvier M, Roudot Thoraval F, Germanidis G, Bastie A, Et Al Genetic Complexity Of The Hyper Variable Region 1(Hvr1) Of Hepatitis C Virus (Hcv): Influence On The Characteristics Of The Infection And Responses To Interferon Alfa Therapy In Patients With Chronic Hepatitis C. *J Med Virol* 1998;54:256-64.
79. Martell M, Estaban Ji, Quer J, Genesca J, Weiner A, Esteban R, Et Al. Hepatitis C Virus (Hvc) Circulates As A Population Of Different But Closely Related Gemones: Quasi Species Nature Of Hcv Genome Distribution. *J Virol* 1992; 66:3225-9
80. Sakar A, Kaneko S, Honda M, Matshita E, Ko Bayashi K. Quasispecies Of Hepatitis C Virus In Serum And In Three Different Parts Of The Liver Of Patients With Chronic Hepatitis C *Hepatology* 1999;30:556-61

81. Shimizu Yk, Igarashi H, Kanematu T, Fujiwarak K, Wong Dc, Purcell Rh, Et Al. Sequence Analysis Of The Hepatitis C Virus Genome Recoverd From Serum, Liver, And Peripheral Blood Mononuclear Celles Of Infected Chimpanzees, *J Virol* 1997; 71: 5769-73.
82. Ottiger C, Gygli N, Huber AR. Detection limit of architect hepatitis C core antigen assay in correlation with HCV RNA, and renewed confirmation algorithm for reactive anti-HCV samples. *J clin virol* 2013; 58: 535-40.
83. Humar A, Morris M, Blumberg E, Freeman R, preiksaitis J, kiberd B, et al. Nucleic acid testing (NAT) of organ donors: is the best test the right test ? A consensus conference reporte *Am J transplant* 2010; 10 : 889-99.
84. Kim Su, Oh HJ, Wanless IR, Lee S, Han KH, Park YN. The leanec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 556-63.
85. Leroy V, Hi lleret MN, sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P ,et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007; 46: 775-82.
86. Vergniol J, Foucher J, Terrebbonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year out comes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1970-9.
87. Vegniol J, Boursier, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, et al. The evolution of non-invasive tests of liver fibrosis is associated wih prognosis in patients with chronic hepatitis C. *hepatology* 2014; 12 fevrier (online). Doc: 10. 1002 / hep.27069.
88. Lecher F, Wong DK, Dunbar PR, Chapman R, Chung RT, Dohrenwend P, et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis virus. *J exp Med* 2000; 191: 1499-512.
89. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL, IL 28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1865 – 76.
90. Noureddin M, wright EC, Alter HJ, clarks, Thoms E, Chen R, et al. Association of IL 28B genotype with fibrosis progression anf clinical out comes in patients with chronic hepatology 2012; 58: 1548-57.
91. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C . the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups *Lancet* 1997; 349: 825-32.
92. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, MC Hutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepal* 2001; 34: 730-9.
93. Alberti Kg, Zimmet P, Shaw J, Idf Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic Syndrome A New World Wide Definition. *Lancet* 2005; 366: 1059 - 62.
94. Knober H, Zhornicky T, Sandler A, Haran N, Ashur Y, Schattner A, Tumornecrosis Factor-Alpha-Induced Insulin Resistance May Mediate The Hepatitis C Virus-Diabetes Association. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2751-6
95. Moucari R, Asselah T, Cazals – Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripaultmp, Et Al. Insulin Resistance In Chronic Hepatitis C : Association With Genotypes 1 And 4, Serum Hcvrna Level, And Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134:416-23.
96. Romero-Gomez M, Delmarviloria M, Andraderj, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez Cm, Et Al. Insulin Resistance Impairs Sustained Response Rate To Peginterferon Plus Ribavirin In Chronix Hepatitis C Patients. *Gastroenterology* 2005; 128:636-41.
97. Serfaty L, Capeau J, Hepatitis C, Insulin Resistance, And Diabetes : Clinical ; 29 (Suppl2) :13-25.
98. Slama L, L Camus C, Serfaty L, Pialoux G, Capeau J, Gharakhanian S, Metabolic Disorders And Chronic Viral Diseases The Case Of Hiv And Hcv. *Diabetes Metabolic* 2009; 35: 1-11.
99. Chenhf, Chen P, Li Cy. Risk Of Malignant Neoplasms Of Liver And Biliary Tract In Diabetic Patients With Different Age And Sex Stratification. *Hepatology* 2010;52:155-63
100. Bressierbl, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J, High Body Mass Index Is An Independent Risk Factor For Non Response To Antiviral Treatment In Chronic Hepatitis C. *Hépatology* 2003; 38: 639-44.
101. Poynard T, Ratzin V, Mettutchion J, Manns M, With Peginterféron Or Interferon Alfa-2b And Ribavirin On Stéatosis In Patients Infected With Hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 75 - 85.
102. Jianwu, Shuchen L, Guiqiang W, Effects Of Fatty Liver And Related Factors On The Efficacy Of Combination Antiviral Thérapy In Patients With Chronic Hepatitis C. *Liver Int* 2006; 26: 166-72
103. Moucari R, Ripaultmp, Martinot – Peignoux M, Voitot H, Cardoso Ac, Stern C, Et Al. Insulin Resistance And Geographical Origin : Major Predictors Of Liver Fibrosis And Response To Peg Interferon And Ribavirin In HVC4. *Gut* 2009; 58: 1662-9.
104. Walchmj, Johnsonjrrichardson Mm, Lipka Gm, Purdiedm, Clouston Ad, Et Al, Non Response To Antiviral Therapy Is Associated With Obesity And Increased Hepatic Expression Of Suppressor Of Cytokine Signaling 3 (Soc-3) In Patients With Chronic Hepatitis C, Viral Genotype 1. *Gut* 2006; 55: 529-35
105. HooFnagle J, Dibisceglie AM, the treatment of chronic viral hepatitis. *N Eng/JMed* 1997; 226; 347 – 56.
106. Poynard T, Marcellin P, lee SS, Niederan C, Minuck GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon α 2b, plus Ribavirin for 42 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Laucet* 1998; 339: 1458 – 92.

107. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1458 – 92.
108. Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SC, Rutschmann K, Schiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon α 2b plus Ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-65.
109. Fried WW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FL, et al. Peg interferon α 2a plus Ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 26 : 975-82.
110. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, GHara Khanian S, Bengtsson L, Mc Nair L, Georges, Kieffer T, Kwong A, Kanffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Telaprevir and peg interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection, *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1839 – 50
111. Kwo PY, Lawitz EJ, Mc cone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati TS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chandhri E, Albrecht TK, Efficacy of boceprevir, an NS₃ protease inhibitor, in combination with peg interferon α 2b and ribavirin in treatment naïve patients with genotype 1. Hepatitis C infection (SPRINT -1) an open-label, randomized, multicentre phase trial. *Lancet* 2011; 376:705-16.
112. Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, Bronowicki Jp, Delasalle P, Pariente A, Et Al. Protease Inhibitor Based Triple Therapy In Chronic Hepatitis C : Guidelines By The French Association For The Study Of The Liver. *Liver Int* 2012;32:1477-92.
113. Bacon Br, Gordon Sc, Lawitz E, Marcellin P, Vierling Jm, Zeuzem S, Et Al. Boceprevir For Previously Treated Chronic Hcv Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011;364: 1207-17.
114. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Et Al. Telaprevir For Retreatment Of Hcv Infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364: 2417-28.
115. Jacobson Im, Mc Hutchison Jg, Dusheiko G, Di Bisceglie Am, Reddy Kr, Bzowej Nh, Et Al. Telaprevir For Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364: 2405-16.
116. Sherman Ke, Flamm Sl, Afdhal Nh, Nelson Dr, Sulkowski Ms, Everson Gt, Et Al. Response – Guided Telaprevir Combination Treatment For Hépatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2011 ; 365: 1014 -24.
117. Poordad F, Mc Cone J Jr, Bacon Br, Bruno S, Manns Mp, Sulkowski Ms, Et Al. Boceprevir For Untreated Chronic Hcv Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1195-206.
118. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Roldan-Gomez Torres M, Hassanein T, Gordon Sc, Et Al. Sofosbuvir For Previously Treated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1878 – 87.
119. EASL Online Recommendations On Treatment Of Hepatitis C 2014. London : 49th Meeting Of EASL: April 2014.
120. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management Of Hepatitis C Virus Infection. *J Hepatol* 2014 ; 60: 392-420.
121. Marcellin P, Heathcote E J, Craxi A. Will Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Benefit From Prolonged Treatment With The Accordion Regimen ? *J Hepatol* 2007 ; 47 : 580-7.
122. Martinot – Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripeault Mp, Boyer N, Leclere L, Et Al. Twelve Weeks Post-Treatment Follow – Up Is As Relevant As 24 Weeks To Determine The Sustained Virologic Response In Patients With Hepatitis C Virus Receiving Pegylated Interferon And Ribavirin. *Hepatology* 2010 ; 51: 1122-6.
123. Manns Mp, Pockros Pj ; Norkrans G, Smith Ci, Morgan Tr, Haussinger D, Et Al. Long-Term Clearance Of Hepatitis C Virus Following Interferon Alpha -2b Or Peg Interferon Alpha 2b ; Alone Or In Combination With Ribavirin. *J Viral Hepat* 2013 ; 20: 524-9.
124. Maylin S, Martinot, Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault Mp, Cazals- Hatem D, Et Al. Eradication Of Hepatitis C Virus In Patients Successfully Treated For Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2008 ; 135:821-9.
125. Duchatelle V, Marcellin P, Giostra E, Bregeaud L, Pouteau M, Boyer Et Al. Changes In Liver Fibrosis At The End Of Alpha Interferon Therapy And 6 To 18 Months Later In Patients With Chronic Hepatitis C : Quantitative Assessment By A Morphometric Method. *J Hepatol* 1998 ; 29: 20-8.
126. Poynard T, Mc Hutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Et Al. Impact Of Pegylated Interferon Alpha-2b And Ribavirin On Liver Fibrosis In Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-13.
127. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, Et Al. Slow Regression Of Liver Fibrosis Presumed By Repeated Biomarkers After Virological Cure In Patients With Chronic Hepatitis C. *J Hepatol* 2013 ; 59:675-83
128. Conférence De Consensus. Traitement De L'hépatite C Gastro Enterol Clin Biol 2002 ; 26 N°Spec 2 : B 303 – 20.
129. Prise De Position De L'association Française Pour L'étude Du Foie (AfeF) Sur Les Trithérapies (Peg Ifn+ Ribavirine + Inhibiteur De Protéase) Dans La Prise En Charge Des Malades Atteintes D'hepatite Chronique C – AfeF- Novembre 2011.
130. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines : Management Of Hepatitis C Virus Infection. *J Hepatol* 2011.

131. Manns M, Mc Hutchison J, Gordon S, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, Goodman Z, Koury K, Ling M, Albrecht J, And The International Hepatitis Therapy Group. Peg Interferon A 2b Plus Ribavirin Compared With Interferon Alpha 2b Plus Ribavirin For Initial Treatment Of Chronic Hepatitis C : A Randomized Trial. *The Lancet*, 2001, 358: 958-965.
132. Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçalves F, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeau D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J, Peg Interferon Alpha 2a Plus Ribavirin For Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Eng J Med*, 2002, 347 (13): 975-982.
133. Mc Hutchison, Lawitz E, Shiffman M, Muir A, Galler G, Mc Cone J, Nyberg L, Lee W, Ghalib R, Shiff E, Galati J, Bacon B , Davis M, Mukhopadh Yay P, Koury K, Noviello S, Pedicone L, Brass C, Albrecht J, Sulkowski M, For The Ideal Study Team. Peg Interferon Alfa-2b Or Alfa-2a With Ribavirin For Treatment Of Hepatitis C Interferon *N Eng/. J Med*, 2009; 361 (6): 580-593.
134. Bressier BI, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J, High Body Mass Index Is An Independent Risk Factor For Non Response To Antiviral Treatment In Chronic Hépatitis C, *Hepatology* 2003, 38 : 639-44.
135. Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçalves F, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffmen J, Yu J, Peg Interferon Alpha 2a Plus Ribavirin Of Chronic Hepatitis (Virus Infection) *N, Eng.J.Med*, 2002, 37(13): 975-982.
136. Poynard T, Ratziu V, Mettutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, Et Al, Effect Of Treatment With Peg Interferon Or Interferon Alpha 2b And Ribabirin On Steatosis In Patients Infected With Hepatitis C, *Hepatology* 2003; 38: 75-85.
137. Mc Hutchison J, Lawitz E, Shifman M, Muir A, Galler G, Mc Cone J, Nyberg L, Lee W, Ghalib R, Schiff E, Galati J, Balon B, Davis M, Mu Khopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone L, Brass C, Albercht J, Sulkowski M, For The Ideal Study Team .Peg Interferon Alfa-2b Or Alpha-2a With Ribavirin For Treatment Of Hepatitis C Infection. *N .Eng L. J. Med*, 2009, 361(6) : 580-593.
138. Kau A , Vermehren J, Sarrazin C, Treatment Predictors Of A Srestrained Virologic Reponse In Hepatitis B And C. *Journal Of Hepatology*. 2008, 49: 634-651.
139. Poustchi H, Negro F, Hui J, Cua I, Brandt L, Kench J, George J, Insulin Resistance Anf Response To Therapy In Patients Infected With Chronic Hépatitis C Virus Genotypes 2. *Journal Of Hepatology*. 2008, 48 : 28-34
140. Silva G. Et Al, Using Pegylated Interferon Alfa -2b And Ribavirin To Treat Chronic Hépatitis Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1: Are Non Responders And Relapsers Different Population The Brazilian Journal Of Infectious Diseases, 2007, 11 : 554 – 560.
141. Angelico F, Francioso S, Delben M, Feole K, Carbone M, Pignatelli P, Violi F, Angelico M . Clinical Trial: Low Plasma Cholesterol And Oxidative Stress Predict Rapid Virological Response To Standard Therapy With Peg Interferon And Ribavirin In Hcv Patents. *Aliment.Pharmacol. Ther*, 30: 444 – 451.
142. Abu-Mouch Sm, Fireman Z, Jarchovsky J, Assy N . The Beneficial Effect Of Vitamin D With Cocobined Peg Interferon And Ribavirin Of Chronic Hcv Infection. *Aasld Annual Congress* 2009.
143. Ge D, Fellay J, Thompson A, Simon J, Shianna K, Urban T, Heinzen E, Qiu P, Bertesena, Muir A, Sulkowski M, Mc Hutchison J, Goldstein D. Genetic Variation In Il 28b Predicts Hepatitis C Treatment – Induced Viral Clearance. *Nature*, 2009, 461.
144. Manns M, Mc Hutchison J, Gordon S, Rutgi V, Shiffman M, Reindollar R, Goodman Z, Koury K, Ling M, Albrecht J, And The International Hepatitis Interventional Therapy Group, Peg Interferon Alfa 2b Plis Ribavirin Compared With Interferon Alpha 2b Plus Ribavirine For Initial Treatment Of Chronic Hepatitis C : A Randomised Trial *The Laucet*, 2001, 358:958 – 965.
145. Legran D- Abravanel F. Et Al. Influence Of The Hcv Subtype Of The Virological Response To Pegylated Interferon And Ribavirin Therapy, *Journal Of Medical Virology*, 2009. 81: 2029-2035.
146. Salameron J, Casado J, Munoz De Rueda P, Lafuente V, Diago M, Romerdgomez M, Palacios A, Leon J, Gila A, Quiles R, Rodriguez L, Ruiz-Extremera A. Quasi Species As Predictive Factor Of Rapid, Early And Sustained Virological Responses In Aleuronic Hepatitis C, Genotype 1, Treated With Peg Interferon, Ribavirin *Journal Of Clinical Virology*, 2008, 41: 264-269
147. Hadzi Yannis S, Et Al. Peginterferon A 2a And Ribavirin Combination Therapy In Chronic Hepatitis C, A Randomized Study Of Treatment Duration And Ribavirin Dose, *Annals Of Internal Medicine*, 2004,140:346-355.
148. Couzigou P, Castera L. Effets Secondaires Des Traitements Et Qualité De Vie. In : Marcellin P, Asselah T. *Hépatites Virales*. Wolters Kluwer France Sas, 2008 : 191 – 211.
149. Brihaye B, Papo T, Interférons : Utilisation Thérapeutique. *El Sevier Masson Sas*, Paris, 2009 : 7-1140.
150. Asselah T, Marcellin P, Traitement De L'hépatite Chronique C, In : Marcellin P, Asselah T. *Hépatites Virales*. Wolters Kluwer France Sas, 2008 : 163 – 178.
151. Dictionnaire Vidal 2010. Paris. 86^{ème} Edition Monographie Du Pegasys : 1616 – 1621.
152. Dictionnaire Vidal 2010. Paris. 86^{ème} Edition Monographie Du Viraféron Peg : 2320 – 2324.
153. Dictionnaire Vidal 2010. Paris. 86^{ème} Edition Monographie Du Copegus : 486 – 490.
154. Dictionnaire Vidal 2010. Paris. 86^{ème} Edition Monographie Du Rebetol : 1763 – 1768.
155. Sokal E, L'hépatite Chez L'enfant. In : Pawlotsky Jm, Dhumeaux D, Eds. *Hépatite C*. Paris : Edk, 2004 : 411-8.

156. Aronsohn A, Stain Brook T, Mohanty S, Mubarak A, Spivey J, Pandya Pk, Et Al. Impact On Age On Safety Treatment Response In Patients With Hepatitis C (Hcv) Treated With Boceprevir Or Telaprevir. *Hepatology* 2014; 58 (Suppl): 57a.
157. Marcellin P, Asselaht, Boyer N :Fibrose And Disease Progression In Hepatitis C. *Hepatology*, 36(5 Suppl): S47-S56
158. BOURLIERE Marc, Traitement De L'hépatite Chronique C Par PegInterferon Alfa-2a Et Rébavirine En Milieu Hospitalier Et Libéral : Résultats Des 2101 Malades Inclus Dans L'étude HEPATYS Communication Orale AFEF 2007.
159. MOUCARI R : Insulino-Résistance Et Hépatite Chronique C : Association Avec Génotype 1 Et 4, Réplication Virale Et Fibrose Hépatique. Une Large Etude Prospective . Communication Orale AFEF2007.
160. Essaid El Feydi A, Etude De L'efficacité Et De La Tolérance De La Combinaison D'interferon Pegylé Et Ribavirine Chez La Population Marocaine. Etude Observationnelle Dans La Vraie Vie Rabat Maroc 2009
161. Sondes Bizid Et Al, Facteurs Prédicatifs De Réponse A La Bithérapie Pegylée Au Cours De L'hépatite Chronique C Dans Une Population Tunisienne ; A Propos De 141 Cas. *La Tunisie Medicale* 2013 ;Vol 91(N° 05) : 327-331.
162. Mammeri A, Aspects Epidémiologiques, Cliniques Et Evolutifs Des Hépatites Virales C. Dans La Région D'ANNABA. Thèse Soutenue Publiquement Le 23-12-2012.
163. Debzi N Et Al, Résultats Thérapeutiques Par Bithérapie Pegylée De La Cohorte Nationale Algerienne – Vhc – 2012.
164. Poynard.T : Epidémiologie Et Histoire Naturelle De L'hépatite Virale C. DU 2014 .Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière.
165. Berkane S et al hépatite C en Algérie : Caractéristique Epidémiologique, Etude Rétrospective Multicentrique D'une Cohorte Nationale Avec Infection VHC Chronique , De 2007 à 2013.
166. SARI Z, Caractéristique Biologique Et Epidémiologique De L'hépatite Virale C AILA. Alger Mars 2009.
167. PawlotskyJm, Tsakiris L, Roudot- Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, Et Al. Relation Ship Between Hepatitis Virus Génotypes And Source Of Infection In Patients With Chronic Hepatitis C. *J Infect Dis* 1995; 171: 1607 – 10.
168. Martinot-Peignoux M , RoudotThoraval F, Mendel I, Coste J, Isopet J, Duverlie G, Et Al. Hepatitis Virus Genotypes In France: Relation Ship With Epidemiology, Pathogenicity And Response To Interferon Therapy, *J Viral Hepatitis* 1999, 6: 435-43.
169. ZarskiJp Et Al Existe-Il Une Difference Entre Les Maladies Ayant Une Hépatite Chronique C De Génotype 1a Et Ceux De Génotype1b , *Inserm* 548 AFEF 2005.
170. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Et Al. Prévalence Of Diabets Mellitus Among Persons With Hepatitis C Virus In The United States. *Ann Intern Med* 2000 ;133 : 592 – 9 [Medline].
171. Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, Insulin Resistance, And Diabetes: Clinical And Pathogenic Data. *Liver Intern* 2009.
172. Mehta SH, Brancati, Starthdee SA, Etal. Hepatitis C Virus Infection And Incident Type 2 Diabetes. *Hépatology* 2003; 38: 50 – 6 [Medline]
173. Hui JM, Sud A, Farell GC, Et Al. Insuline Résistance Is Associated With Chronic Hepatitis C Virus Infection And Filuosisprogression, *Gastro Entrology* 2003; 125 : 1695 – 704 (Medline)
174. Romero – Gomez M, Del Mar Viloría M, Andrade RJ et al, Insulin Resistance Impairs Sustained Response Rate To Peg Interferon Plus Ribavirin In Chronic Hepatitis C Patients. *Gastro Enterology*2005 ; 128 : 636 – 41 [Medlin].
175. Romero – Gomez M, Fernandez – Rodriguez CM, Andrade RJ Et Al. Effect Of Sustained Virological Response To Treatment On The Incidence Of Abnormal Glucose Values In Chronic Hepatitis C. *Hepatology*2008 ; 721-7 [Medline].
176. Bressler BL, Guindim, Tomlinson G, Heath Cote J. High Body Mass Index Is An Independent Risk Factor For Non Response To Antiviral Treatment In Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2003 ; 38 : 639 – 44.
177. Chen HF, Chen P, Li CY. Risk Of Malignant Neoplasms Of Liver And Biliary Tract In Diabetic Patients. Withdifferentage And Sexstratificatious. *Hepatology* 2010 ; 52 : 155 – 63.
178. Lawrence Serfaty. Fautie Prendre En Compte L'insulinorésistance Chez Les Patients Attaints D'hépatite C. In : *Hepatogastroenterologie Et Oncologie Digestive* Novembre 2010 ; Vol 17 (Suppl 5) :
179. Serfaty M, Negro F. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4: 1859 – 1862.
180. Fartoux L, Poujol Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin Resistance Is A Cause Of Steatosis And Fibrosis Progression I, Chronic Hepatitis C, *Gut* 2005; 54: 1003-8.
181. Poustchi H, Negro F, Hui J, Cua IH, Brandt LR, Kench JG, Et Al Insulin Resistance And Response To Therapy In Patients Infected With Chronic Hepatitis C Virus Genotypes 2 And 3. *J Hepatology*2008 ; 48 : 28 – 34.
182. Knobler H, Zhornicky T, Sansdler A, Haran N, Ashur Y, Schattner A. Tumor Necrosis Factor – Alpha- Induced Insulin Resistance May Mediate The Hepatitis C Virus- Diaberts Association. *Am J Gastro Enterol*2003 ; 98 : 2751 – 6

183. Walsh Mj, Jonsson Jr, Richardson Mm, Lipka Gm, PurdirDm, Clouston Ad, Et Al. Non Reponse To Antiviral Therapu Is Associated With Obesity And Increases Hepatic Expression Of Suppressor Of Cytokine Signaling 3 (SOCS-3)In Patients With Chronic Hepatitis C, *Viral Genotype1 Gut* 2006; 55: 529-35.
184. Goh P G, Kim H J, Et Al. Importance Of Medication Adherence To Peg Interferon Ribavirine Combination Therapy In Patients With Chronic Hepatitis C, *Korean J Gastro Enterol* 2011, 57: 294-301.
185. Pattullo V, Heathcote J E, Wong D K. Superior Response To Pegylated Interferon And Ribavirin In Asians With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2010; 4: 723-31.
186. KAU A, VER MEHREN J, SARRAZIN C, Treatment Predictors Of A Sustained Virologic Response In Hepatitis B And C. *Journal Of Hepatology* 2008;49:634-651.
187. Mc Hutchison J Et Al, For The Ideal Study Team. Peg Interferon Alfa 2a Or Alpha 2b With Ribavirin For Treatment Of Hepatitis C Infection *N Eng/Med* 2009, 361(6): 580-593.
188. Ghany Mg, Strader Db, Thomas Dl, Seef Lb. Diagnosis, Management ,And Treatment Of Hepatitis C, An Update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
189. Poynard T, Morra R, Halfon P, Casteral L, Ratziu V, Imbert Bismuth F ,Et Al. Metanalysis Of Fibrotest Diagnosis Value In Chronic Liver Disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 40.
190. HAS, Strategies De Dépistages Biologiques Des Hepatitis B Et C, 2011, HAS : Saint –Denis La Plaine P33.
191. Raphaël Belleuf, Effet Anti Fibrosant Du Traitement De L'hépatite C : Comparaison De La Trithérapie Et De La Bithérapie (Etude Cas-Temoin) Thèse Soutenue 17 Mai 2013.
192. Poynard T Et Al, Impact OfPegylated Interferon Alfa-2b And Ribavirin On Liver Fibrosis In Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastro Enterology*, 2002.122 (5): P1303-13.
193. Poynard T, Morra R, Ingiliz P, Imbert-Bismut F, Thabut D, Messous D, Et Al. Biomarkers Of LiverFibrosis. *Adv Clin Chem*2008 ; 46 :131 -60.
194. Vergniol L, Foucher J, Castéral L, Bernard Ph, Tourman R, Terrebonne E, Et Al.Changes Of Non-Invasive Markers Ans Fibroscan Values During HCV Treatment. *J Viral Hepat*2009 ; 16 : 132-40.
195. Poynard T, Mc Hutchison J, Manns M, Myers Rp, Albrecht J, Biochemical Surrogate Marker Of Liver Fibrosis And Activity In A Randomized Trial Of Peginterferon Alfa-2b, And Ribavirin *Hepatology* 2003; 38: 481-92.
196. De LédinghenV ,Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Vhermak F, Le Bail B, Et Al. Non Invasive Tests For Fibrosis And Liver Stiffness Predict 5-Year Survival Of Patients Chronically Infected With Hepatitis B Virus. *Aliment PharmacolTher* 2013;37: 979-88.
197. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard Ph, Le Bail B, Merrouche W, Et Al. Non Invasive Tests For Fibrosis And Liver Stiffness Predict 5-Year Out Comes Of Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1970-9.
198. Vergniol J, Et Al: No Invasive Tests For Fibrosis And Liver Stiffness Predict 5-Year Aut Comes Of Patients With Chronic Hepatitis C, *Gastroenterology* ,2011,140(7): P1970-9; 1979e1-3.
199. Foucher J Et Al, Diagnosis Of Cirrhosis By Transient Elastography (Fibroscan): A Prospective Study: *Gut*, 2006,55 (3): P403-8.
200. Cardoso AC, Moucari R, Boyer N, Asselah T, Laatar A, RipaultMp, Et Al. Positive Impact Of Antiviral Therapy On The Long Term Outcome Of Chronic Hepatitis Patients With Cirrhosis *Hepatology* 2007; 46: 346.
201. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegno L, Mazella G, Et Al. Sustained Virological Response To Interferon Alpha Is Associated With Improved Outcome In HCV Related Cirrhosis :Aretrospective Study *Hepatology* 2007 ; 45 : 579-87.
202. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, Et Al. Slow Regression Of Liver Fibrosis Persumed By Repeated Biomarkers After Virological Cure In Patients With Chronic Hépatitis C . *J Hepatol* 2012; 59: 675-83.
203. Poynard T, AfdhalNh, Perspectives On Fibrosis Progression In Hepatitis C : An A La Carte Approach To Risk Factors And Staging Of Fibrosis. *AntivirTher* 2010; 15: 281- 91.
204. Mc Hutchison Jg, LawitzEj, Shiffman Ml, Et Al. For The IDEAL Study Team Peginterferon Alfa-2b Or Alfa-2a With Ribavirin For Treatment Of Hepatitis C Infection *N Eng/J Med* 2009 ; 361 : 580-93.
205. FerenciPb, Laferl U, Scherzer H, Maieron Tm, Gschwantler E, 24 Weeks Treatment Regim With Peg Interferon Alpha -2a (40kda) (Pegasys ®) Plus Ribavirin (Copegus ®) In HCV Genotype 1 Or 4 Super Responders, [Abstract]. *J Hepatol* 2006; 44:56.
206. Martinot ,Peignoux M, Maylin S, Moucari R, Et Al. Virological Response At 4 Weeks To Predict Out Come Of Hepatitis C Treatment With Peg Interferon And Ribavirin. *AntivirTher* 2009; 13 701-7.
207. Ferenci P, Fried Mw, Shiffman Ml, Smith Ci, Marinos G, Goncales Jr, Fl, Et Al. Predicting Sustained Virological Responses In Chronic Hepatitis C Patients Treated With Peg Interferon Alfa -2a (40kd) / Ribavirin *J Hepatol* 2005; 43: 425-33.
208. Sulkowski M Et Al. *J Hepatol* 48 : Abstract 991. *Easl* 2008.
209. Boulest In A, Kamar N, Sandres-Saune K, Legrand-Abravanel F, Alric L, VineJp, Et Al. Twenty-Four Hour Kinetic Of Hepatitis C, Virus And Antiviral Effet Of Alpha-Interferon. *J Med Virol* 2006;78: 365-71.

210. Sulkowski Ms, Schiffman M L, Et Al. Hepatitis C Virus Treatment – Related Anemia Is Associated With Higher Sustained Virologic Response Rate. Gastro Enterology 2010; 139:1602-11.
211. Mc Hutchison J G et al. NEJM 2009; 361:580-93.
212. Andre P, Perlemuter G, Budkowska A, Et Al. Hepatitis C Virus Particules And Lipoprotein Metabolism. Semin Liver Dis 2005 ; 25 :93-104.
213. Ramcharan D, Wahed A S, Conjeevaramhs, Et Al. Associations Between Serum Lipids And Hepatitis C Antiviral Treatment Efficacy. Hepatology 2010; 52: 854-63.
214. Patel K, Zekry A, Mc Hutchison J G. Steatosis And Chronic Hepatitis C Virus Infection: Mechanisms And Significance. Clin Liver Dis 2005; 9: 399 – 410.
215. Fartoux L, Poujol- Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin Resistance Is A Cause Of Stéatosis And Fibrosis Progression In Chronic Hepatitis C. Gut 2005; 54: 1003-8.
216. Chen HF, Chen P, Li Cy-Risk Of Malignant Neoplasms Of Liver And Biliary Tract In Diabetic Patients With Different Age And Sex Stratification. Hepatology 2010, 52: 155-63.

CHAPITRE XXII
ANNEXES

Annexe I : Fiche de recueil de données

FICHE 1 FICHE EPIDEMIO – CLINIQUE	
Nom :	Wilaya d'origine :
Prénom :	Situation familiale :
Age :	Profession :
Date de naissance :	Adresse :
Lieu de naissance :	N° téléphone :
Circonstances de diagnostic	Facteurs de risques
<p>Date 1^{ère} sérologie positive :</p> <p>1. - Dépistage :</p> <p style="padding-left: 20px;">Prénuptial :</p> <p style="padding-left: 20px;">Familial :</p> <p style="padding-left: 20px;">Professionnel :</p> <p style="padding-left: 20px;">Don de sang :</p> <p style="padding-left: 20px;">Pendant la grossesse</p> <p>2 - Bilan sanguin :</p> <p style="padding-left: 20px;">Préopératoire :</p> <p style="padding-left: 20px;">Systématique :</p> <p style="padding-left: 20px;">De suivi :</p> <p style="padding-left: 20px;">Bilan d'une cytolyse :</p> <p>3 - Existence de symptômes cliniques :</p> <p style="padding-left: 20px;">Asthénie :</p> <p style="padding-left: 20px;">Ictère :</p> <p style="padding-left: 20px;">Autres :</p> <p>4 - Manifestations extra hépatiques liées au VHC</p> <p>5 - Découverte fortuite :</p> <p>6 - Autres :</p>	<p>Transfusion :</p> <p>Soins dentaires</p> <p>Accouchement :</p> <p>Endoscopies+ biopsies :</p> <p>Interventions chirurgicales</p> <p>Soins parentéraux :</p> <p>Diabétique, asthmatique</p> <p>Personnels soignants médical et paramédical :</p> <p>Scarification, hijama ,autre</p>
	<p>Sources nosocomiale ou hospitalière</p> <p style="padding-left: 20px;">Transfusion :</p> <p style="padding-left: 20px;">Soins dentaires</p> <p style="padding-left: 20px;">Accident d'exposition au sang</p> <p style="padding-left: 20px;">Autres :</p> <p>Toxicomanie :</p> <p style="padding-left: 20px;">Intra veineuse ou nasale</p> <p>Transmission Intra familiale :</p> <p style="padding-left: 20px;">Conjoint</p> <p style="padding-left: 20px;">Autres membres de la famille</p> <p>Transmission sexuelle :</p> <p style="padding-left: 20px;">Partenaire multiple</p> <p style="padding-left: 20px;">Homosexuel</p> <p>Piercing, tatouage, mésothérapie</p> <p>Traitement traditionnel :</p> <p>Inconnue :</p>

Caractéristiques initiales du patient (1)	Caractéristiques initiales du patient (2)
<p>Paramètre : Poids : Taille : IMC : Tour de taille : T/A</p> <p>Addiction : Tabac : Alcool : Autres :</p> <p>Pathologies associées : Asthme HTA Diabète Cardiopathies, valvulopathies Pathologies thyroïdiennes Hyperthyroïdie Hypothyroïdie Affections dermatologiques Psoriasis Lichen Autres Autres pathologies associées</p>	<p>Examen du patient :</p> <p>Signes fonctionnels : Oui/Non Asthénie : Arthralgies : Autres :</p> <p>Signes physiques : Ictère Syndrome d'HTTP Autres</p> <p>Existence d'un syndrome métabolique pré thérapeutique : Poids IMC TT TG HDL TA Glycémie Score</p>

FICHE 2
FICHE BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Statut du patient avant le traitement:

Statut virologique :

PCR préthérapeutique :

Charge virale initiale :

Type - Génotypage 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou indéterminé

Sous Type a, b, c, ou inconnu

Statut Histologique :

Evaluation du score Métavir

PBF

Fibrotest

Fibroscan :

Score d'activité: A0/A1/ A2/A3

Score de fibrose : F0/ F1/ F2/F3/F4

Evaluation de la stéatose :Oui/Non

A l'Histologie / A la Morphologie

Statut Biochimique :

Cytolyse : Oui/Non

TGO : TGP :

Index HOMA :

Valeur :

Glycémie

Insulinémie

Bilan biologique préthérapeutique :

FNS : Hb, GB, PNN, Plaquettes

Glycémie :

Bilan hépatique :

TGO, TGP, GGT, Brb T, Brb D, PA

Bilan d'hémostase : TP, INR, Facteur V

Bilan rénal : Urée, Créatinine, Protéinurie des 24h

Bilan thyroïdien : TSH, FT3, FT4

Anticorps anti thyro globuline

Anticorps anti thyropéroxydase

Bilan lipidique :Cholestérol, trigl.,HDL, LDL

Index HOMA : Glycémie, Insulinémie

Auto anticorps : Anti ML, anti LKM1,Anti

NL, anti MT

Dosage gammaglobulines :

Pour les patients au stade de fibrose F4 :

Taux d'albumine :

Score Child

Score Meld

Bilan morphologique préthérapeutique :

Echographie abdominale + Echo Doppler

Fibroscopie digestive haute

Echo - Coeur

Téléthorax et fond d'œil

Evaluation psychiatrique :

Prise d'antidépresseurs

Autres

FICHE 3
FICHE BILAN DU SUIVI DU PATIENT SOUS TRAITEMENT

Date de début de Traitement :

Traitement administré:

Interferon alpha 2a peg+ Ribavirine

Posologie

Interféron Pegylé alpha 2a :

1 ampoule / semaine

½ ampoule / semaine

Ribavirine :15 mg / kg

Durée du traitement :

Durée du traitement poursuivi

Durée prévue

Arrêt prématuré : Oui/Non

Motif de l'interruption du traitement

Prolongation :Oui/Non

Motif de la prolongation :

Bilan biologique (1)

1^{ère} semaine : S₁

FNS : HB, GB, PNN, PQT

2^{ème} semaine : S₂

FNS : HB, GB, PNN, PQT

3^{ème} semaine : S₃

FNS : HB, GB, PNN, PQT

4^{ème} semaine : S₄ + PCR

PCR S₄

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

2^{ème} mois :

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

3^{ème} mois : S₁₂ + PCR

PCR S₁₂

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

4^{ème} mois :

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

Bilan biologique (2)

5^{ème} mois :

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

6^{ème} mois : S₂₄ + PCR

PCR S₂₄

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

7^{ème} mois :

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

8^{ème} mois :

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

9^{ème} mois :

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

10^{ème} mois :

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

11^{ème} mois :

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

12^{ème} mois : S₄₈ + PCR

PCR S₄₈

FNS : HB, GB, PNN, PQT

Glycémie, Urée, Créatinine, TGO, TGP, TP, TSH,

Uricémie

FICHE 4**FICHE BILAN DE SUIVI DU PATIENT A LA FIN DU TRAITEMENT**

<p>PCR fin de traitement :Charge virale</p> <p>Profil de réponse</p> <p>Répondeur :</p> <ul style="list-style-type: none">Réponse rapideRéponse précoce complèteRéponse précoce partielle <p>Non répondeur :</p> <ul style="list-style-type: none">Non répondeur partiel ou nul <p>Fibrotest (Score en fin de traitement)</p> <p>Bilan Biologique standart :</p> <ul style="list-style-type: none">Normal :Anomalies du bilan biologique: <p>Index HOMA</p> <ul style="list-style-type: none">GlycémieInsulinémie <p>Syndrome métabolique</p> <p>Persistence d'un syndrome métabolique en fin de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none">PoidsIMCTTTGHDLTAGlycémieScore	<p>Modification de posologie au décours du traitement :</p> <p>A quelle date :</p> <p>Pegasys :</p> <p>Ribavirine :</p> <p>Posologie a la fin du traitement :</p> <p>Pegasys :</p> <p>Ribavirine :</p> <p>Nécessité de l'administration de facteurs de croissance :</p> <p>A quelle date :</p> <p>Facteurs de croissance hémato poïétique : Eprex</p> <p>Facteurs de croissance leucocytaires : neupogen</p> <p>Nécessité d'administration d'un TRT martial :</p> <p>Nécessité d'administration d'un TRT antidépresseur</p> <p>Nécessité d'administration d'un antihistaminique</p> <p>Nécessité de transfusion :</p> <p>Culôt globulaire ou plaquettaire</p>
---	--

FICHE 5**FICHE BILAN DE SUIVI DU PATIENT 6 MOIS PARÈS LA FIN DU TRAITEMENT**

PCR 6 mois après arrêt de traitement : Charge virale :

RVS : Positive/Négative

Profil de réponse :

Répondeur :

Réponse rapide

Réponse précoce complète

Réponse précoce partielle

Non répondeur :

Non répondeur partiel ou nul

Rechuteur : Oui/Non

Effets secondaires du traitement : (date d'apparition)

Mineurs

Sévères

Tolérance au Traitement :

Bonne

Moyenne

Mauvaise

Existence de séquelles après traitement :

Oui/Non

Si oui lesquelles :

Statut du patient 6 mois après arrêt du traitement :

Génotype :

Resultats des PCR :

PCR pré Thérapeutique

PCR S4, PCR S12, PCR S24, PCR S48, PCR S72

RVS : Positive/Négative

Profil de réponse

Répondeur rapide

Répondeur Précoce

Non répondeur

Rechuteur

Fibrotest (Score) :

Avant traitement :

Après traitement :

Index HOMA :

Avant traitement :

Après traitement :

Syndrome métabolique :

Avant traitement :

Après traitement :

Pour les patients F4 :

Plaquettes, Gamma GT

Score de Child

Score de Meld

Annexe II : Formule pour le calcul de l'index HOMA

$$\text{Index de HOMA } (\mu\text{U}) = \frac{(\text{Insulinémie à jeun } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glycémie à jeun (mmol/l)})}{22,5}$$

On peut également utiliser le QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) qui est l'indice d'insulino sensibilité : Indice d'insulino sensibilité : $1 / (\log [\text{Ins } (\mu\text{ui/ml})] + \log [\text{gly mg/dl}])$

Annexe III : Formule pour le calcul du Score APRI et Score FIB4

APRI
(Aspartate to Platelet Ratio Index)

$$\text{APRI} = \frac{\text{ASAT}(/\text{LSN}) * 100}{\text{Plaquettes} (10^9/\text{L})}$$

FIB-4
(Fibrosis-4)

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age}(\text{ans}) * \text{ASAT} (\text{UI/L})}{\text{Plaquettes} (10^9/\text{L}) * \sqrt{\text{ALAT} (\text{UI/L})}}$$

Annexe IV : Formule pour le calcul du Score de MELD et MELD-XI

MELD

(Model for End stage Liver Disease)

$$\text{MELD} = 3,78 \times \ln(\text{bilirubine [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{créatinine [mg/dl]}) + 6,43$$

MELD-XI*

(Model for End stage Liver Disease – Exclusion INR)

$$\text{MELD} = 5,11 \times \ln(\text{bilirubine [mg/dl]}) + 11,76 \times \ln(\text{créatinine [mg/dl]}) + 9,44$$

*Formule MELD modifiée pour patients cirrhotiques sous anticoagulants

Score de MELD : Model of End-Stage Liver Disease

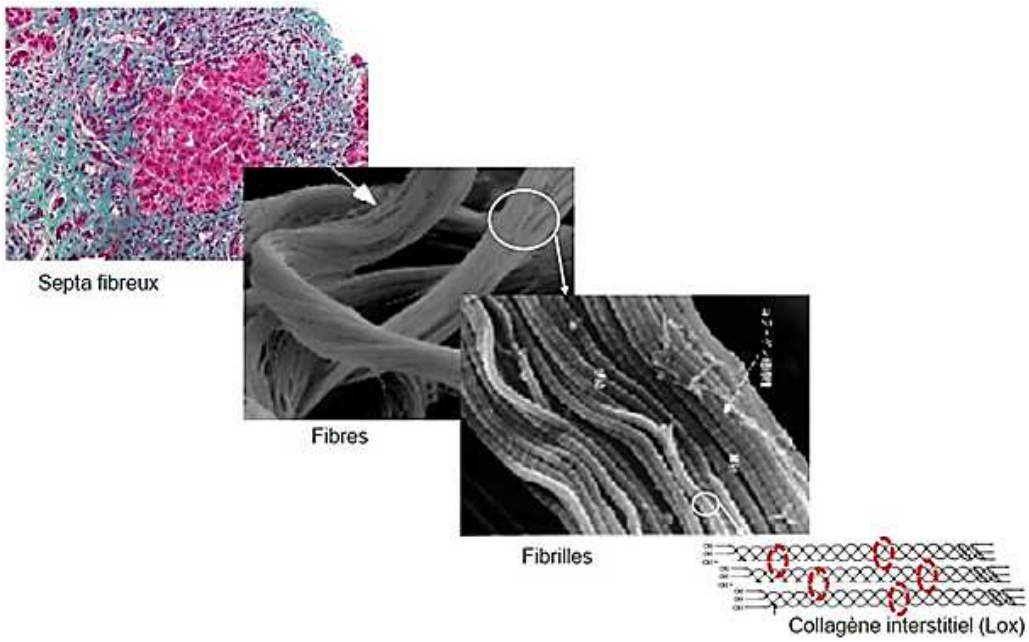
Est un système de notation pour évaluer la gravité d'une maladie hépatique chronique du foie. Il est également utilisé pour hiérarchiser la répartition des transplantations hépatiques.

- Pour le calcul du score MELD :
 - Toute valeur inférieure à 1 reçoit la valeur 1
 - Le score maximum pour le score de MELD est de 40
- Utilisation pratique du score MELD et traitement des patients porteurs d'une cirrhose post virale C par bithérapie pégylée.

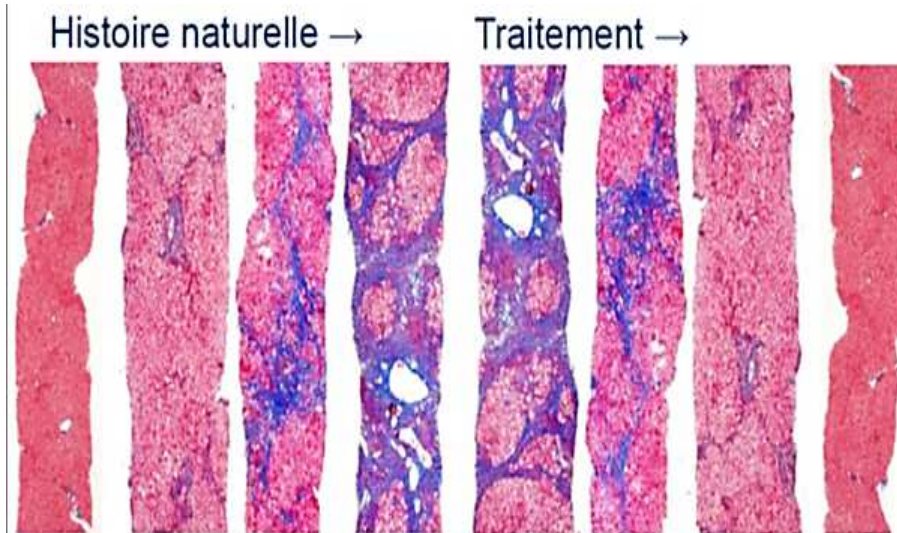
Score de MELD	% de décompensation de cirrhose
< 10	22
10 – 13	59
> 13	83

Source : Bronowicki 2009

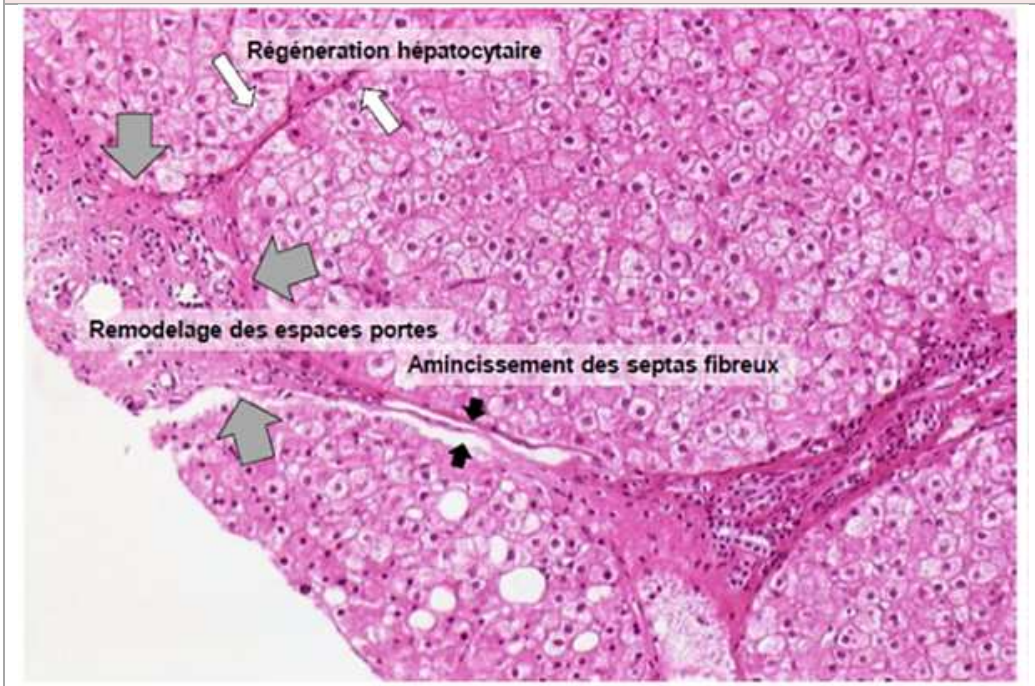
Annexe V : Structure et architecture de la fibrose



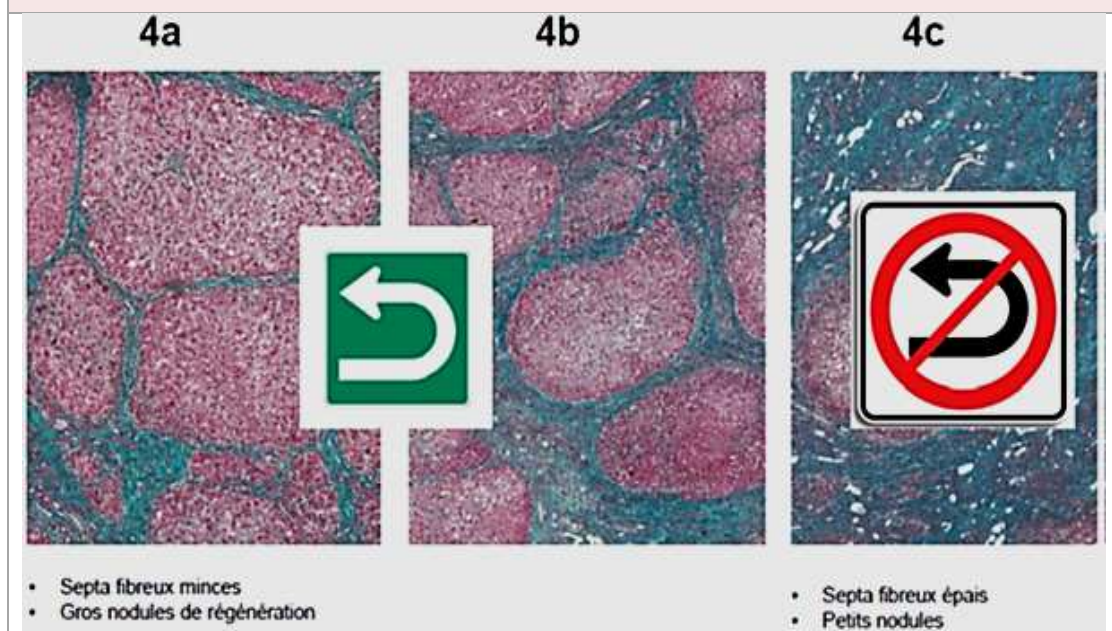
Annexe VI : Evolution de la fibrose dans les hépatites chroniques virales



Annexe VII : Schéma histologique de la régression de la fibrose/cirrhose
(Bedoss, AFEF Janvier 2014)



Annexe VIII : Score de Laennec : 3 stades de cirrhoses



Annexe IX : Facteurs impliqués dans une fibrogénèse accélérée et facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement anti-viral au cours d'une hépatite chronique C

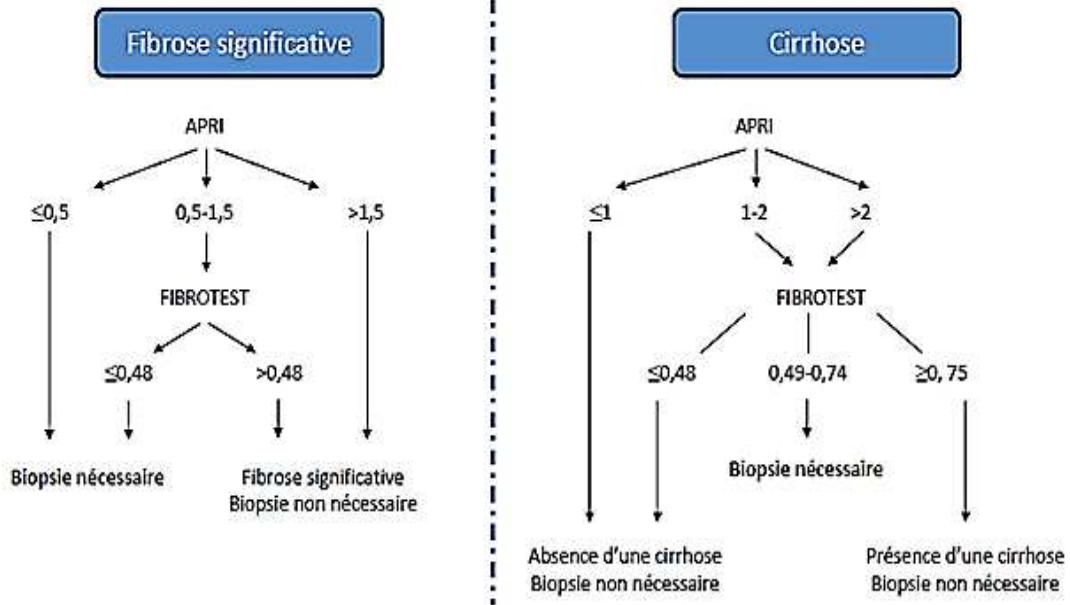
Facteurs impliqués dans une fibrogénèse accélérée au cours d'une hépatite chronique C

- Age > 40 ans
- Sexe masculin
- Consommation excessive et prolongée d'alcool (> 20 g/jour pour les femmes, > 30 g/jour pour les hommes)
- Tabac (effet probablement indirect, par le biais d'une inflammation hépatique augmentée)
- Cannabis
- Insulino-résistance/diabète de type II
- Surcharge en fer intrahépatique
- Co-infection par le virus de l'hépatite B
- Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine
- Immunosuppression (par exemple: après greffe d'organe)

Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement anti-viral au cours d'une hépatite chronique C

- Charge virale (mesurée dans le sérum)
- Génotype viral I
- Stade de la fibrose hépatique
- Age
- Sexe masculin
- Appartenance ethnique afro-américaine
- Insulino-résistance (score HOMA > 2)
- Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine
- Immunosuppression (par exemple: après greffe d'organe)

Annexe X : Algorithme de SAFE BIOPSY



Sebastiani G et coll. SAFE biopsy: a validated method for large-scaling staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49(6): 1821

Annexe XI : Aide mémoire de prescription de la bithérapie pégylée au cours de l'hépatite chronique C

Posologie recommandée de la ribavirine en association à PEGASYS®

Génotype	Dose quotidienne de ribavirine	Durée du traitement	Nombre de comprimés à 200 mg
G ₂ et G ₃	15 mg/Kg	24 semaines	4 (2 le matin, 2 le soir)
G ₁ , G ₄ , G ₅ et G ₆	<75 kg = 1000 mg	48 semaines	5 (2 le matin, 3 le soir)
	≥75 kg = 1200 mg		6 (3 le matin, 3 le soir)

Ajustement de la dose en cas d'anomalie hématologique

	Réduire la dose de PEGASYS® à 135/90/45µg	Arrêter PEGASYS®	Arrêter PEGASYS®+ ribavirine
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	<750 /mm ³	<500 /mm ³	
Plaquettes	<50 000 /mm ³ <25 000 /mm ³		<25 000 /mm ³

Adaptation posologique simple en cas d'anémie

Constantes biologiques	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour si :	Arrêter la ribavirine si :
Hb (Patients sans maladie cardiaque)	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hb (Patients avec un antécédent de maladie cardiaque)	Diminution ≥ 2 g/dl de l'Hb sur une période de 4 semaines de traitement (diminution définitive de la dose)	< 12 g/dl Après une période de 4 semaines à dose réduite

Annexe XII : Calcul du score Child-Pugh

	1 POINT	2 POINTS	3 POINTS
Encéphalopathie	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$)	<35	35 à 50	> 50
Albumine (g/L)	>35	28 à 35	<28
Taux de prothrombine (%)	>50	40 à 50	<40

Entre 5 et 6 points	Classe A
Entre 7 et 9 points	Classe B
Entre 10 et 15 points	Classe C

Score de Child-Pugh	Taux de survie à 1 an en %
Stade A	100%
Stade B	80%
Stade C	45%

Annexe XIII : Plusieurs scores d'atteinte hépatique ont été développés mais le plus pertinent, utilisé en pratique clinique demeure le score METAVIR

SCORE METAVIR

Score A (activité)

- Absente	A0
- Minimale	A1
- Modérée	A2
- Sévère	A3

Score F (fibrose)

- Absence de fibrose	F0
- Fibrose portale stellaire sans septa	F1
- Fibrose portale avec rares septa	F2
- Nombreux septa sans cirrhose	F3
- Cirrhose	F4

Annexe XIV : Scores du Fibrotest

CONVERSION ENTRE LE FIBROTEST ET LE STADE DE LA FIBROSE

Fibrotest	Estimation du stade de fibrose
0,75 - 1,00	F4
0,73 - 0,74	F3 - F4
0,59 - 0,72	F3
0,49 - 0,48	F2
0,32 - 0,48	F1 - F2
0,28 - 0,31	F1
0,22 - 0,27	F0 - F1
0,00 - 0,21	F0

CONVERSION ENTRE L'ACTITEST ET LE GRADE D'ACTIVITE

Actitest	Estimation du grade d'activité
0,64 - 1,00	A3
0,61 - 0,63	A2 - A3
0,53 - 0,60	A2
0,37 - 0,52	A1 - A2
0,30 - 0,36	A1
0,18 - 0,29	A0 - A1
0,00 - 0,17	A0

Ces résultats sont fiables à 80%

Annexe XV : Score METAVIR

Le score METAVIR apprécie deux éléments : l'activité (A₀ à A₃) et la fibrose (F₀ à F₄). Ses avantages sont qu'il est linéaire, qu'il dissocie clairement l'activité et la fibrose, et que sa reproductibilité intra- et inter-observateurs est excellente pour l'évaluation de la fibrose et satisfaisante pour celle de l'activité nécrotico-inflammatoire.

Activité nécrotico-inflammatoire (A)			
NECROSE PERIORTALE	ABSENTE OU MINIME	MODEREE	SEVERE
Absente	A0	A1	A2
Minime	A1	A1	A2
Modérée	A2	A2	A3
Sévère	A3	A3	A3
Absence d'activité nécrotico-inflammatoire			A0
Activité nécrotico-inflammatoire minime			A1
Activité nécrotico-inflammatoire modérée			A2
Activité nécrotico-inflammatoire sévère			A3
Fibrose (F)			
Absence de fibrose portale et péri-portale			F0
Fibrose portale et péri-portale sans septums			F1
Fibrose portale et péri-portale avec de rares septums fibreux			F2
Fibrose portale et péri-portale avec de nombreux septums fibreux			F3
Cirrhose			F4

Annexe XVI : Fibrotest

Il s'agit d'un score biologique de fibrose hépatique qui se calcule à partir de cinq paramètres sériques s :

- Haptoglobine
- Apolipoprotéine A₁
- Bilirubine totale
- Gamma-glutamyl-transpeptidase
- Alpha 2-macroglobuline

Il est ajusté selon l'âge et le sexe et varie de 0 à 1.

Pour la prédiction de fibrose significative (METAVIR > F₂), la performance diagnostique est d'environ 80%. Une correspondance entre la valeur du score et le stade de fibrose a été établie.

Par la suite, les auteurs du Fibrotest ont développé l'Actitest qui inclut un 6^{ème} paramètre : l'ALAT.

Fibrotest	Estimation du stade de la fibrose
0,75 – 1,00	F ₄
0,73 – 0,74	F ₃ –F ₄
0,59 – 0,72	F ₃
0,49 – 0,58	F ₂
0,32 – 0,48	F ₁ – F ₂
0,26 – 0,31	F ₁
0,22 – 0,27	F ₀ – F ₁
0,00 – 0,21	F ₀

Annexe XVII : Actitest

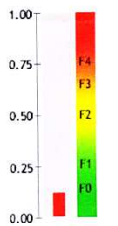
L'Actitest associe les valeurs du Fibrotest et l'ALAT, c'est un marqueur d'activité nécrotico-inflammatoire, alors que le Fibrotest évalue le degré de fibrose. Une correspondance entre la valeur de l'Actitest et l'activité nécrotico-inflammatoire a été établie.

Actitest	Estimation du grade d'activité
0,64 – 1,00	A ₃
0,61 – 0,63	A ₂ - A ₃
0,53 – 0,60	A ₂
0,37 – 0,52	A ₁ - A ₂
0,0 – 0,36	A ₁
0,18 – 0,29	A ₀ - A ₁
0,00 – 0,17	A ₀

Scores

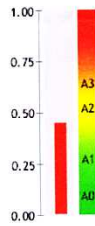
FibroTest/ActiTest Ref #1326

FibroTest



Score : 0.12
(F0)

ActiTest



Score: 0.45
(A1-A2)

Annexe XVIII : Fibroscan®

Le Fibroscan® utilise le principe de l'élastométrie impulsionnelle et donc mesure l'élasticité des tissus.

Les valeurs obtenues sont comprises entre 2,5 kPa et 75 kPa et sont la médiane de 10 mesures successives. Ses limitations sont l'ascite et la graisse thoracique. Il permet le diagnostic de la fibrose significative au cours de l'hépatite C avec une bonne performance diagnostique.

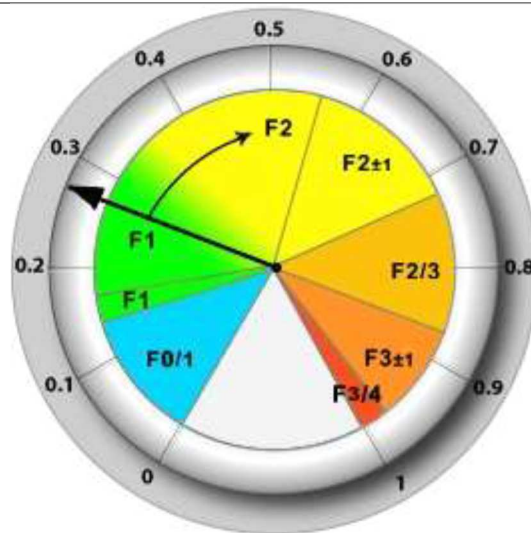


Annexe XIX : Hépascore®

L'Hépascore® combine la mesure de quatre marqueurs sanguins : alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique, bilirubine totale et gamma-glutamyl-transpeptidase, avec un ajustement sur le sexe et l'âge (HAS, 2008).

Annexe XX : FibroMètre®

Le FibroMètre® est un score non invasif de fibrose basé sur la mesure de neuf marqueurs sanguins : alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique, numération plaquettaire, taux de prothrombine, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, urée, bilirubine totale et gamma-glutamyl-transpeptidase, avec un ajustement sur l'âge et le sexe (HAS, 2008). Le FibroMètre® est adapté à chaque étiologie et précise, en plus du score de fibrose, le pourcentage de fibrose dans le foie, appelé aire de fibrose. Il existe un FibroMètre® spécifique pour les hépatopathies d'origine virale, alcoolique et métabolique (stéatose). Ce test génère un score de fibrose avec une équivalence en stade Metavir F (BioLiveScale, 2011).



Annexe XXI : Diagnostic virologique

PCR en temps réel :

Détection quantitative de l'ARN viral du VHC technique fondée sur l'amplification d'une région cible du génome viral.

— La présence de l'ARN viral du VHC signe l'existence d'une réplication virale.

— L'absence de l'ARN du VHC avec une sérologie VHC positive peut évoquer une infection ancienne guérie. La **quantification de l'ARN viral** détermine la charge virale permettant d'évaluer le degré de réplication du VHC chez le patient.

Les techniques moléculaires actuellement disponibles pour la détection et la quantification du génome du VHC reposent sur des méthodes d'amplification en temps réel (PCR en temps réel).

La PCR en temps réel est une méthode sensible avec un seuil de détection de 12 à 15 UI/ml selon les trousse).

La technique utilisée chez nos patients présente un seuil de détectabilité de 15UI/ml et a été réalisé dans un laboratoire accrédité. La détermination du génotype fait appel à une amplification des régions cibles du génome viral (région 5' non codante, région NS5B) les produits d'amplification sont analysés soit par séquençage direct soit par hybridation inverse. Permet d'identifier les génotypes et les sous-types du VHC.

PCR : Polymerase Chain Reaction

C'est l'amplification en chaîne polymérase, méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, qui permet de dupliquer en grand nombre (avec un facteur de multiplication de l'ordre du milliard) une séquence d'ARN ou d'ADN connue, à partir d'une faible quantité (de l'ordre de quelques picogrammes) d'acide nucléique (séquences spécifiques d'ARN qui est l'amplicon) et d'amorces spécifiques constituées d'oligonucléotides de synthèse de 20 à 25 nucléotides).

On peut ainsi, détecter la présence du virus VIH ou mesurer une charge virale (concentration du virus dans le plasma), des traces d'OGM (organismes génétiquement modifiés) ou encore des virus d'hépatite B, C et D.

La « PCR en temps réel » (Real-time PCR) est une révolution dans l'utilisation de la PCR, cette technique consiste à mesurer la quantité d'ARN polymérisé à chaque cycle (temps réel) grâce à un marqueur fluorescent. Elle permet par son principe de faire des mesures quantitatives (PCR quantitative ou qPCR), elle nécessite des thermocycleurs particuliers.

Prélevement et interprétation de la PCR

Prélevement de sang total sur tube EDTA acheminé dans les 4 heures au laboratoire à température ambiante pour préserver l'antigénicité et la qualité des acides nucléiques.

Le coût de la PCR est élevé estimé à 30 000 DA.

Les résultats de la PCR quantitative sont exprimés en 3 Unités équivalentes en :

Copies/ml - Unités Internationales (UI/ml) - \log_{10} UI/ml

Conversion des copies en log se fait comme :

— 500 copies/ml = 2,7 log

— 1000 copies/ml = 3,0 log

— 10000 copies/ml = 4,0 log

— 100000 copies/ml = 5,0 log

Récemment, l'OMS a validé l'expression en UI et en log pour un langage international commun.

Annexe XXII : Seuils du Fibroscan et Fibrotest ainsi que le taux de survie à 5 ans correspondant

Valeur du Fibroscan (kPa)	Survie globale à 5 ans	Valeur du Fibrotest	Survie globale à 5 ans
≤ 9,5	96%	≤ 0,75	97%
> 9,5	77%	> 0,75	87%
> 20	66%	> 0,80	66%
> 30	57%	> 0,85	75%
> 40	47%	> 0,90	69%
> 50	42%	> 0,95	0%

Source : VERGNIOL et al. Gastroenterology 2011

Annexe XXIII : Critères du syndrome métabolique
Calcul du Score
(Fédération Internationale du Diabète - 2005)

① Tour de taille ≥ 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme

② Triglycérides $\geq 1,5$ g/l ou traitement spécifique de l'anomalie lipidique

③ HDL-cholesterol $< 0,4$ g/l chez l'homme et 0,5g/l chez la femme ou traitement spécifique de l'anomalie lipidique

④ Tension artérielle diastolique ≥ 85 mm Hg et / ou systolique ≥ 130 mm Hg

⑤ Glycémie à jeun $> 1,0$ g/l ou diabète de type 2 avéré

1 : Critère présent

0 : Critère absent

Le diagnostic du syndrome métabolique est retenu si le score ≥ 3 dont l'**obésité abdominale obligatoire**.

RÉSUMÉS

Résumé

TITRE : Evolution des patients porteurs d'une infection chronique post hépatitique virale C sous traitement par bithérapie pégylée

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS :

Le traitement de l'hépatite chronique C, repose sur une bithérapie pégylée associant interféron pégylé et ribavirine, seule option thérapeutique disponible en Algérie à l'heure actuelle. Les inhibiteurs de protéase de première génération, première vague (télaprevir et bocéprevir) étant très peu utilisés, vu la difficulté de leur utilisation et la gravité potentielle de leurs effets secondaires (AFEF, 2014).

L'intérêt de réaliser une étude dont les objectifs principaux seraient d'évaluer la réponse virologique prolongée au traitement antiviral et de déterminer les facteurs prédictifs de bonne réponse thérapeutique.

SUJETS ET METHODOLOGIE :

Il s'agit d'une étude longitudinale prospective. La population d'étude (N=131) a été colligée au niveau du service de gastro-entérologie du CHU d'Oran, Centre à vocation régionale où tous les schémas de traitement ont été instaurés. Le recueil des informations sur les patients s'est fait prospectivement de 2009 jusqu'à l'année 2012. Tous les patients ont eu une évaluation du stade de fibrose par PBF et/ou FIBROTEST en préthérapeutique. On admet que 9,2% ont bénéficié d'un traitement d'emblée sans évaluation préalable de fibrose, en regard des recommandations puisqu'il s'agit de génotype 2. Le suivi par le FIBROTEST a été réalisé chez l'ensemble des malades un an après arrêt du traitement : les taux de réponse virologique ont été calculés en intention de traiter (IT), c'est-à-dire par rapport à la totalité des patients ayant reçu le traitement.

RESULTATS et DISCUSSION :

Ou observe une prépondérance des génotypes 1 et 2 avec une prévalence de 95,8 % et des fréquences respectives de 49,8% et 45,8%. On note une prédominance du sexe masculin avec un IMC moyen de 26,7 ce qui correspond à la catégorie « surpoids » :

- 16,6% des patients présentent un syndrome métabolique.
- 42% des cas se trouvent à un stade de fibrose (F0, F1), 22,9 % présentent une atteinte hépatique modérée (F2) et 26% se trouvent à un stade avancée (F3, F4).
- L'insulino résistance virale définie par un index de HOMA 3, est présente chez 28,6% des patients.
- Dans l'ensemble des réponses, (les taux de réponse virologique ont été calculés en intention de traiter) 71,8% ont en une RVS+, 18,3% sont des non répondeurs et 9,9% des rechuteurs.
- 6,1 % des patients ont du interrompre leur traitement
- 43,5 % des patients sont diabétiques dont 26% présentent un diabète de type 2
- Les signes prédictifs de bonne réponse thérapeutique dans notre étude sont représentées par l'apparition d'une anémie précoce, une virémie faible et une une fibrose < F3, une réponse précoce complète et hyper triglycéridémie initiale.

CONCLUSION :

La fibrose étant un facteur pronostic majeur de l'évolution au cours de l'hépatite chronique C, son évaluation après traitement s'impose pour confirmer son amélioration mais aussi pour vérifier l'absence de progression surtout en présence de cofacteurs de fibrogénèse. L'apport du FIBROTEST® dans le suivi est satisfaisant avec une VPP et VPN respectivement de 96,4% et 74,6%.

L'accès pour un plus grand nombre de patients aux traitements, soulève le problème du dépistage de l'infection à VHC. En effet la politique actuelle de dépistage dans les groupes à risques à montré ses limites. Le coût élevé des nouveaux traitements, implique des indications et des choix raisonnables dans leur utilisation. Il serait judicieux d'évaluer l'impact de ces nouvelles molécules sur l'évolution de la fibrose. Ces données suggèrent que l'hépatite C reste une maladie hépatique, nécessitant une surveillance rapprochée, même après éradication du virus. L'éradication de l'infection devient un objectif réaliste et passe obligatoirement par l'identification des patients atteints d'hépatite C en l'absence d'un vaccin disponible.

MOTS-CLES : Virus de l'hépatite C, Bithérapie pégylée, Syndrome métabolique, Indice HOMA, Performance du Fibrotest, Facteurs prédictifs de réponse au traitement, Progression de la fibrose

Summary

TITLE: Evolution of patients carrying a chronic viral infection post hepatitis C under treatment with pegylated combination therapy

PROBLEM AND OBJECTIVES :

The treatment of chronic hepatitis C, based on a combination therapy with pegylated interferon and ribavirin, only therapeutic option available in Algeria at this time. The first-generation protease inhibitors, first wave (telaprevir and boceprevir) is used very little, given the difficulty of their use and the potential severity of their side effects (AFEF, 2014).

The interest of a study whose main objectives are to assess the sustained virological response to antiviral therapy and to identify predictors of good response.

SUBJECTS AND METHODOLOGY:

This is a prospective longitudinal study. The study population (N = 131) was gathered at the Gastroenterology Service of the University Hospital of Oran, Centre with a regional focus where all regimens were introduced. The collection of patient information has been prospectively from 2009 to 2012. All patients underwent assessment of fibrosis stage by PBF and / or Fibrotest in pretreatment. It is assumed that 9.2% had received treatment immediately without prior assessment of fibrosis, against the recommendations since this genotype 2. Followed by FibroTest was performed in all patients a year after stopping treatment: virologic response rates were calculated by intention to treat (IT), which is to say in relation to all patients who received treatment.

RESULTS and DISCUSSION:

a preponderance observed genotypes 1 and 2 with a prevalence of 95.8% and respective frequencies of 49.8% and 45.8%. A male predominance is noted with an average BMI of 26.7, which corresponds to the "overweight" category:

16,6% of patients with metabolic syndrome.

42% of cases are at a stage of fibrosis (F0, F1), 22.9% with moderate hepatic impairment (F2), and 26% are at an advanced stage (F3, F4).

L'insulino viral resistance defined by a HOMA index of 3 is present in 28.6% of patients. In all the answers (virologic response rates were calculated ITT) 7

1.8% have an SVR + 18.3% are non-responders and relapsers 9.9%.

6.1% of patients have their treatment interrupted

43.5% of patients were diabetic, 26% have type 2 diabetes

Predictive signs of good response in our study are represented by the appearance of early anemia, low viremia and fibrosis <F3, complete early response and hyper initial triglyceride.

CONCLUSION:

Fibrosis is a major prognostic factor in the evolution of chronic hepatitis C, his assessment after treatment is necessary to confirm its improvement but also to verify the absence of progress especially in the presence of cofactors fibrogenesis. The contribution of Fibrotest® in monitoring is satisfactory with PPV and NPV of 96.4% and 74.6% respectively.

Access to a greater number of patients to treatment, raises the problem of infection screening HCV. Indeed the current policy of screening in risk groups has shown its limits. The high cost of new treatments involves indications and reasonable choices in their use. It would be wise to assess the impact of these new molecules on the development of fibrosis. These data suggest that hepatitis C remains liver disease, requiring close monitoring, even after eradication of virus. The eradication of infection was a realistic goal and necessarily involves the identification of patients with hepatitis C, the absence of a vaccine available.

KEYWORDS : Hepatitis C, pegylated Dual Therapy, Metabolic syndrome, HOMA index, Performance Fibrotest, predictive factors of response to treatment, fibrosis progression

ملخص

العنوان: تطور المرضى الحاملين العدوى المزمنة الفيروسيّة C hepatitic تحت العلاج المركب pegylated

المشكلة والأهداف:

علاج التهاب الكبد المزمن C، على أساس الجمع بين العلاج مع مضاد للفيروسات pegylated وربيفيرين، الخيار العلاجي الوحيد المتاح في الجزائر في الوقت الحالي. مثبطات الأنزيم البروتيني الجيل الأول، الموجة الأولى (boceprevir و telaprevir) يستخدم قليلا جدا، نظرا لصعوبة استخدامها وشدة الاحتمالات من آثارها الجانبية (AFEF، 2014). المصلحة من دراسة أهدافها الرئيسية هي لتقييم الاستجابة الفيروسيّة المطردة للعلاج المضاد للفيروسات وتحديد تنبؤ استجابة جيدة.

المواضيع والمنهجية:

هذه دراسة طولية مستقبلية المحتملين. وجمعت عينة الدراسة (N = 131) في خدمة الجهاز الهضمي في مستشفى جامعة وهران، مركز مع التركيز على المستوى الإقليمي حيث تم إدخال جميع الأنظمة. وقد تم جمع المعلومات المتعلقة بالمرضى بأثر رجعي من عام 2009 إلى عام 2012. وخضع جميع المرضى تقييم مرحلة التليف التي كتبها PBF و / أو Fibrotest في المعالجة. ومن المفترض أن 9.2% تلقوا العلاج على الفور دون تقييم مسبق من التليف، ضد توصيات منذ تم إجراء هذا النمط الجيني 2. تليها FibroTest في جميع المرضى بعد عام من وقف العلاج: حسب معدلات الفيروسيّة استجابة من قبل نية لعلاج (IT)، وهذا يعني بالنسبة لجميع المرضى الذين تلقوا العلاج.

النتائج والمناقشة:

نلاحظ غلبة المورثات 1 و 2 على انتشار 95.8% والترددات كل من 49.8% و 45.8%. ويلاحظ غلبة الذكور حيث بلغ متوسط مؤشر كتلة الجسم 26.7، والتي تتطابق مع فئة "زيادة الوزن": 6.16% من المرضى الذين يعانون من متلازمة التمثيل الغذائي. 42% من الحالات هي في مرحلة التليف (F0)، (F1)، 22.9% مع اختلال كبدي معتدل (F2)، و 26% منهم في مرحلة متقدمة (F3)، (F4).

المقاومة الانسولونية التي يحددها مؤشر HOMA من 3 موجودة في 28.6% من المرضى. في كل الأجوبة (تم حساب معدلات الفيروسيّة استجابة 71.8 (ITT) لديها 18.3% SVR + وغير المستجيبين والمنتكسين 9.9%.

6.1% من المرضى قد علاجهم توقف

43.5% من المرضى الذين كانت لمرضى السكري، و 26% لديهم مرض السكري من النوع 2 يتم تمثيل علامات التنبؤية للاستجابة جيدة في دراستنا قبل ظهور فقر الدم في وقت مبكر، وانخفاض فيروسيّة الدم وتليف >F3، استجابة كاملة في وقت مبكر والدهون الثلاثية الأولى فرط.

الخلاصة:

التليف هو عامل النذير رئيسيا في تطور التهاب الكبد المزمن C، تقييمه بعد العلاج ضروري لتأكيد التحسن ولكن أيضا للتحقق من عدم وجود تقدم خاصة في ظل وجود العوامل المساعدة تكون الألياف. مساهمة Fibrotest في رصد مرضية مع القيمة التنبؤية للجابية والسلبية وصافي القيمة الحالية من 96.4% و 74.6% على التوالي.

الوصول إلى عدد أكبر من المرضى للعلاج، يثير مشكلة فحص فيروس التهاب الكبد الوبائي. والواقع أن السياسة الحالية للفحص في المجموعات المعرضة للخطر وقد أظهرت حدوده. ارتفاع تكلفة علاجات جديدة تتضمن مؤشرات وخيارات معقولة في استخدامها. قد يكون من الحكمة لتقييم تأثير هذه الجزيئات الجديدة على تطوير التليف. وتشير هذه البيانات إلى أن التهاب الكبد C لا يزال مرض الكبد، مما يتطلب مراقبة وثيقة، حتى بعد القضاء على الفيروس. القضاء على العدوى يصبح هدفا واقعي، وينطوي بالضرورة على تحديد المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد C في حالة عدم وجود لقاح متوفر.

كلمات البحث: التهاب الكبد C، pegylated العلاج المزدوج، ومتلازمة التمثيل الغذائي، ومؤشر حوما الأداء Fibrotest، والعوامل التنبؤية للاستجابة للعلاج، تليف التقدم.

