

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
MALI
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO

Année Académique : 2019-2020

REPUBLIQUE DU

Un Peuple-Un But-Une Foi



FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMOS)

N° /...../

THEME

**FACTEURS DE RISQUE ET EFFICACITE DES
ANTIVIRAUX A ACTION DIRECT CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE VIRALE C
AU SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES
ET TROPICALES DU CHU DU POINT G.**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le.../.../2021

Devant la faculté de Médecine et d'odontostomatologie

Par : Mlle Maimouna Nayé DIAWARA

**Pour obtenir le grade de docteur en médecine
(Diplôme d'état)**

Jury

PRESIDENT DU JURY

: Professeur Flabou BOUGOUDOGO

MEMBRES DU JURY

: Docteur Mamadou KEÏTA

: Docteur Oumar MAGASSOUBA

CO-DIRECTEUR DE THESE : Docteur Yacouba CISSOKO

DIRECTEUR DE THESE : Professeur Sounkalo DAO

ADMINISTRATION

DOYEN : **M. Seydou DOUMBIA** - Professeur

VICE-DOYENNE : **Mme Mariam SYLLA** - Professeur

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : **M. Mozon TRAORÉ** - Maitre-assistant

AGENT COMPTABLE : **M. Yaya CISSE** - Inspecteur de trésor

LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE

1. M. Yaya FOFANA	Hématologie
2. M. Mamadou L. TRAORÉ	Chirurgie Générale
3. M. Mamadou KOUMARÉ	Pharmacologie
4. M. Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
5. M. Aly GUINDO	Gastro-entérologie
6. M. Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
7. M. Sinè BAYO	Anatomie-pathologie et Histo-Embryologie
8. M. Sidi Yaya SIMAGA	Santé-Publique
9. M. Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne
10. M. Boukassoum HAIDARA	Législation
11. M. Boubacar Sidiki CISSÉ	Toxicologie
12. M. Massa SANOGO Chimie	Analytique
13. M. Sambou SOUMARÉ	Chirurgie Générale
14. M. Abdou Alassane TOURÉ	Orthopédie-Traumatologie
15. M. Daouda DIALLO	Chimie-générale et Minérale
16. M. Issa TRAORÉ	Radiologie
17. M. Mamadou K. TOURÉ	Cardiologie
18. Mme. Sy Assitan TOURÉ	Gynéco-Obstétrique
19. M. Salif DIAKITÉ	Gynéco-Obstétrique
20. M. Abdourahmane S. MAIGA	Parasitologie
21. M. Abdel Karim KOUMARÉ	Chirurgie générale
22. M. Amadou DIALLO	Zoologie-biologiste
23. M. Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
24. M. Kalilou OUATTARA	Urologie
25. M. Mahamadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
26. M. Baba KOUMARÉ	Psychiatrie
27. M. Boubou DIARRA	Bactériologie
28. M. Brehima KONARÉ	Bactériologie-Virologie
29. M. Toumani SIDIBÉ	Pédiatrie
30. M. Souleymane DIALLO	Pneumologie
31. M. Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
32. M. Seydou DIAKITÉ	Cardiologie
33. M. Amadou TOURÉ	Histo-Embryologie
34. M. Mahamadou Kalilou MAIGA	Néphrologue
35. M. Filifing SISSOKO	Chirurgie générale

36. M. Djibril SANGARÉ	Chirurgie générale
37. M. Somita KEITA	Dermato-Léprologie
38. M. Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
39. M. Alhousseini AG MOHAMED	O.R.L
40. Mme. Traoré J. THOMAS	Ophtalmologie
41. M. Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
42. Mme. Habibatu DIAWARA	Dermatologie
43. M. Yéya Tiémoko TOURÉ	Entomologie-Médicale Biologie Cellulaire
44. M Seko SIDIBÉ	Orthopédie-Traumatologie
45. M Adama SANGARÉ	Orthopédie-Traumatologie
46. M. Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
47. Mme. SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie-Diabétologie
48. M. Adama DIAWARA	Santé Publique
49. Mme Fatoumata Sambou DIABATE	Gynéco-Obstétrique
50. M. Bokary Y SACKO	Biochimie
51. M. Moustapha TOURÉ	Gynéco-Obstétrique
52. M. Dapa Aly DIALLO	Hématologie
53. M. Boubakar DIALLO	Cardiologie
54. M. Mamady KANE	Radiologie et Imagerie Médicale
55. M. Hamar A TRAORE	Médecine Interne
56. M. Mamadou TRAORÉ	Gynéco-Obstétrique
57. M. Mamadou Souncalo TRAORE	Santé Publique
58. M. Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
59. M Moussa I. DIARRA	Biophysique
60. M. Kassoum SANOGO	Cardiologie
61. M. Arouna TOGORA	Psychiatrie
62. M. Souleymane TOGORA	Stomatologie
63. M. Oumar WANE	Chirurgie Dentaire
64. M Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
65. M Saharé FONGORO	Néphrologie
66. M. Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie-Virologie
67. M. Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie-Hépatologie
68. M. Siaka SIDIBE	Radiologie et Imagerie Médicale
69. M. Aly TEMBELY	Urologie
70. M. Tièman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
71. M. Zanafon OUATTARA	Urologie
72. M. Abdel Kader TRAORE	Médecine interne
73. M. Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie

LES ENSEIGNANTS DÉCÉDÉS

1. M. Mohamed TOURÉ	Pédiatrie
2. M. Alou BAH	Ophtalmologie
3. M. Bocar SALL	Orthopédie-Traumatologie-Secouriste
4. M. Balla COULIBALY	Pédiatrie

5. M. Abdel Kader TRAORÉ DIT DIOP	Chirurgie générale
6. M. Moussa TRAORÉ	Neurologie
7. M Yéminégué Albert DEMBÉLÉ	Chimie Organique
8. M. Anatole TOUNKARA	Immunologie
9. M. Bou DIAKITÉ	Psychiatrie
10. M. Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
11. M. Modibo SISSOKO	Psychiatrie
12. M. Ibrahim ALWATA	Orthopédie-Traumatologie
13. Mme. TOGOLA Fanta KONIPO	O.R.L
14. M. Bouraima MAIGA	Gynéco-Obstétrique
15. M. Mady MACALOU	Orthopédie-Traumatologie
16. M. Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
17. M. Mahamadou TOURÉ	Radiologie
18. M. Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
19. M. Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
20. M. Mamadou DEMBÉLÉ	Chirurgie-générale
21. M. Sanoussi KONATÉ	Santé Publique
22. M Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
23. M Ibrahim ONGOIBA	Gynéco-Obstétrique
24. M Adama DIARRA	Physiologie
25. M Massambou SACKO	Santé Publique
26. M. Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R ET PAR GRADE

D.E.R CHIRURGIE ET SPÉCIALITÉS CHIRURGICALES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. M. Nouhoum ONGOIBA	Anatomie et Chirurgie générale
2. M. Youssouf COULIBALY	Anesthésie et Réanimation
3. M. Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie et Réanimation
4. M. Mohamed KEITA	Anesthésie-Réanimation
5. M. Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie générale
6. M. Adégné TOGO	Chirurgie générale
7. M. Bakary Tientigui DEMBÉLÉ	Chirurgie générale
8. M. Alhassane TRAORÉ	Chirurgie générale
9. M. Drissa TRAORÉ	Chirurgie générale
10. M. Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
11. M. Mohamed Amadou KEITA	O.R. L
12. M. Samba Karim TIMBO	O.R. L Chirurgie cervico-faciale chef de DER
13. M. Sadio YÉNA	Chirurgie cardio-Thoracique
14. M. Niani MOUNKORO	Gynéco-Obstétrique
15. M. Drissa KANIKOMO	Neurochirurgie
16. M. Oumar DIALLO	Neurochirurgie
17. M. Hamady TRAORÉ	Stomatologie

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS/ MAITRES DE RECHERCHE

1. Mme Djénéba DOUMBIA	Anesthésie-Réanimation
2. M. Broulaye Massaoulé SAMAKÉ	Anesthésie-Réanimation
3. M. Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
4. M. Aladji Seidou DEMBÉLÉ	Anesthésie-Réanimation
5. M Lassana KANTE	Chirurgie Générale
6. M. Birama TOGORA	Chirurgie générale
7. M. Adama Konoba KOITA	Chirurgie générale
8. M. Bréhima COULIBALY	Chirurgie générale
9. M. Soumaila KEITA	Chirurgie Générale
10. M. Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie cardio-thoracique
11. M. Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
12. M. Ibrahim TÉGUÉTÉ	Gynéco-Obstétrique
13. M. Youssouf TRAORÉ	Gynéco-obstétrique
14. M. Tioukani THERA	Gynéco-Obstétrique
15. M. Boubacar BAH	Odontostomatologie
16. M Lamine TRAORÉ	Ophtalmologie
17. Mme. Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
18. Mme. Doumbia Kadiatou SINGARÉ	O.R. L
19. M. Hamidou Baba SACKO	O.R. L
20. M. Siaka SOUMAORO	O.R. L
21. M. Mamadou Lamine DIAKITÉ	Urologie
22. M. Honoré Jean Gabriel BERTHÉ	Urologie

MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHES

1. M. Youssouf SOW	Chirurgie Générale
2. M. Koniba KEITA	Chirurgie Générale
3. M. Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
4. M. Amadou TRAORÉ	Chirurgie Générale
5. M. Bréhima BENGALY	Chirurgie Générale
6. M. Madiassa KONATÉ	Chirurgie Générale
7. M. Sékou Bréhima KOUMARÉ	Chirurgie Générale
8. M. Boubacar KAREMBÉ	Chirurgie Générale
9. M. Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
10. M. Idriss TOUNKARA	Chirurgie Générale
11. M. Ibrahim SANKARÉ	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
12. M. Abdoul Aziz MAIGA	Chirurgie Thoracique
13. M. Amed BAH	Chirurgie-Dentaire
14. M. Seydou GUEYE	Chirurgie-Buccale
15. M. Issa AMADOU	Chirurgie-Pédiatrique
16. M. Mohamed Kassoum DJIRÉ	Chirurgie-Pédiatrique
17. M. Boubacary GUINDO	O.R. L-C.C.F
18. M. Youssouf SIDIBÉ	O.R. L
19. M. Fatogoma Issa KONÉ	O.R. L

**FACTEURS DE RISQUE ET EFFICACITE DES ANTIVIRAUX DIRECTS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE C AU SERVICE
DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES DU CHU-POINT G.**

20. Mme. Fadima Koreissy TALL	Anesthésie-Réanimation
21. M. Seydina Alioune BEYE	Anesthésie-Réanimation
22. M. Hamadoun DICKO	Anesthésie-Réanimation
23. M. Moustapha Issa MANGANÉ	Anesthésie-Réanimation
24. M. Thierno Madane DIOP	Anesthésie-Réanimation
25. M. Mamadou Karim TOURÉ	Anesthésie-Réanimation
26. M. Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE	Anesthésie-Réanimation
27. M. Daouda DIALLO	Anesthésie-Réanimation
28. M. Abdoulaye TRAORE	Anesthésie-Réanimation
29. M. Siriman Abdoulaye KOITA	Anesthésie-Réanimation
30. M. Mahamadou COULIBA	Anesthésie-Réanimation
31. M. Aboulaye KASSAMBARA	Odontostomatologie
32. M. Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
33. Mme. Aissatou SIMAGA	Ophtalmologie
34. M. Seydou BAGAYOGO	Ophtalmologie
35. M. Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
36. M. Adama GUINDO	Ophtalmologie
37. Mme. Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
38. M. Addoulay NAPO	Ophtalmologie
39. M. Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
40. M. Bougadary COULIBALY	Prothèse Scellée
41. Mme. Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie-Dento-Faciale
42. M. Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
43. M. Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
44. M Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
45. M. Mamadou Salia DIARRE	Neurochirurgie
46. M. Moussa DIALLO	Neurochirurgie
47. M. Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie-Traumatologie
48. M. Layes TOURE	Orthopédie-Traumatologie
49. M. Mahamdou DIALLO	Orthopédie-Traumatologie
50. M. Louis TRAORE	Orthopédie-Traumatologie
51. Mme. Hapssa KOITA	Stomatologie/Chirurgie maxillo-faciale
52. M. Alfousseiny TOURE	Stomatologie/Chirurgie maxillo-faciale
53. M. Amady COULIBALY	Stomatologie/ Chirurgie maxillo-faciale
54. M. Amadou KASSOGUE	Urologie
55. M. Dramane Nafo CISSE	Urologie
56. M. Mamadou Tidiane COULIBALY	Urologie
57. M. Moussa Salifou DIALLO	Urologie
58. M. Alkadri DIARRA	Urologie
59. M. Soumana Oumar TRAORE	Gynéco-Obstétrique
60. M. Abdoulaye SISSOKO	Gynéco-Obstétrique
61. M. Mamadou SIMA	Gynéco-Obstétrique
62. Mme. Aminata KOUMA	Gynéco-Obstétrique
63. M. Seydou FANÉ	Gynéco-Obstétrique

64. M. Amadou BOCOUM	Gynéco-Obstétrique
65. M. Ibrahima Ousmane KANTE	Gynéco-Obstétrique
66. M. Alassane TRAORE	Gynéco-Obstétrique

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mme. Lydia B. SITA	Stomatologie
-----------------------	--------------

D.E.R DE SCIENCES FONDAMENTALES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. M. Bakarou KAMATE	Anatomie-Pathologie
2. M. Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie, chef de DER
3. M. Mamadou A. THERA	Physiologie

MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHES

1. M. Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire
2. M. Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
3. M. Bakary MAIGA	Immunologie
4. Mme. Safiatou NIARE	Parasitologie-Mycologie
5. M. Karim TRAORE	Parasitologie-Mycologie
6. M. Moussa FANE	Parasitologie Entomologie

MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

1. M. Bourama COULIBALY	Anatomie Pathologie
2. M. Mamadou MAIGA	Bactériologie-Virologie
3. M. Aminata MAIGA	Bactériologie-Virologie
4. Mme. Djeneba Bocar MAIGA	Bactériologie-Virologie
5. Mme Arhamatoulaye MAIGA	Biochimie
6. M. Mamadou BA	Biologie/Parasitologie Entomologie-Médicale
7. M. Boubacar Sidiki I. DIAKITE	Biologie-Médicale Biochimie Clinique
8. M. Bréhima DIAKITE	Génétique et Pathologie Moléculaire
9. M. Yaya KASSOGUE	Génétique et Pathologie Moléculaire
10. M. Oumar SAMASSEKOU	Génétique/Génomique
11. M. Nouhoum SACKO	Hématologie/Oncologie/Cancérologie
12. M. Sidi Boula SISSOKO	Histologie Embryologie Cytogénétique
13. M. Saidou BALAM	Immunologie
14. M. Hama Abdoulaye DIALLO	Immunologie
15. M. Abdoulaye KONE	Parasitologie-Mycologie
16. M. Aboubacar Alassane OUMAR	Pharmacologie
17. Mme. Mariam TRAORE	Pharmacologie
18. M. Bamodi SIMAGA	Physiologie

- | | |
|----------------------------|---|
| 19. M. Modibo SANGARE | Pédagogie en Anglais adapté à la
Recherche Biomédicale |
| 20. M. Bassirou DIARRA | Recherche-biomédicales |
| 21. M. Sanou Kho COULIBALY | Toxicologie |

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|------------------------|---------------------------|
| 1. M. Harouna BAMBA | Anatomie Pathologie |
| 2. Mme Assitan DIAKITE | Biologie |
| 3. M Ibrahim KEITA | Biologie moléculaire |
| 4. M. Moussa KEITA | Entomologie-Parasitologie |

D.E.R DE MÉDECINE ET SPÉCIALITÉS MÉDICALES

PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1. M. Adama Diaman Keita | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 2. M. Sounkalo DAO | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 3. M. Daouda K. MINTA | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 4. M. Boubacar TOGO | Pédiatrie |
| 5. M. Moussa T. DIARRA | Hépto-Gastro-Entérologie |
| 6. M. Cheick Oumar GUINTO | Neurologie |
| 7. M. Ousmane FAYE | Dermatologie |
| 8. M. Youssoufa Mamadou MAIGA | Neurologie |
| 9. M. Yacouba TOLOBA | Pneumo-Phtisiologie, chef de DER |
| 10. Mme. Mariam SYLLA | Pédiatrie |
| 11. Mme. Fatoumata DICKO | Pédiatrie |
| 12. M. Souleymane COULIBALY | Psychiatrie |
| 13. M. Mahamadou DIALLO | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 14. M. Ichiaka MENTA | Cardiologie |

MAITRES DE CONFÉRENCES / MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 1. Mme. KAYA Assetou SOUCKO | Médecine Interne |
| 2. M. Abdoul Aziz DIAKITE | Pédiatrie |
| 3. M. Idrissa Ah. CISSE | Rhumatologie |
| 4. M. Mamadou B. DIARRA | Cardiologie |
| 5. M. Ilo Bella DIALLO | Cardiologie |
| 6. M. Souleymane COULIBALY | Cardiologie |
| 7. M. Anselme KONATE | Hépto-Gastro-Entérologie |
| 8. M. Japhet Pobanou THERA | Médecine Légale/ Ophtalmologie |
| 9. M. Adama Aguisa DICKO | Dermatologie |

MAITRE ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------|---------------------------------|
| 1. M. Mahamadoun GUINDO | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 2. M. Salia COULIBALY | Radiologie et Imagerie Médicale |

**FACTEURS DE RISQUE ET EFFICACITE DES ANTIVIRAUX DIRECTS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE C AU SERVICE
DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES DU CHU-POINT G.**

3. M. Konimba DIABATE	Radiologie et Imagerie Médicale
4. M. Adama DIAKITE	Radiologie et Imagerie Médicale
5. M. Aphou Sallé KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
6. M. Mory Abdoulaye CAMARA	Radiologie et Imagerie Médicale
7. M. Mamadou N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
8. Mme. Hawa DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
9. M. Issa Cissé	Radiologie et Imagerie Médicale
10. M. Mamadou DEMBELE	Radiologie et Imagerie Médicale
11. M. Ouncoumba DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
12. M. Ilias GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
13. M. Abdoulaye KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
14. M. Alassane KOUMA	Radiologie et Imagerie Médicale
15. M. Aboubacar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
16. M. Souleymane SANOGO	Radiologie et Imagerie Médicale
17. M. Ousmane TRAORE	Radiologie et Imagerie Médicale
18. M. Boubacar DIALLO	Médecine Interne
19. Mme. Djenebou TRAORE	Médecine Interne
20. M. Djibril SY	Médecine Interne
21. Mme. Djéneba DIALLO	Néphrologie
22. M. Hamadoun YATTARA	Néphrologie
23. M. Seydou SY	Néphrologie
24. M. Hamidou Oumar BA	Cardiologie
25. M. Massama KONATE	Cardiologie
26. M. Ibrahim SANGARE	Cardiologie
27. M. Youssouf CAMARA	Cardiologie
28. M. Samba SIDIBE	Cardiologie
29. Mme. Asmaou KEITA	Cardiologie
30. M. Mamadou TOURE	Cardiologie
31. Mme COUMBA Adiaratou THIAM	Cardiologie
32. M. Mamadou DIAKITE	Cardiologie
33. M. Boubacar SONFO	Cardiologie
34. Mme. Mariam SAKO	Cardiologie
35. Mme. Kadiatou DOUMBIA	Hépto-Gastro-entérologie
36. Mme. Hourouna SOW	Hépto-Gastro-entérologie
37. Mme. Sanra Débora SANOGO	Hépto-Gastro-entérologie
38. M. Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicale
39. M. Abdoulaye M. TRAORE	Maladies Infectieuses et Tropicale
40. M. Yacouba CISSOKO	Maladies Infectieuses et Tropicale
41. M. Garan DABO	Maladies Infectieuses et Tropicale
42. M. Jean Paul DEMBELE	Maladies Infectieuses et Tropicale
43. M. Mamadou AC. CISSE	Médecine d'Urgence
44. M. Seydou HASSANE	Neurologie
45. M. Guida LANDOURE	Neurologie
46. M. Thomas COULIBALY	Neurologie

47. M. Adama S SOSSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
48. M. Diangina dit Nouh SOUMARE	Pneumologie
49. Mme. Khadidia OUATTARA	Pneumologie
50. M. Pakuy Pierre MOUNKORO	Psychiatrie
51. M. Souleymane dit P COULIBALY	Psychiatrie
52. Mme. Siritio BERTHE	Dermatologie
53. Mme. N'DIAYE Hawa THIAM	Dermatologie
54. M. Yamoussa KARABINTA	Dermatologie
55. M. Mamadou GASSAMA	Dermatologie
56. M. Belco MAIGA	Pédiatrie
57. Mme. Djeneba KONATE	Pédiatrie
58. M. Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
59. M. Karamoko SANOGO	Pédiatrie
60. Mme. Fatoumata Léoni DIAKITE	Pédiatrie
61. Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
62. Mme Djénéba SYLLA	Pédiatrie
63. M. Djigui KEITA	Rhumatologie
64. M. Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
65. M. Drissa Massa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
66. M. Salia KEITA	Médecine de la Famille/Communautaire
67. M. Issa Souleymane GOITA	Médecine de la Famille/Communautaire

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

1. M. Boubacari Ali TOURE	Hématologie Clinique
2. M. Yacouba FOFANA	Hématologie
3. M. Diakalia Siaka BERTHE	Hématologie

D.E.R DE SANTE PUBLIQUE

PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

1. M. Seydou DOUMBIA	Épidémiologie
2. M. Hamadoun SANGHO	Santé Publique
3. M. Samba DIOP	Anthropologie Médicale et Éthique en Santé

MAITRES DE CONFÉRENCES/ MAITRE DE RECHERCHE

1. M. Cheick Oumar BAGAYOKO	Information Médicale
-----------------------------	----------------------

MAÎTRES ASSISTANTS /CHARGES DE RECHERCHE

1. M. Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique
---------------------------	----------------

2. M. Ousmane LY	Santé Publique
3. M. Ogobara KODIO	Santé Publique
4. M. Oumar THIERO	Bio statistique/Bio-informatique
5. M. Cheick Abou COULIBALY	Épidémiologie
6. M. Abdrahamane COULIBALY	Anthropologie Médicale
7. M. Moctar TOUNKARA	Épidémiologie
8. M. Nouhoum TELLY	Épidémiologie
9. Mme Lalla Fatouma TRAORE	Santé Publique
10. M. Sory Ibrahim DIAWARA	Epidemiologie

ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

1. M. Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale
2. M. Abdrahamane ANNE	Bibliothéconomie-Bibliographie
3. M. Mohamed Moumine TRAORE	Santé Communautaire
4. M. Housseini DOLO	Épidémiologie
5. M. Souleymane Sékou DIARRA	Épidémiologie
6. M. Yaya dit Sadio SARRO	Épidémiologie
7. Mme. Fatoumata KONATE	Nutrition-Diététique
8. M. Bakary DIARRA	Santé-Publique

CHARGES DE COURS ET ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. M. Ousseynou DIAWARA	Parodontologie
2. M. Amsalah NIANG	Odonto-préventive-Sociale
3. M. Souleymane GUINDO	Gestion
4. Mme. MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
5. M. Rouillah DIAKITE	Biophysique et Médecine Nucléaire
6. M. Alou DIARRA	Cardiologie
7. Mme. Assétou FOFANA	Maladies Infectieuses
8. M. Abdoulay KALLE	Gastroentérologie
9. M. Mamadou KARAMBE	Neurologie
10. Mme. Fatouma Sirifi GUINDO	Médecine de Famille
11. M. Alassane PEROU	Radiologie
12. M. Boubacar ZIBEIROU	Physique
13. M. Boubakary Sidiki MAIGA	Chimie-Organique
14. Mme. Doulata MARIKO	Stomatologie
15. M. Issa COULIBALY	Gestion
16. M. Klétigui Casmir DEMBELE	Biochimie
17. M. Souleymane SAWADOGO	Informatique
18. M. Brahima DICKO	Médecine Légale
19. Mme Tenin KANOUTE	Pneumo-Phtisiologie
20. M. Bah TRAORE	Endocrinologie
21. M. Modibo MARIKO	Endocrinologie
22. Mme Aminata Hamar TRAORE	Endocrinologie

**FACTEURS DE RISQUE ET EFFICACITE DES ANTIVIRAUX DIRECTS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE C AU SERVICE
DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES DU CHU-POINT G.**

23.M. Ibrahim NIENTAO	Endocrinologie
24.M. Aboubacar Sidiki Tissé KANE	OCE
25.Mme Rokia SANOGO	Médecine traditionnelle
26.M. Benoît Y KOUMARE	Chimie Générale
27.M. Oumar KOITA	Chirurgie Buccale
28.M. Mamadou BAH	Chirurgie-Buccale
29.M. Baba DIALLO	Epidémiologie
30.M. Mamadou WELE	Biochimie
31.M. Djibril Mamadou COULIBALY	Biochimie
32.M. Tietie BISSAN	Biochimie
33.M. Kassoum KAYENTAO	Méthodologie de la recherche
34.M. Babou BAH	Anatomie

ENSEIGNANTS EN MISSION

1. M. Lamine GAYE	Physiologie
-------------------	-------------

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce travail à :

➤ **ALLAH** le tout puissant, le Clément et le Miséricordieux

De m'avoir donné la santé, le courage et la force nécessaire de mener à bout ce travail. J'implore le tout puissant par ses noms magnifiques et ses qualités sublimes de recevoir mon œuvre de m'en récompenser dans ce monde et dans l'au-delà et d'en gratifier ceux qui le liront et tous ceux qui ont participé de près ou de loin à sa diffusion.

A notre **Prophète Muhammad (PSL)**

La voie que vous nous avez montrée est la meilleure qui prône la justice, l'équité, la paix, la tolérance et le respect de la dignité. Que la paix et le salut d'ALLAH SAW soient sur vous.

➤ **A ma Maman : Feue Mme DIAWARA Nassira KEITA**

Aucune dédicace maman ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi, tes sacrifices innombrables et ton dévouement firent pour moi un encouragement. Tu as guetté mes pas et m'a couvé de tendresse tes prières et bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Tu as été pour moi la meilleure des mères, une mère en or dont le cœur était fait de lumière. Repose en paix maman je t'aime.

➤ **A mon Papa : Oumar DIAWARA**

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Je t'aime papa et j'implore le tout puissant qu'il t'accorde une longue vie heureuse remplie de santé et d'amour.

➤ **A toute ma Famille**

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et vos encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

REMERCIEMENTS

- **A mes tantes et Oncles**
- **A mes Cousins(es)**
- **A mes amis(es)**

Grand merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, vos soutiens et encouragements ne m'ont pas manqué. Ce travail est aussi le vôtre, merci pour votre aide.

- **Au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G**

□ Pr Soukalo DAO

Cher maître la rigueur, le sens élevé de la responsabilité et l'endurance dans le travail font de vous un maître admiré. Votre humanisme, votre discrétion enviable et votre modestie illustrent vos qualités d'homme de science. C'est l'occasion de vous exprimer nos sincères remerciements. Puisse Dieu vous accorder une longue vie et son soutien dans toutes vos œuvres et qu'il puisse également nous permettre de suivre vos pas.

□ Dr Yacouba CISSOKO

Cher maître nous avons été séduits par votre simplicité, votre abord facile, votre amour pour le travail bien fait, votre rigueur scientifique, votre humanisme et votre souci constant de formation des étudiants. Vous êtes pour nous un mentor et un modèle à suivre. Nous sommes extrêmement fiers d'avoir appris à vos côtés et sommes très reconnaissant pour l'enseignement procuré. Cher maître tout ce travail est votre œuvre. Si nous sommes parvenus à cette étape c'est parce que vous avez su guider nos pas. Qu'Allah SAW puisse nous permettre de vous imiter. Merci pour tout.

- **Aux Médecins infectiologues : Mariam SOUMARE ; Jean-Paul DEMBELE ; Assetou FOFANA, Issa KONATE ; Abdoulaye TRAORE, Oumar MAGASSOUBA ; Dramane SOGOBA ; Mikaila KABORE, Abdoulaye ZARE**

Chers Maîtres, les mots nous manquent pour témoigner notre reconnaissance, vous n'avez aménagé aucun effort pour nous aider à devenir meilleurs. Notre séjour dans le service nous a permis d'apprécier en vous vos imminentes qualités humaines et scientifiques, votre rigueur dans la démarche scientifique ainsi que votre souci du travail bien fait. Veuillez accepter chers Maîtres l'expression de notre profonde gratitude et reconnaissance. Merci infiniment pour votre soutien, vos conseils et les connaissances reçues.

- **Aux Médecins du service : Hermine MELI, Mikaila KABORE, Abdoulaye ZARE, Mohamed CISSE, Bintou COULIBALY, Fodé KOUYATE, Issa HAMIDOU HAMA, Japhet DEMBELE**

Merci de m'avoir accepté, vos critiques m'ont beaucoup apporté et ont amélioré ma personne et aussi mon travail. Merci infiniment.

- **A mes collègues du service : Anna ODJO, Sidy Modibo SININTA, Sadio BA, Raoul BAHOKEN, Oumou Madani SANOGO, Borel**

**KAMDEM, Abdoul Karim SANGARE, Jaurel MONKAM, Aristide
SOHE, Ismail N'DIOUBNANE, Limane VOLTOMTOH, Aicha Kali
DEGA, Essenam AKAKPO, Bamody SIDIBE**

La solidarité, l'entente, l'entraide dont vous avez fait preuve durant ce temps ensemble m'ont permis de m'épanouir et continuer sans cesse d'apprendre avec vous et grâce à vous mon parcours s'est déroulé sans grandes difficultés. Vous avez été pour moi une famille, un grand merci spécial à vous.

- **Au personnel infirmier ainsi qu'à l'équipe d'entretien.**
- **A l'administration et au corps professoral de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie**

Merci pour tout l'enseignement reçu.

➤ **A tous ceux qui :**

- **De près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail**
- **De près ou de loin ont cru en moi et m'ont aidé à atteindre cet objectif**
- **Me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.**
- **Que j'ai pu blesser d'une manière ou d'une autre. Merci pour votre compréhension et pour votre pardon.**

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Professeur Flabou BOUGOUDOGO

- Professeur Agrégé en Bactériologie et Virologie à la Faculté de Pharmacie
- Responsable de l'enseignement de la Bactériologie et de la Virologie à la Faculté de Pharmacie
- Directeur de l'INSP de 2002 à 2012
- Officier de l'Ordre du mérite de la santé

Cher Maître

Permettez-nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Votre rigueur, votre sens élevé du travail bien fait, ainsi que vos valeurs humaines font de vous un maître exemplaire. Recevez ici, cher maître, le témoignage de notre profonde gratitude.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Mamadou KEITA

- Spécialiste des Maladies Infectieuses et Tropicales ;
- Chargé de recherche
- Infectiologue à la cellule sectorielle de lutte contre le VIH/SIDA, la Tuberculose et des Hépatites virales du ministère de la Santé et des Affaires Sociales
- Membre fondateur de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT)
- Secrétaire à l'organisation et de l'information de la Société Malienne de
- Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT)
- Membre de la Société Africaine Anti SIDA (SAA)

Cher maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines font de vous un maître admiré.

Veuillez recevoir l'expression de notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Oumar MAGASSOUBA

- Médecin infectiologue
- Praticien hospitalier au CHU du Point G

Cher maître,

Nous sommes très honorés de vous avoir dans ce jury, nous admirons vos qualités scientifiques, humaines ainsi que la sympathie qui témoignent de votre grande

disponibilité. Permettez-nous cher maitre de vous exprimer nos sincères remerciements et nos sentiments respectueux.

À NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR

Docteur Yacouba CISSOKO

- Médecin infectiologue
- Titulaire d'un master en immunologie
- Praticien hospitalier
- Maitre-assistant en Infectiologie
- Membre de la Société Ouest Africaine des Médecins (WACP)

Cher maître,

Vos qualités humaines et intellectuelles, votre simplicité et vos qualités scientifiques font de vous un exemple à suivre. Soucieux de notre formation vous êtes un modèle de réussite. Cher maitre que le tout Dieu vous accorde une longue vie et vous soutient dans vos projets à venir.

À NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur SOUNKALO DAO

- Professeur titulaire de Maladies Infectieuses et Tropicales
- Responsable de l'ensemble des Maladies Infectieuses à la FMOS
- Coordinateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Maladies Infectieuses et Tropicales
- Investigateur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC/SEREFO)
- Président de la Société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)
- Membre du collège Ouest Africain des médecins
- Membre de la Société Africaine Des Pathologies Infectieuses (SAPI)
- Chef du Service Des Maladies Infectieuses Et Tropicales du CHU du point G

Cher Maître

Plus qu'un professeur nous avons retrouvé en vous un père, votre amour pour le travail bien fait, votre amour pour la personne humaine force l'admiration. A tout ce que nous avons reçu de vous en tant que père enseignant homme sage, à toutes les paroles de sagesse que nous avons le plaisir de recevoir à chaque fois, nous disons Merci. Que DIEU vous bénisse davantage, que sa plénitude demeure en vous.

**FACTEURS DE RISQUE ET EFFICACITE DES ANTIVIRAUX DIRECTS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE C AU SERVICE
DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES DU CHU-POINT G.**

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS :

AAD : Antiviraux à action direct

AC : Anticorps

AES : Accident d'exposition au sang

Ag : Antigène

ALAT : Alanines aminotransférases

AMM : Autorisation de mise sur marché

APF : Alfa foetoprotéine

ARN : Acide ribonucléique

ASAT : aspartate-aminotransférase

CBA : Cytometric Bead Array

CHC : Carcinome hépato-cellulaire

CHU : Centre hospitalier universitaire

CTL : Cellules T cytotoxiques CD8-positives

DGAT1 : Diacylglycerol acyltransferase-1

E : Enveloppe

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FMOS : Faculté de médecine et d'odonto-stomatologie

GERES : Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux

GGT : Gamma glutamyl transpeptidase

HVR1 : région hypervariable 1

IL : Interleukine

INF : Interféron

INF-peg : Interféron pégylée

IRES : Internal ribosome entry site

IST : Infection sexuellement transmissible

LDL : Low density lipoprotein

MEC : Matrice extra-cellulaire

MPT : Microsomal triglyceride transfer protein

OMS : Organisation mondiale de la santé

NS2 : Non structural protein 2

NS3 : Non structural protein 3

NS4A : Non structural protein 4A

NS4B : Non structural protein 4B

NS5A : Non structural protein 5A

NS5B : Non structural protein 5B

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

PCR : Polymerase Chain Reaction

PE : Phycoérythrine

PercP : Peridinin-Chlorophyll-Protein

RVP : Réponse virologique prolongée

SMIT : Service de maladies infectieuses et tropicales

SR-B1 : Récepteur scavenger de classe B de type 1

TNF : Tumor necrosis factor

TMA : Transcription mediated amplification

UCRC : University clinical research center

VLDL : Lipoprotéine de très basse densité

VHA : Virus de l'hépatite A

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VHD : Virus de l'hépatite D

VHE : Virus de l'hépatite E

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux :

Tableau I : Répartition selon les tranches d'âge	32
Tableau II : Répartition des patients en fonction de la profession	33
Tableau III : Répartition des patients selon leur résidence.....	34
Tableau IV : Circonstances de découverte	34
Tableau V : Répartition des patients selon les signes fonctionnels.....	35
Tableau VI : Répartition des patients selon les facteurs de risque de transmission de l'hépatite C.....	35
Tableau VII : Répartition des patients selon les autres pathologies associées à l'hépatite C.....	36
Tableau VIII : Répartition des patients atteints d'hépatite C selon la fonction rénale	37
Tableau IX : Répartition des patients atteints d'hépatite C selon la glycémie	37
Tableau X : Répartition des patients selon l'hémogramme	37
Tableau XI : Comparaison du stade de fibrose des patients entre M0 et M6.....	38
Tableau XII : Répartition des patients atteints d'hépatite C selon les molécules d'antiviraux à action directe (AAD) utilisées.....	54
Tableau XIII : Répartition des patients atteints d'hépatite C selon l'observance du traitement AAD	54
Tableau XIV : Répartition des patients selon l'évolution	54
Tableau XV : Répartition des patients selon l'évolution en fonction du traitement... 55	
Tableau XVI : Répartition des patients selon l'évolution en fonction des facteurs de risque.....	55
Tableau XVII : L'évolution des patients en fonction de leur observance	56

Liste des figures :

Figure 1 : Distribution géographique des géotypes du VHC(26).....	7
Figure 2 : Cycle de réplication du VHC(46).....	11
Figure 3: Histoire naturelle de l'infection virale C(24).	14
Figure 4 : Appareil de FibroScan	28
Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe	32
Figure 5 : Répartition des patients selon le statut matrimonial.....	33
Figure 6: Comparaison de la charge virale des patients entre M0 et M6.	39
Figure 7 : Comparaison entre la charge virale et la production d'IL-17A.	40
Figure 8 : Comparaison entre la charge virale et la production d'INF-y.	41
Figure 9 : Comparaison entre la charge virale et la production du TNF.....	42
Figure 10 : Comparaison entre la charge virale et la production d'IL-10.....	43
Figure 11 : Comparaison entre la charge virale et la production d'IL-6.....	44
Figure 12 : Comparaison entre la charge virale et la production d'IL-4.....	45
Figure 13 : Comparaison entre la charge virale et la production d'IL-2.....	46
Figure 14 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'IL-17A.	47
Figure 15 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'INF-y.	48
Figure 16 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'TNF.	49
Figure 17 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'IL-10.....	50
Figure 18 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'IL-6.....	51
Figure 19 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'IL-4.....	52
Figure 20 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'IL-2.....	53

SOMMAIRE

Sommaire

I. INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS	3
□ OBJECTIF GENERAL.....	3
□ OBJECTIFS SPECIFIQUES.....	3
II. GENERALITES.....	4
1. DEFINITION.....	4
2. ÉPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE.....	4
3. ÉPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE	5
3.1. Agents pathogènes	5
3.2. Mode de contamination.....	7
3.3. Facteurs favorisants.....	8
4. PHYSIOPATHOLOGIE.....	9
4.1. Cycle de réplication du VHC.....	9
4.2. Histoire naturelle du VHC.....	12
4.3. Réponse immune au cours de l'infection par le VHC	14
5. SIGNES	16
5.1. Signes cliniques	16
5.2. Signes paracliniques.....	17
6. TRAITEMENT DU VHC	19
6.1. Prévention de l'infection virale C	19
6.2. Traitement curatif	21
III. METHODE D'ETUDE	26
1. TYPE D'ETUDE.....	26
2. CADRE ET PERIODE D'ETUDE	26
3. POPULATION D'ETUDE.....	26
4. TECHNIQUE D'ENQUÊTE	27
5. SAISIE ET ANALYSE DES DONNÉES.....	30
6. ASPECTS ÉTHIQUES.....	30
7. Diagramme de GANT	31
IV. RESULTATS	32
1. Profils socio-démographiques des patients.....	32
2. Profils cliniques des patients.....	34

3. Profils biologiques des patients	36
4. Profils Thérapeutiques	54
V. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	57
VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	62
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

L'hépatite virale C est une inflammation du foie causée par un virus du genre *Hepacivirus*, classée dans la famille des *Flaviviridae* [1]. C'est l'une des deux (2) hépatites virales qui peuvent évoluer vers la chronicité, environ 10 à 20% des personnes chroniquement infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) développent des complications telles que la cirrhose, l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire sur une période de 20 à 30 ans [2]. Il existe six (6) principaux génotypes du VHC notés de 1 à 6 et de nombreux sous-types et ils ont une importance dans la réponse aux traitements [1]. L'infection par le VHC est un problème de santé publique majeur dans le monde en raison de son passage à la chronicité, l'infection peut évoluer au bout de plusieurs années vers la fibrose, la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire et en raison de l'absence d'un vaccin [3].

La transmission se fait principalement par voie parentérale mais peut aussi se faire par voie sexuelle et materno-foetale mais rare [4]. Après l'infection initiale, 80% environ des individus sont asymptomatiques. Ceux atteints d'une forme aiguë présentent des symptômes tels que la fièvre, l'ictère et autres. Selon l'OMS, à l'échelle mondiale, on estime que de nos jours environ 71 millions d'individus sont porteurs chroniques du VHC et estime qu'en 2016, environ 399 000 personnes sont mortes d'une cause liée à l'hépatite virale C, le plus souvent des suites d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire [1]. La fibrose hépatique et le carcinome hépatocellulaire compliquant les hépatites virales chroniques B et C seraient dues à une inflammation chronique plus qu'à l'effet cytopathogène du virus [5]. Les cytokines pro-inflammatoires auraient donc un rôle dans l'apparition de ces complications [6].

Le traitement de l'hépatite C a considérablement évolué depuis que la Food and Drug Administration des États-Unis a approuvé les premiers agents antiviraux à action directe (AAD) en 2011. Les médicaments AAD fournissent à la plupart des patients VHC la possibilité de guérir. Le traitement par AAD est généralement plus simple, mieux toléré, de plus courte durée et plus efficace [7].

La région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord (MENA) est signalée comme ayant la prévalence la plus élevée d'infection par le VHC dans le monde [8]. En Égypte le taux de prévalence d'anticorps anti VHC était de 15% en 2015 [9]. Selon une étude réalisée par Nkansah et al au Ghana, chez les donneurs de sang totaux la séroprévalence de l'infection par l'hépatite virale C était de 11,7% [10]. Une étude

réalisée en Angola a montré que parmi 1075 sujets qui étaient sous traitement d'une maladie hépatique chronique, 60 soit 5,6% patients avaient un test immuno-chromatographique de dépistage positif pour l'infection par le VHC, la séroprévalence variait de 2,6% à 9% [11].

Au Mali une prévalence du VHC estimée à 3,1% a été signalé par L'Hepatitis Scorecard 2019 for WHO Africa Region [12]. Selon une étude réalisée par Ballo PT, au Mali l'hépatite virale C représente jusqu'à 85% de tous les cas d'hépatites post transfusionnelles [13]. De même que Coulibaly AAMS qui estime que l'infection par le VHC est aussi fréquente chez les hémodialysés au Mali. Dans certains pays cette prévalence peut aller jusqu'à 80% [14]. Les populations clés à haut risque sont les utilisateurs de drogues injectables, les homosexuels et les prisonniers. L'association Sofosbuvir et Daclatasvir a montré une excellente efficacité chez les patients non cirrhotiques et la tolérance était satisfaisante sans effet indésirable ni interaction significative entre les médicaments [15]. Dans la pratique quotidienne du CHU-Point G, de plus en plus de personnes sont testées positives au VHC. Le traitement du VHC a connu une révolution récente rapide et exemplaire grâce aux AAD depuis 2011, qui a permis un traitement simplifié, raccourci et curatif du VHC, par voie orale avec une tolérance et une efficacité accrue [16].

Au Mali, l'utilisation de ces antiviraux à action directe est à ses débuts, nous n'avons pas retrouvé d'étude sur leur efficacité, c'est pourquoi nous avons voulu mener cette étude pour évaluer l'efficacité des AAD contre l'HCV au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) du CHU du Point G de Bamako.

Question de recherche :

- Est-ce que les AAD sont efficaces dans le traitement des Hépatites virales C au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point-G ?

Hypothèses de recherche :

- Le traitement par les antiviraux directs contre l'hépatite virale C serait efficace chez les patients suivis au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point-G.

OBJECTIFS

❖ OBJECTIF GENERAL

- Etudier les facteurs de risque et l'efficacité des AAD chez les patients infectés par VHC suivis au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G.

❖ OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients infectés par le VHC et sous traitement AAD suivis au SMIT du CHU du Point G ;
- Identifier les facteurs de risque de transmission chez les patients infectés par le VHC suivis au SMIT du CHU du Point G ;
- Décrire les paramètres cliniques et biologiques chez les patients infectés par le VHC suivis au SMIT du CHU du Point G ;
- Identifier les facteurs cytokiniques liés à la fibrose hépatique chez les patients infectés par le VHC suivis au SMIT du CHU du Point G ;
- Décrire l'évolution des cas d'hépatite virale C sous traitement AAD suivi au SMIT du CHU du Point G.

GENERALITES

II. GENERALITES

1. Définition

Les hépatites sont des inflammations aiguës du foie provoquées par les virus. Cinq virus hépatotropes ont été identifiées : VHA, VHB avec une éventuelle surinfection en VHD, VHC et VHE [17]. Ces virus sont bien différents ainsi que leurs modalités de transmission, la gravité de la maladie et son potentiel évolutif [18]. Les hépatites A et E sont principalement à transmission féco-orale et surtout hydrique pour le VHE, ces hépatites évoluent par épidémies et sont caractérisées par l'absence de chronicités [19]. Les hépatites B et C sont principalement à transmission parentérale et sexuelle, elles sont à risque d'évolution vers la chronicité avec risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire, ces infections chroniques doivent être dépister chez les sujets à risque [17]. Le virus de l'hépatite D nécessite la contamination associée par le VHB on parlera de coïnfection ou de surinfection et elle doit être évoquée systématiquement chez un porteur de l'Ag HBs ayant les mêmes modes de transmissions [19]. Devant une hépatite aiguë les principaux diagnostics à évoquer sont le VHA et VHB par contre l'évolution vers une hépatite fulminante qui est grave peut nécessiter une transplantation hépatique [17].

2. Épidémiologie descriptive

Depuis sa découverte en 1989, le VHC est identifié comme étant une des causes majeures de maladies chroniques du foie, il cause une infection chronique dans 55-85% des cas, alors que la guérison spontanée survient dans seulement 15-45% des cas. Le global hepatitis report 2017 rédigé par l'OMS a estimé par la nouvelle méthode la prévalence de l'infection chronique active par le VHC à 71,1 millions d'individus dans le monde en 2015 soit une prévalence de 1% mais celle-ci varie en fonction des régions géographiques. Les 5 pays présentant le plus grand nombre d'individus infectés chroniquement par le VHC sont dans l'ordre décroissant : la Chine 9,8 millions, le Pakistan 7,1 millions, l'Inde 6,2 millions, l'Egypte 5,6 millions, la Russie 4,7 millions[20]. La plus faible prévalence du VHC est retrouvée en Europe occidentale, en Amérique du nord et en Australie environ 2%. Par contre en Europe centrale, en Afrique du Nord-Ouest et Centrale, au Moyen Orient et en Australie la prévalence varie d'1 à 3% environ. Celle-ci atteignant moins d'un 1 % dans les autres régions[21].

3. Épidémiologie analytique

3.1. Agents pathogènes

Le VHC est un virus enveloppé à ARN simple brin de 55 à 65 nm de diamètre, il rentre dans la vaste famille des Flaviviridae subdivisée en trois genres : les Flavivirus responsables d'arboviroses comme la fièvre jaune ou la dengue, les Pestivirus à l'origine de pathologies chez l'animal et enfin les Hepacivirus renfermant les virus de l'hépatite [22]. C'est un virus à ARN monocaténaire linéaire, non segmenté de 9600 bases, de polarité positive, doté d'une capsidie icosaédrique et d'une enveloppe [23]. Un système de classification a été proposé en 1994 par Simmonds et al, fondé sur la seule comparaison des régions 5'NC des différents isolats, pour caractériser les génotypes. Cependant, la nomenclature a été redéfinie et simplifiée en 1998, elle repose sur l'analyse phylogénétique des régions C/E1, NS5B ou de la séquence complète du génome. Le VHC montre une importante diversité génétique qui sont ainsi classés en sept types, puis en sous-types correspondant aux sous-ensembles de virus les plus reliés phylogénétiquement au sein d'un même type. Le type est désigné par un chiffre arabe (de 1 à 7) auquel est attribué une lettre minuscule (a, b, c...) correspondant au sous-type [24]. Les génotypes du VHC montrent une distribution caractéristique dans différentes régions géographiques d'une pléthore d'agents antiviraux à action directe contre le VHC. En conséquence, des réponses virales soutenues supérieures ont été obtenues.

- Les génotypes 1, 2 et 3 présentent une distribution mondiale.
- Les génotypes 1 et 2 sont endémiques en Afrique de l'Ouest tandis que le génotype 3 est endémique au sous-continent indien.
- Les génotypes 4 et 5 se trouvent principalement en Afrique et le génotype 4 est particulièrement endémique en Égypte et en Afrique centrale.
- Le génotype 6 est endémique de l'Asie alors que la distribution du génotype 7 n'a pas été entièrement évaluée.
- Le génotype 2 est le lignage le plus ancien suivi des génotypes 3, 5 et 6, tandis que les génotypes 1 et 4 ont émergé plus récemment.

Les génotypes distribués dans le monde sont appelés épidémie et leur dissémination rapide avec une introduction récente et des taux de transmission plus élevés [25]. La détermination du génotype voire du sous-type pour les patients infectés par un génotype 1 est essentielle pour la prise en charge du malade car elle conditionne jusqu'à présent le traitement antiviral voire la durée de traitement pour certaines

combinaisons thérapeutiques. La méthode de référence pour la détermination du génotype viral est l'analyse phylogénique de la séquence nucléotidique obtenue par séquençage direct d'une portion du génome viral (NS5B, core, ...). Cela permet de comparer les séquences obtenues avec les séquences de souches prototypes disponibles dans les banques de séquences. Néanmoins, d'autres méthodes existent : les méthodes fondées sur l'hybridation inverse (plus rapides et plus sensibles que les méthodes de séquençage direct) qui sont largement utilisées dans les laboratoires de biologie ; les méthodes de PCR en temps réel utilisant des amorces et des sondes spécifiques des génotypes. Différentes trousse commerciales sont disponibles : Trugene HCV 5'NC Genotyping (Siemens) fondée sur le séquençage direct d'une portion de la région 5'NC INNO-LiPA HCV 2.0 (Siemens), technique d'hybridation inverse qui utilise des sondes dirigées contre la région 5'NC et contre la région codant la protéine de capsid du VHC, permettant une bonne différenciation des sous-types 1a et 1b d'une part, des génotypes 6c-I d'autre part ; Abbott RealTime HCV Genotype II (Abbott), la méthode fondée sur la PCR en temps réel utilisant des amorces spécifiques de génotype dirigées contre la région 5'NC et celle codant la protéine NS5B. Les techniques uniquement basées sur l'étude de la région 5'NC ne doivent plus être utilisées. De nouvelles trousse basées sur des méthodes de séquençage ultra-sensible (NGS, next-generation sequencing) seront bientôt disponibles, en particulier la trousse Sentosa SQ HCV Genotyping Assay (Vela Diagnostics) [26]. Au début des années 1990, la ribavirine a été associée à l'interféron ce qui a doublé l'efficacité thérapeutique pour atteindre environ 15 % de patients la pégylation de la molécule d'interféron a permis l'augmentation de la durée de vie de la molécule et une plus grande efficacité antivirale (une injection sous-cutanée hebdomadaire associée à la ribavirine) a augmenté l'efficacité thérapeutique et permet depuis 1995 d'obtenir une guérison virologique chez 45 % des sujets infectés par un génotype 1, 85 % des sujets infectés par un génotype 2, 70 % des sujets infectés par un génotype 3 et 65 % des sujets infectés par un génotype 4. Les génotypes 5 et 6 étaient rares mais le taux de guérison espéré était d'environ 75 % [26].

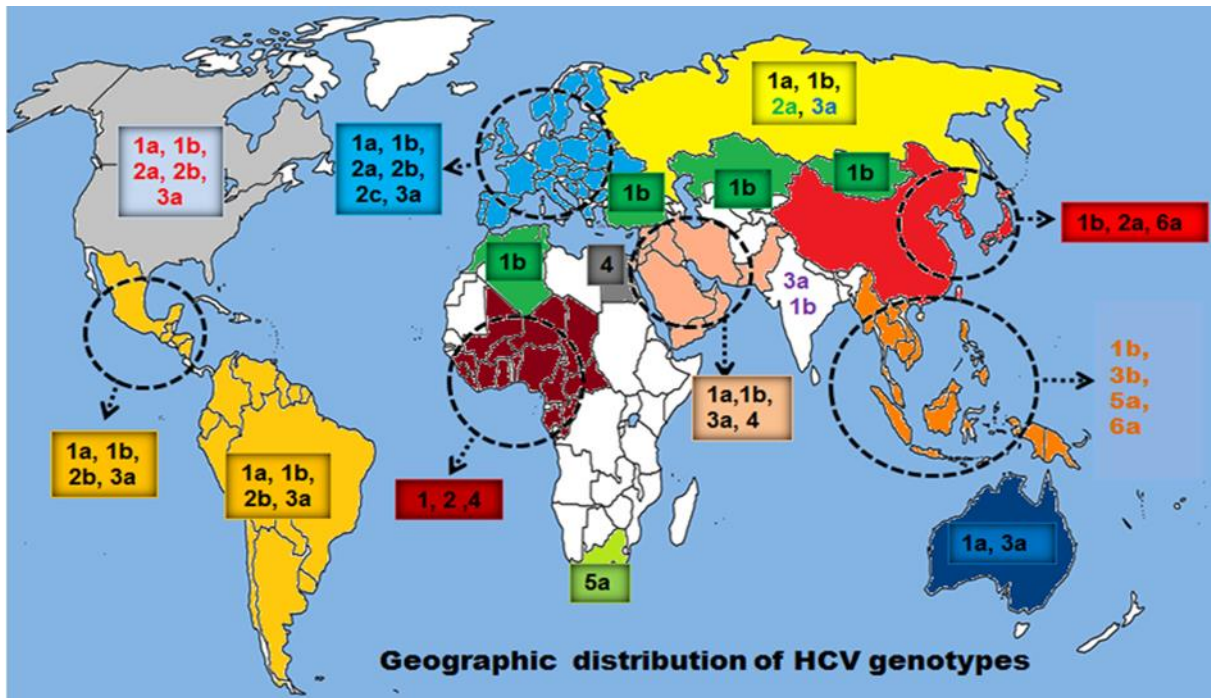


Figure 1 : Distribution géographique des génotypes du VHC [27].

3.2. Mode de contamination

Le mode de transmission prépondérant du VHC est la voie parentérale jusqu'à l'apparition des tests de détection des anticorps spécifiques au début des années 1990, la transfusion de sang et de produits dérivés ainsi que la toxicomanie par voie veineuse étaient les 2 principales voies de transmission du virus. La transfusion ne doit plus être considérée comme un mode d'acquisition prédominant du virus puisque, depuis que la recherche de l'ARN VHC chez les donneurs de sang (diagnostic génomique viral) est associée au dépistage sérologique le risque résiduel depuis 2001 est estimé à 1/6 650000 dons. Le risque lié à la toxicomanie n'a pas diminué malgré les campagnes de prévention. La toxicomanie reste sans doute responsable d'au moins 2/3 des 5000 à 6000 nouveaux cas annuels. La contamination peut également être d'origine nosocomiale à la suite d'actes médico-chirurgicaux invasifs, d'hospitalisations en unités d'hémodialyse, etc. La transmission lors de soins dentaires, lors de tatouages ou de piercing a également été incriminée. L'incidence de la transmission mère-enfant est de l'ordre de 5 % chez les femmes mono-infectées par le VHC et peut atteindre 20 % chez les femmes coinfectedes par le VIH et le VHC. Une transmission intrafamiliale du virus peut aussi survenir par le partage d'objets contondants (ciseaux, rasoirs, etc.) contaminés par le sang d'un membre de la famille infecté. La transmission sexuelle est habituellement considérée comme improbable en dehors de rapports traumatiques ou survenant pendant les

règles, cette transmission sexuelle de l'hépatite C s'appuie sur plusieurs arguments: comportementaux (de type comportement sexuel à risque, absence d'autres facteurs de risque) ; cliniques (à savoir présence concomitante d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) avec lésions érosives dans plus de 2/3 des cas) ; biologiques (tels qu'une séroconversion VHC suite à des rapports sexuels non protégés avec un partenaire infecté de façon chronique par le VHC, génotype identique chez les 2 partenaires) ; phylogénétiques (avec homologie des séquences génomiques entre la souche du patient source et celle du patient index) [28]. Le cas particulier des malades coinfectés par le VHC et par le VIH, la découverte du VHC impose également un dépistage du VIH et du virus de l'hépatite B car ces deux virus peuvent également être transmis par voie parentérale. Les malades, atteints du VIH qui ont également contracté une hépatite C se caractérisent par l'importance de la quantité de virus C circulant (en moyenne 10 fois plus importante que chez les malades qui n'ont pas d'infection VIH). Dans ce cas, la contamination sexuelle ou mère - enfant devient importante. La contamination professionnelle liée à une blessure accidentelle avec du matériel souillé est un mode de transmission mineur du VHC [29].

3.3. Facteurs favorisants

❖ Facteurs épidémiologiques

Un séjour en milieu carcéral bien qu'indirectement lié à la transmission du VHC le fait d'avoir été incarcéré est un indicateur de risque accru souvent précédé ou accompagné de comportement à risque [30].

Être dans un pays à prévalence élevé comme l'Égypte ou l'infection d'un proche vivant sous le même toit [31].

❖ Pratiques exposantes

Les partages d'outils de manucure

Un nombre élevé de partenaires sexuels ou rapport sexuel non protégé avec une personne infectée ou ayant des facteurs de risque

L'usage de drogue intraveineuse

Des pratiques médicaux et traditionnels, les tatouages, les morsures, le perçage, l'acupuncture, l'électrolyse [31].

❖ Facteurs professionnels et médicaux

Un accident d'expositions au sang

Une hémodialyse ou une transfusion sanguine

Des soins dentaires, les antécédents d'IST [32].

❖ Facteurs prédisposants aux complications

La durée de l'infection virale > 20 ans

L'âge avancé au moment de la contamination > 40 ans

L'alcoolisme

Les états d'immunodépressions [33].

4. Physiopathologie

4.1. Cycle de réplication du VHC

❖ L'attachement et l'entrée du virus :

La première étape du cycle de réplication du VHC est son entrée dans la cellule, grâce à l'interaction de ses glycoprotéines de surface E1 et E2 avec la membrane basolatérale des hépatocytes, au contact du flux sanguin [34]. In vivo, l'entrée du VHC dans la cellule se fait grâce à une interaction séquentielle avec le récepteur aux lipoprotéines de faible densité (LDL), la tétraspanine CD81 (une protéine ubiquitaire), la claudine 1 [35], l'occludine et le récepteur scavenger de classe B, type 1 (SR-B1) [36]. Par la suite, le virus est endocyté dans des vésicules à clathrine, qui fusionnent avec les endosomes précoces. L'acidification de la vacuole permet la fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane de l'endosome, conduisant au relargage de l'ARN viral dans le cytosol [34]. La persistance de l'ARN viral dans la cellule nécessite un micro-ARN spécifique du foie : miR122 [37]. Ce dernier recrute des protéines cellulaires qui vont se fixer en 5' des ARN viraux, empêchant ainsi leur dégradation par les exonucléases de l'hôte [38].

❖ Traduction :

L'ARN viral est tout d'abord traduit en une poly protéine qui sera maturée par les protéines virales et cellulaires. Dix protéines matures sont produites. Il s'agit de protéines structurales : la protéine Core (impliquée dans la formation de la capside), les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 ; ainsi que de protéines non structurales : p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B [34]. L'ARN viral sert également de matrice pour être amplifié par l'ARN polymérase NS5B. La synthèse des protéines virales commence par la traduction du cadre de lecture ouvert qui donne naissance à une poly protéine précurseur virale unique. L'entrée du ribosome sur le messenger se fait quelques nucléotides en amont du codon initiateur de la traduction [39].

L'extrémité 3' non codante du génome viral semble jouer un rôle régulateur dans la traduction du cadre de lecture ouvert. Le clivage de la poly protéine précurseur est

assuré par au moins trois protéases, dont une cellulaire et deux virales [40]. Les protéines structurales sont clivées par une peptidase située dans la lumière du réticulum endoplasmique [41]. Les protéines non structurales sont clivées par deux protéases virales [40], d'une part la protéase NS2-NS3, dotée d'une activité autocatalytique en cis permettant le clivage NS2-NS3, d'autre part la sérine protéase NS3 qui, associée à son cofacteur NS4A, assure le clivage de l'ensemble des jonctions situées en aval. Les protéines NS5A et NS5B sont secondairement phosphorylées, et NS5A pourrait subir un clivage ultérieur par une protéase cellulaire libérant un produit doté d'un site de localisation nucléaire et de propriétés d'activateur transcriptionnel [42].

❖ Réplication :

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN (protéine NS5B) et les autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) s'associent à des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication. Celui-ci est associé aux structures membranaires et vésiculaires périnucléaires, siège de la réplication virale. L'ARN polymérase synthétise un brin d'ARN négatif à partir du génome, qui sert ensuite de matrice pour la synthèse de nombreux brins d'ARN positifs qui seront encapsidés et enveloppés pour devenir les génomes des particules virales néoformées ou serviront de nouveaux messagers pour la synthèse des protéines virales [43].

❖ Assemblage et excréctions des virions

L'initiation de l'assemblage des virions exige la libération de nouveaux brins d'ARN (+) de la toile membranaire. Ces brins se dirigent, avec l'aide la phosphoprotéine NS5A, vers la protéine Core qui forme la capsid du virion [44]. La protéine Core est située sur le bord cytosolique de la membrane du RE ; ainsi l'assemblage s'initie dans le cytosol. La maturation et la libération des virions se produit par un transfert des particules naissantes aux membranes du RE pour permettre l'accès aux voies sécrétoires des hépatocytes. Ainsi, la production de VHC infectieux entraîne d'abord une phase d'initiation, qui se produit sur les parois cytosoliques des membranes du RE permettant l'assemblage avec les gouttelettes lipidiques - LDs, suivie par l'interaction avec des facteurs viraux, et enfin la maturation et la libération des virions dans le lumen des membranes du RE pour engager les lipoprotéines de très basse densité (VLDL).

L'assemblage commence à proximité de LDs cytosoliques [45] et comprend une encapsidation de l'ARN génomique suivie par l'acquisition d'une enveloppe

membranaire par bourgeonnement dans la lumière du RE [46]. La sécrétion des particules de VHC entraîne des mécanismes responsables de la formation de VLDL [47]. Les LDs et les VLDL sont des contributeurs majeurs de la cellule hôte à l'assemblage des virions du VHC, un processus qui dépend d'une interaction non seulement avec des LDs, mais aussi avec les membranes du RE entourant ces organites. Les étapes d'assemblage et de maturation sont dépendantes des protéines de l'hôte, notamment ApoE, ApoB et MTP (microsomal triglyceride transfer protein) [46]. En outre, il a été démontré que la relâche dépend aussi de la protéine hôte DGAT1 (diacylglycerol acyltransferase-1) qui agit en concert avec Core et le relocalise aux LDs, un phénomène essentiel à la formation efficace des particules virales [48]. L'assemblage et la relâche nécessitent la coopération de plusieurs protéines virales. En plus de la protéine Core, certaines protéines non structurales virales comme NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B ont été retrouvées accumulées à la proximité des LDs, sur le site proposé de l'assemblage viral. Fait intéressant, la protéine virale p7 module le pH des vésicules intracellulaires, et une mutation dans le gène qui encode cette protéine altère la capacité du virus à produire des virions [34].

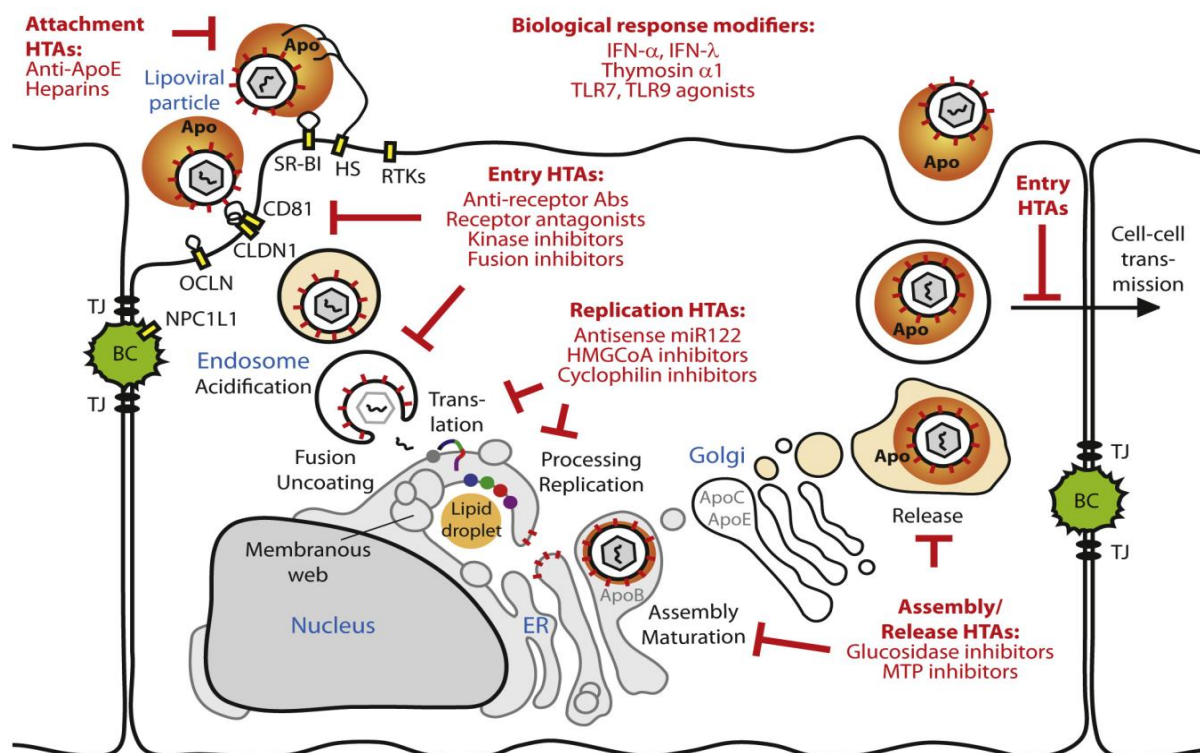


Figure 2 : Cycle de réplication du VHC [49].

4.2. Histoire naturelle du VHC

L'histoire naturelle de l'infection virale par le VHC est marquée par une atteinte hépatique, principalement dépendante de l'immunité, responsable d'une hépatite chronique qui peut, dans 1/3 des cas, aboutir à une fibrose extensive ou une cirrhose. Cette cirrhose favorise la survenue du carcinome hépatocellulaire (CHC) principalement du fait de mécanismes associés à l'inflammation chronique et à la régénération hépatique, et rarement par hépato carcinogenèse virale directe [26]. La majorité des épisodes primaires d'infection avec le VHC sont asymptomatiques et les signes cliniques associés à une hépatite aiguë sont très similaires à des hépatites d'autres étiologies, c'est-à-dire, nausée, vomissements, perte d'appétit et jaunisse. La phase d'infection aiguë de l'hépatite C se définit par une virémie importante en absence d'anticorps détectables dans le sang. La plupart des patients deviennent séropositifs en 3 mois, cependant la séroconversion peut prendre jusqu'à 6 mois. De façon habituelle, le VHC n'est pas diagnostiqué jusqu'à ce que les niveaux sériques d'ALT indiquant des dommages hépatiques augmentent significativement généralement 8 à 12 semaines suivant le début de l'infection. Parmi les personnes infectées, 54-80% d'entre elles développeront une virémie persistante en dépit de la détection par ELISA d'anticorps spécifiques au VHC ainsi que d'une réponse immunitaire cellulaire VHC-spécifique. Au fil des années, la nécro-inflammation hépatique progressive entraîne le développement d'une fibrose hépatique, puis d'une cirrhose avec perte des fonctions hépatiques et risque accru d'hépatocarcinome. La vitesse de progression de la maladie varie beaucoup selon les individus mais on estime que la progression vers une cirrhose après 20 ans de maladie se fait dans 4 à 22% des cas [50]. L'évolution de l'hépatite virale chronique C diffère pour chaque malade, ce qui s'explique par le fait que le VHC n'est pas cytopathique et que les lésions tissulaires sont à médiation immune. Toutefois, il existe deux profils évolutifs d'hépatite chronique C selon la normalité ou non des transaminases (ALAT). Cette distinction est importante comme le soulignent plusieurs études prospectives, indiquant que 60 à 90 % des hépatites chroniques avec ALAT élevées évoluent vers une maladie hépatique fibrosante contrairement aux patients ayant des transaminases normales. Les hépatites chroniques avec ALAT normales se caractérisent par la persistance d'un ARN-VHC sérique détectable et des ALAT normales, ces sujets sont identifiés à l'occasion de don du sang ou lors de dépistage systématique.

Ce groupe constitue environ 25 % des patients ayant une hépatite chronique C et sont habituellement asymptomatiques cliniquement ils ne diffèrent pas des sujets avec ALAT élevées. Toutefois, le fait que la plupart de ces patients avec ALAT normales aient été infecté depuis 10 à 20 ans avant leur diagnostic, suggère que leur pronostic est plutôt bon. Tandis que les hépatites chroniques avec ALAT élevées représentent 75 % des patients ayant une hépatite chronique C. La gravité de cette hépatite chronique peut être classé en deux niveaux (hépatite minime et hépatite modérée à sévère) selon les lésions histologiques hépatiques, la clinique est peu discriminante et limité à une fatigue dans les deux formes. Biologiquement, l'augmentation des transaminases est habituellement plus faible en cas d'hépatite minime avec une à deux fois la valeur normale contre deux à dix fois dans les cas modérés à sévères. Parfois, les ALAT ne sont augmentés que de façon intermittente dans les formes minimales. Cependant, la valeur des transaminases ne permet pas de distinguer avec certitude ces deux situations et seule l'histologie hépatique permettra de définir la structure de l'hépatite chronique, son pronostic et l'attitude thérapeutique. Ainsi la valeur des ALAT est un marqueur imparfait de sévérité de l'infection chronique du VHC [51]. Il a été observé que d'autres variables telles que le surpoids, le diabète, la coinfection virale VHB et VHC, la coinfection virale VIH et VHC étaient des variables associées au risque de progression rapide de la fibrose. La mortalité du VHC est liée à la décompensation d'une cirrhose ou au carcinome hépatocellulaire survenant presque exclusivement au stade de cirrhose. Il est important de souligner que la plupart des facteurs associées à la progression de la cirrhose sont aussi impliqués dans la décompensation de la cirrhose ou dans le développement d'un carcinome hépatocellulaire. L'objectif de la prise en charge thérapeutique est la guérison de la maladie avec l'éradication virale qui permet de réduire la mortalité en prévenant le développement de la cirrhose et de ces complications. En conséquence, la stratégie qui semble le plus optimale pour réduire la mortalité serait le traitement à large échelle. La modélisation mathématique a permis de montrer qu'en France le traitement de l'hépatite virale C y compris des formes mineures par bithérapie pégylée a réduit la mortalité de 24%, soit la prévention de 14000 décès tous phénotypes confondus, un bénéfice bien supérieur par rapport aux pays où le dépistage est moins actif ou ne traitant que les formes sévères. Les modèles prédictifs de mortalité indiquent aussi que les anti-protéases devraient permettre de réduire la mortalité de 15% supplémentaires[52].

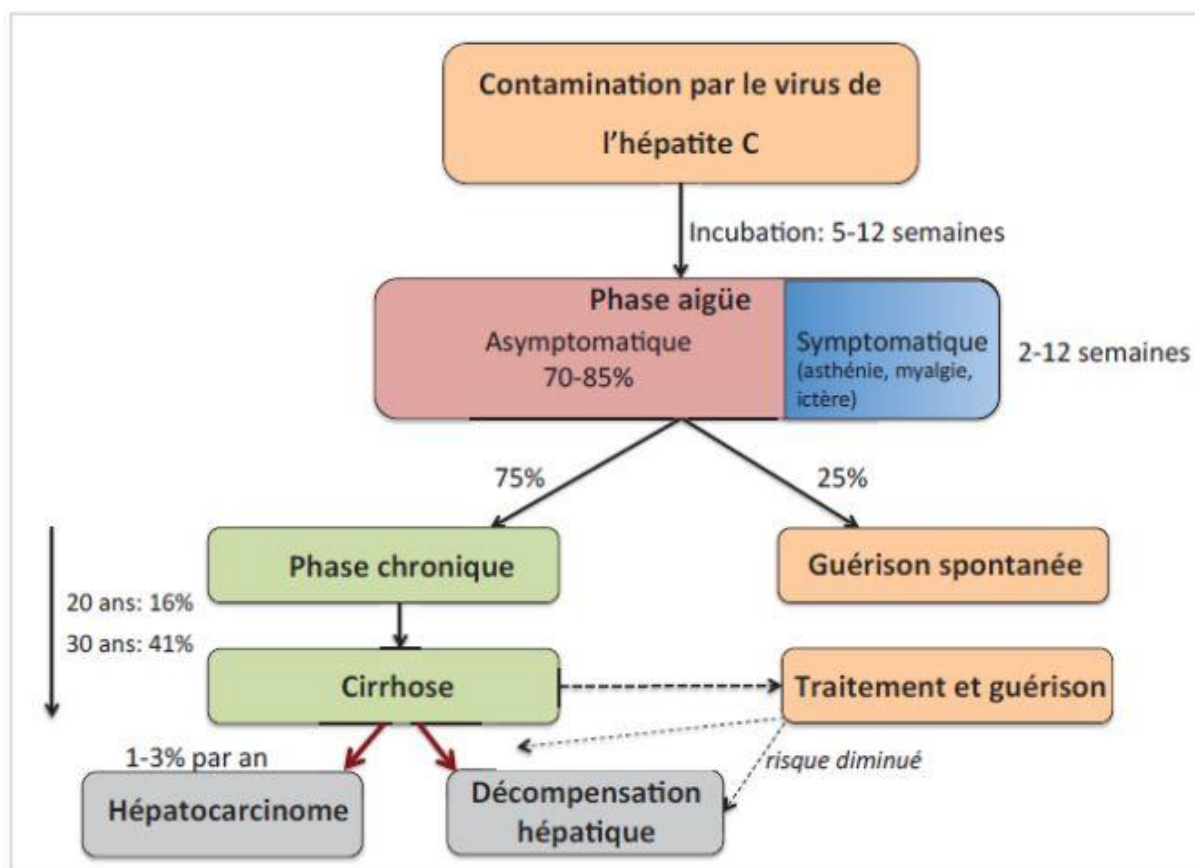


Figure 3: Histoire naturelle de l'infection virale C [52].

4.3. Réponse immunitaire au cours de l'infection par le VHC

Après une primo infection le plus souvent silencieuse certains sujets ne développeront une hépatite chronique que 30 ans ou plus après l'infection d'autres en moins de 20 ans. Si la cible hépatique principale du VHC est l'hépatocyte, les cibles extra hépatiques telles que les lymphocytes B ont été identifiées au moment de la contamination qui se fait le plus souvent par voie parentérale les particules virales entrent en contact avec les hépatocytes en traversant les fenêtres des cellules endothéliales des sinusoides hépatiques. Plus tard à la phase chronique plus de 50% des hépatocytes sont infectées la multiplication virale est très importante tout au long de la maladie avec un taux de renouvellement des particules virales de l'ordre de 10^{12} par jour [53].

Dans la cellule hépatique, la réplication du génome est assurée par une enzyme appelée ARN-polymérase-ARN-dépendante, comme celle-ci fait des erreurs un certain nombre de variants sont produit au cours de la multiplication ceux-ci forment une population quasi-espèces constitué d'un mélange hétérogène de variants viraux génétiquement distincts mais apparentés. Dans le génome de ces variants se trouvent une zone appelé hypervariable région 1 (HVR1) qui code pour un domaine

de la protéine E2 de l'enveloppe dont le taux de mutation est très élevé, cette protéine serait la cible des anticorps neutralisants produits par le système immunitaire et sa variabilité permettrait aux virus d'échapper aux défenses de l'organisme. Les récepteurs et corécepteurs spécifiques du virus sur la membrane de l'hépatocytes n'ont pas tous été identifiés, il a été récemment montré que la glycoprotéine virale E2 peut se lier à la molécule CD81 une tétraspanine exprimée à la membrane des hépatocytes et des lymphocytes B [54].

La réponse humorale :

Lors de l'infection au VHC, la détection de l'ARN viral peut se faire aussi tôt qu'une semaine après l'infection. La détection des anticorps se fait habituellement plusieurs semaines plus tard. C'est à l'intérieur de 4 semaines que la séroconversion est constatée dans la majorité des cas, pour les protéines structurales et non structurales du VHC. Cependant, le rôle des anticorps demeure controversé, car leur présence ne peut prévenir la réinfection ; et certains individus qui ont résolu l'infection ne développent pas toujours d'anticorps [55]. De plus, il n'y a pas de modèle de prédiction de l'évolution de l'infection relié à la présence d'anticorps spécifiques contre le VHC. Chez des individus ayant guéri l'infection, il est aussi connu que les anticorps ne furent pas détectables 18 à 20 ans après la guérison, alors que la réponse cellulaire était détectable [56]. La neutralisation croisée entre génotypes n'est pas non plus universelle. Jusqu'à récemment, il n'y avait pas de système permettant de tester l'efficacité des anticorps à neutraliser le VHC [57]. L'importance des anticorps dans la guérison contre l'infection au VHC ne peut pas être exclue, des sujets atteints d'hypogammaglobulinémie, maladie caractérisée par l'absence d'anticorps, ayant démontré une progression rapide de la maladie et une faible réponse aux traitements à l'IFN- α [58].

De plus, une autre étude a rapporté que 43% des patients ayant résolu l'infection spontanément avaient des anticorps spécifiques contre la région HVR de E2, contre seulement 13% pour les patients ayant une infection persistante. Pour le moment, l'importance des anticorps dans l'infection au VHC reste encore à être établie. La mise au point récente d'un nouveau système de culture cellulaire in vitro du virus pourra certainement aider à étudier l'efficacité de la neutralisation des anticorps anti-VHC pendant l'évolution de l'infection [59].

La réponse cellulaire :

Le contrôle du VHC, lors de la phase aiguë, est associé avec une réponse immunitaire cellulaire vigoureuse, dirigée contre de nombreux épitopes et dont l'activation est persistante. La réponse cellulaire est habituellement détectable entre 4 et 8 semaines après infection. La résolution spontanée de l'infection est associée avec une réponse des cellules T qui est forte, maintenue, qui cible plusieurs épitopes et avec une production d'IFN- γ [60]. De plus, une réponse précoce des lymphocytes T CD4+ est prédictive du contrôle de l'infection et son maintien est associé avec la résolution de l'infection. De plus, la perte de cette réponse est prédictive de la persistance du VHC. De manière générale, lorsque l'infection persiste, on observe une diminution du nombre d'épitopes reconnus, du compte et de la fonction des lymphocytes T. Il a été démontré que les lymphocytes produisaient moins d'IFN- γ , proliféraient peu et avaient une capacité limitée à tuer les cellules présentant l'antigène ciblé. Dans certains cas, la réponse cellulaire est totalement perdue durant la phase aiguë, débouchant ainsi sur la persistance [61].

5. Signes

5.1. Signes cliniques

L'infection peut varier en termes de sévérité d'une maladie légère pendant quelques semaines seulement jusqu'à une infection grave (aiguë) ou une maladie qui peut durer toute une vie (infection chronique). Dans environ 80% des cas, l'infection devient chronique et la plupart de ces patients vont montrer des signes d'une hépatite chronique. La période d'incubation est de 14–180 jours (45 jours en moyenne) et il n'existe actuellement aucun vaccin contre l'hépatite C. L'hépatite C est habituellement lentement progressive sur une période de nombreuses années, entre 5 et 15% des patients avec une hépatite chronique risquent de développer une cirrhose hépatique sur une période de 20 ans. Environ 4–9% des patients avec une cirrhose vont développer une insuffisance hépatique progressive, avec un risque annuel de 1–4% de développer un carcinome hépatocellulaire primaire (CHC). Dans certains pays l'infection par VHC représente la cause principale de mortalité due à une maladie hépatique et représente l'indication principale à la transplantation hépatique [62]. Chez 90 % des personnes infectées, l'hépatite virale C aiguë est asymptomatique les éventuels symptômes sont non spécifiques : fatigue, nausées et douleur de l'hypochondre droit. L'ictère, témoin d'une atteinte hépatique, présent dans près de 10 % des cas associe des urines foncées par élimination de bilirubine conjuguée et des selles décolorées. L'hépatite virale C chronique évolue selon

différents modes : fibrose d'un stade minime à un stade modéré à sévère, cirrhose (compensée, puis décompensée), puis carcinome hépato cellulaire. La fibrose due au VHC se définit comme un mécanisme de cicatrisation pathologique consécutif à une agression persistante du foie par le virus qui entraîne une inflammation chronique et la destruction de l'architecture tissulaire consécutive au dépôt excessif de tissu collagène. L'élimination des hépatocytes et leur régénération anarchique conduisent à une cirrhose compensée, état irréversible où les fonctions de l'organe sont perdues mais sans manifestations fonctionnelles. L'apparition de complications (insuffisance hépatocellulaire, ascite, hémorragie digestive, troubles neurologiques) lorsque le foie n'est plus capable d'assurer le minimum vital signe la décompensation de cette cirrhose. Le VHC est associée à l'expression de nombreuses manifestations extra-hépatiques, des atteintes viscérales sont retrouvées sur le système nerveux périphérique (polyneuropathie sensitivomotrice, mono neuropathie multiple), sur la sphère rénale (glomérulonéphrite membrano-proliférative) ou sur les vaisseaux de moyen calibre (périarthrite noueuse). Un syndrome sec buccal et/ou oculaire est fréquent de même qu'une asthénie invalidante avec retentissement social et professionnel [22].

5.2. Signes paracliniques

Le diagnostic de l'infection virale C est fait dans la majorité des cas dans le cadre d'un dépistage et peut être réalisé à tous les stades de la maladie. Il repose en première intention sur des tests sérologiques qui mettent en évidence les anticorps présents chez un patient témoignant du contact de celui-ci avec le virus [63]. Cependant, un anti-VHC positif ne renseigne pas sur le caractère aigu ou chronique de l'infection et encore peut être faussement positif. Pour cela, il est indispensable de réaliser un test de confirmation par la recherche d'acide nucléique. Ce test direct pourra faire la part entre une infection guérie quand la recherche est négative et une infection évolutive quand on détecte l'acide ribonucléique (ARN) viral [64]. La ponction biopsie hépatique (PBH) avec l'analyse histologique a longtemps représenté le gold standard. Le caractère invasif de la PBH avec une morbidité de 1 pour 1000 et une mortalité de 1 pour 10 000 associés à de potentielles erreurs d'échantillonnage ont été les principaux arguments pour le développement de tests diagnostiques non invasifs de la fibrose hépatique. Le Fibrotest–Actitest® est peut-être le plus utilisé avec une extension dans des domaines non virologiques comme les maladies alcooliques du foie. L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore

(FibroScan®) est une nouvelle approche d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique [65].

Tests sérologiques de détection des anticorps anti-VHC : Les anticorps anti-VHC peuvent être détectés dans le sérum ou le plasma par des tests immuno-enzymatiques de type " enzyme-linked immunosorbent assay " (ELISA) [66]. Ce test utilise une plaque imprégnée de protéines du virus. Le sérum du patient est ajouté à cette plaque. Si ce sérum contient un anticorps anti-VHC, ce dernier va se fixer aux protéines virales. Ce complexe est détecté ensuite par un anticorps spécifique et cette fixation va entraîner un changement de coloration du marqueur. La sensibilité de l'ELISA est proche de 100 % chez les immunocompétents mais peut être faussement négative ou positive chez les immunodéprimés et au cours des maladies auto-immunes [64]. Ces tests sérologiques ne précisent cependant pas l'état de réplication virale du malade. Ils ne permettent pas de distinguer une infection terminée d'une infection active. De plus, leur positivité est parfois retardée par rapport à la phase aiguë de l'hépatite virale.

Détection et quantification de l'ARN du VHC : Dans le cas de l'hépatite C seules les techniques d'amplification de la cible peuvent être utilisées car elles sont assez sensibles pour permettre de détecter le génome viral dans un échantillon sanguin [63].

Ces techniques sont de deux types :

- La PCR (polymerase chain reaction) fondée sur l'amplification exponentielle d'ADN, la technique de biologie moléculaire (PCR) met en évidence l'ARN viral circulant pour le VHC. Cette technique permet le diagnostic précoce de l'infection, la mesure de la charge virale des patients infectés.
- La TMA (transcription mediated amplification) fondée sur l'amplification exponentielle d'ARN.

La PCR utilise une ADN polymérase thermostable et des cycles successifs de températures différentes pour synthétiser des copies d'ADN double brin (sensibilité de 50 UI/ml). La TMA utilise une ARN polymérase à température constante pour synthétiser des copies d'ARN simple brin (sensibilité de 20 UI/ml). Un ARN qualitatif positif chez un patient ayant des anticorps anti-VHC témoigne d'une infection active. En cas d'ARN qualitatif négatif chez un patient ayant des anticorps anti- VHC, l'éradication virale est probable et doit être contrôlée 6 mois ou 1 an plus tard (ARN-VHC et dosage des alanine-aminotransférases [ALAT]). Les différentes techniques

de mesure de la charge virale plasmatique par quantification des acides nucléiques viraux peuvent être classées selon leur principe méthodologique : Les techniques utilisant l'amplification génique telle la méthode par PCR (sensibilité 200 UI/ml), Les techniques utilisant une amplification de signal telle la technique de l'ADN branché (sensibilité 600 UI/ml). L'Organisation mondiale de la santé a récemment établi un standard permettant de définir une unité internationale de quantification de l'ARN viral circulant. La charge virale est exprimée en UI/ml Au cours du suivi thérapeutique, la cinétique de décroissance de la charge virale permet de définir les patients n'ayant pas une réponse virologique précoce en particulier à la douzième semaine de traitement (S12) [67].

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (FibroScan®) : Le FibroScan est une technique non invasive qui permet de mesurer quantitativement la dureté du foie qui est corrélée au degré de fibrose. La technique repose sur l'appréciation de l'élasticité tissulaire pour en déduire la fibrose hépatique. Le principe est de donner une impulsion mécanique indolore (pichenette) en regard du foie, produisant une onde de déformation mécanique qui va se propager à travers le foie, en pratique la réalisation du FibroScan® est standardisée chez un patient non à jeun, en position allongée dos à plat, le bras droit sous la tête pour dégager l'hypochondre droit. La mesure est réalisée au travers d'un espace intercostal droit à l'intersection de la ligne axillaire moyenne et de la ligne transversale à hauteur de l'appendice xyphoïde. La sonde est appliquée perpendiculairement sur la peau avec un peu de gel et dix mesures sont réalisées en général en moins de trois minutes. La pression exercée par la sonde appliquée par l'examineur sur la peau est standardisée par un signal lumineux indiqué par l'appareil. Le résultat final est une médiane de toutes les mesures réalisées. Les coefficients de variations intra- et inters observateurs sont respectivement à 3,2 et 3,3 %, indiquant une très bonne reproductibilité formation mécanique qui va se propager à travers le foie. L'hémolyse du globule rouge, l'inflammation et les variabilités d'expression génétique de la gamma glutamyl transférase peuvent interférer avec le Fibrotest alors que l'obésité, l'ascite et la cytolyse aiguë sont les limites du FibroScan [68].

6. Traitement du VHC

6.1. Prévention de l'infection virale C

❖ Prévention de transmission sanguine

Bien qu'on puisse traiter l'hépatite C, l'accès au traitement reste problématique dans de nombreux pays. Les progrès thérapeutiques et d'intenses travaux de recherche ont abouti à la mise au point d'un bon nombre de nouveaux antiviraux par voie orale pour l'hépatite C. À l'heure actuelle, il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. Heureusement, en prenant certaines précautions, on peut éviter de contracter, de transmettre ou d'aggraver une hépatite C. Il ne faut pas oublier qu'il est possible d'être réinfecté par l'hépatite C, même si nous en avons déjà guéri. C'est pourquoi la prévention est importante. Cette prévention porte sur :

➤ La toxicomanie

Les consommateurs de drogues injectables sont davantage exposés au risque d'infections par le VHC et le VHB, en grande partie à cause de la pratique d'échanges d'aiguilles et de seringues. Dans le monde, approximativement 60 à 80 % d'entre eux sont positifs pour le VHC (environ 10 millions de personnes). Si vous faites usage de drogues par injection ou par inhalation ne partagez pas vos seringues ni aucun autre matériel usagé (cuillère, eau, tampon d'alcool, etc.) [69]. Pour les personnes persistant à s'injecter, une bonne hygiène et le respect de consignes visant à réduire les dangers peuvent également permettre de diminuer le risque de transmission du virus. Il est par exemple prouvé que la fourniture de matériel stérile et l'élimination sécurisée des aiguilles et des seringues contaminées à l'occasion de programmes d'échanges de seringues peuvent réduire le risque d'infection par le VHC [70].

➤ Les accidents d'exposition au sang (AES)

Les personnels de santé peuvent également être exposés au risque de transmission du VHC au cours des AES lors des gestes de soins. Ainsi, le risque de transmission du VHC au cours d'un AES est d'environ 3 %, non seulement le personnel est exposé au cours des soins, mais il peut lui-même faire courir un risque aux patients qu'il soigne en transmettant le virus dont il est porteur [71].

La prévention repose avant tout sur l'application des précautions dites universelles qui doivent s'appliquer à tout patient pour prévenir les AES. Ne partagez pas vos objets d'hygiène personnelle (brosses à dents, rasoirs, coupe-ongles, hydratant en bâton pour les lèvres etc.), les bijoux, les anneaux, les tiges ou tout autre objet qui traverse la peau avec ceux de quelqu'un d'autre, donc si vous désirez avoir un tatouage ou un piercing assurez-vous que les instruments utilisés sont neufs et stériles [72]. La pratique des injections sans risque assure une protection contre la

transmission du VHC, si vous avez une blessure qui saigne assurez-vous de bien la recouvrir avec le pansement adéquat. Les rapports sexuels protégés, avec la réduction du nombre des partenaires et l'emploi de protections (préservatifs) peuvent empêcher la transmission du VHC [69].

➤ La sécurité transfusionnelle

La mise en œuvre de stratégies pour la sécurité des transfusions, parmi lesquelles un approvisionnement reposant sur les dons de sang volontaires et non rémunérés, une éducation efficace du public sur le don de sang, la sélection des donneurs et un dépistage de qualité garantie appliqué à tout le sang et les dérivés sanguins utilisés pour les transfusions, peut éviter la transmission du VHC et aussi du VHC [69].

❖ **La prévention de la transmission materno-foetale :**

La transmission du virus se fait essentiellement lors de l'accouchement, mais des études retrouvant des enfants dont la recherche d'ARN viral est positive dans le sang dès la naissance laissent supposer que la transmission in utero est possible [73]. Elle est augmentée chez les patientes coinfectedes par le VIH et en cas de virémie maternelle élevée les situations obstétricales à risque élevé d'échanges sanguins foeto-maternels au cours du travail et de l'accouchement (pH fœtal, électrode céphalique, déchirures vaginales...) doivent être connues et évitées [74]. Les précautions d'asepsie doivent être rappelées :

- Désinfection régulière du vagin en cours de travail
- Désinfection soigneuse du cordon avant sa section
- Bain immédiat de l'enfant et collyre dès la naissance.
- ❖ Le dépistage du couple car le risque semble maximal si les rapports ont lieu pendant les règles, s'ils sont de nature traumatique et en cas d'infections génitales [75].

6.2. Traitement curatif

Le traitement de l'infection chronique par le VHC a pour objectifs :

- L'éradication du virus
- Le ralentissement ou la régression de la maladie
- L'amélioration de l'histologie hépatique
- La réduction du risque de développement d'un carcinome hépatocellulaire et l'amélioration de la qualité de vie.

Le traitement standard contre l'infection par le VHC est une combinaison d'IFN- α pégylée, une cytokine aux propriétés antivirales et pro-inflammatoires, et de

ribavirine un médicament aux propriétés antivirales dont le mécanisme demeure mal compris. Globalement, le taux de guérison du traitement est de 50%, mais peut atteindre 80% dans les cas d'infections par le génotype 2 ou 3 et si la thérapie débute tôt pendant la phase aiguë. De plus, selon le génotype du VHC, le traitement a une durée de 24 ou 48 semaines. En plus d'être de longue durée, ce traitement entraîne de nombreux effets secondaires tels que la fatigue, l'anémie, la dépression et des symptômes ressemblant à ceux de la grippe. Pour ces raisons, ce traitement est parfois contre-indiqué chez certains patients avec des antécédents de troubles mentaux. Finalement, la majorité des nouveaux cas d'infections par le VHC surviennent chez les utilisateurs de drogues injectables qui sont une population difficile à traiter soit parce qu'ils refusent ou qu'ils n'adhèrent pas correctement à ce traitement complexe. La faible efficacité, la longue durée et les effets secondaires du traitement à base d'IFN- α et de ribavirine ont poussé les chercheurs à développer de nouveaux traitements, on dispose désormais de médicaments capables d'éliminer le virus (réponse virologique prolongée ou RVP) dans l'immense majorité des cas, l'absence d'ARN VHC détectable 6 mois après le traitement définit cette réponse virologique prolongée [76]. L'élimination du virus est évaluée en pratique clinique par la mesure de la charge virale par des techniques standardisées de PCR [77]. Dans les pays développés depuis l'arrivée des antiviraux à action directs (AAD) ce traitement a été abandonné, mais dans les pays à ressources limitées le coût des AAD reste très élevé, la prescription continue [78]. Les AAD disponibles sont :

Classe	Noms	Mécanisme d'action	Exemples
Inhibiteurs de la protéase NS3/4A	previr	Inhibent la protéase Virale C NS3-4A	Télaprévir Bocéprévir Siméprévir Paritaprévir Asunaprévir Grazoprévir Glecaprévir Voxilaprévir
Inhibiteurs de la protéine NS5A	asvir	Inhibent NS5A, une protéine virale C impliquée dans la réplication et la	Daclatasvir Ombitasvir

		production de particules virales	Lédipasvir Elbasvir Pibrentasvir, Velpatasvir
Inhibiteurs de la polymérase NS5B	buvir	Inhibent la polymérase virale C	Sofosbuvir Dasabuvir Béclabuvir

Ces inhibiteurs de protéase, de la protéine NS5A et de la polymérase peuvent être associés dans des traitements oraux hautement efficaces et bien tolérés sans interféron. Le traitement actuel de l'hépatite C se compose d'une association de ces différents types d'antiviraux directs, en fonction du génotype et de l'avancement de la maladie et permet une guérison totale de l'infection en 8 à 12 semaines de traitement [79].

➤ Schéma thérapeutique :

L'association de Daclatasvir et Sofosbuvir : Le daclatasvir qui est un inhibiteur de la protéine NS5A inhibe deux étapes majeures du cycle de multiplication que sont la formation des complexes de réplication et l'assemblage des nouvelles particules virales. Il est administré sous forme d'un comprimé de 60mg/j en association avec le sofosbuvir qui est un inhibiteur nucléotidique de la polymérase virale avec une activité puissante contre tous les génotypes et un risque très faible de développement de résistance administré sous forme d'un comprimé de 400 mg/j.

Cette association a une biodisponibilité indépendante de la prise des repas, en général bien toléré avec un faible risque d'interaction médicamenteuse. L'association du sofosbuvir avec un autre DAA est déconseillée chez les patients sous traitement d'amiodarone en raison d'épisodes de bradycardies sévères observées avec cette combinaison. L'élimination se fait par voie rénale, administré en fonction de la clairance de la fonction rénale.

L'association de Lédipasvir/Sofosbuvir et Velpatasvir/Sofosbuvir : Ces molécules existent sous forme de combinaison fixe. L'association Lédipasvir/Sofosbuvir est administrée sous forme d'un comprimé de 90/400mg/j et l'association Velpatasvir/Sofosbuvir en raison d'un comprimé de 100/400mg/j adapté selon la fonction rénale.

L'association de Paritaprévir, Ombitasvir et Dasabuvir : Le Paritaprévir boosté de ritonavir (75/50 mg) et l'Ombitasvir (12,5 mg) ont été Co formulés dans un comprimé dont deux doivent être pris le matin. Le Dasabuvir est administré matin et soir sous forme de comprimés de 250 mg. Afin d'améliorer la biodisponibilité, il est recommandé de prendre ces médicaments avec les repas. L'association est en général bien tolérée et très efficace également chez les patients cirrhotiques et ceux avec une rechute de l'hépatite C post-transplantation hépatique, mais elle est actuellement déconseillée chez les patients avec une cirrhose décompensée ou une insuffisance rénale avancée. Pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 l'association de Paritaprévir/ritonavir, Ombitasvir et Dasabuvir est combinée avec la Ribavirine pour le traitement des patients infectés par le génotype 1a et les patients cirrhotiques mais pour les patients infectés par le génotype 1b et sans cirrhose, la co-administration de Ribavirine n'est pas nécessaire.

Ces molécules présentent peu d'effets secondaires et peu d'interactions médicamenteuses tout en agissant efficacement à plusieurs étapes du cycle viral, la durée du traitement est en général de 12 semaines [79].

METHODE D'ETUDE

III. METHODE D'ETUDE

1. TYPE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude prospective chez des patients suivis en ambulatoire dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G.

2. CADRE ET PERIODE D'ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G qui est le service de référence nationale en matière de prise en charge médicale des pathologies infectieuses au Mali. Le personnel est constitué de : 9 Médecins spécialistes des maladies infectieuses et tropicales (dont 2 professeurs titulaires, 3 maitres-assistants, 2 chargés de recherche et 2 praticiens hospitaliers) ; 14 médecins en spécialisation ; 3 médecins généralistes ; 18 étudiants en fin de cycle de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), 5 infirmiers dont un major et 6 techniciens de surface.

Le service mène des activités de consultations-externes et d'hospitalisation. Sa capacité d'hospitalisation est de 33 lits répartis entre deux unités.

L'étude s'est déroulée sur une période allant du 15 Juillet 2019 au 15 Janvier 2021.

3. POPULATION D'ETUDE

L'étude concernait les patients infectés par VHC suivi en ambulatoire sous traitement AAD :

- **Critères d'inclusion**

Étaient inclus dans cette étude :

- Les patients infectés par le VHC chez lesquels le diagnostic a été posé sur la base des arguments cliniques et biologiques (sérologie et charge virale du VHC)
- Les patients ayant consenti participer à l'étude
- Les patients ayant reçu 12 semaines de traitement par les Antiviraux à Action Directe.

- **Critères de non inclusion**

N'étaient pas inclus dans cette étude :

- Les patients ayant une charge virale VHC initiale négative
- Les patients ayant refusé de participer à l'étude
- Les patients n'ayant pas été mis sous Antiviraux à Action Directe.

4. TECHNIQUE D'ENQUÊTE

Les données des patients ont été recueillies sur une fiche d'enquête individuelle préétablie. Il s'agissait de données : sociodémographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

- **Variables étudiées**

- **Données sociodémographiques** : âge, sexe, ethnie, profession, résidence, statut matrimonial, niveau de scolarisation
- **Facteurs favorisants** : Toxicomanie IV, Notion de transfusion, Hémodialyse
- **Motifs de consultation**
- **Circonstances de découverte** : don de sang, dépistage volontaire, bilan médical clinique, hémodialyse.
- **Protocole thérapeutique** :
 - L'association de Daclatasvir et Sofosbuvir : Administré sous forme d'un comprimé de 60mg/400mg par jour pendant 12 semaines, en cas d'insuffisance rénale la prise sera adaptée en fonction de la clairance rénale.
 - Les associations de Lédipasvir/Sofosbuvir et Velpatasvir/Sofosbuvir : L'association Lédipasvir/Sofosbuvir est administrée sous forme d'un comprimé de 90/400mg par jour pendant 12 semaines adaptée à la clairance de la fonction rénale. L'association Velpatasvir/Sofosbuvir est donnée en raison d'un comprimé de 100/400mg par jour pendant 12 semaines a adapté selon la fonction rénale.
- **Efficacité** :
 - **Clinique** : amélioration des symptômes tels que l'apyrexie, disparition de l'asthénie, le manque d'appétit, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales.
 - **Méthode de détection du VHC** : il s'agit des tests ELISA de troisième génération dont la spécificité est de l'ordre de 99% et la sensibilité chez des patients porteurs du VHC en moyenne de 98%.
 - **Charge virale** : date, valeur

Elle a été réalisée dans les laboratoires privées ALGI, Merrieux ou Pa et Ka avec un appareil TaqMan.

- **FibroScan** : date, degré d'élasticité (score de Metavir) et l'intervalle interquartile. Le FibroScan a été réalisée au CHU le Luxembourg sur un appareil FibroScan Echosens



Figure 4 : Appareil de FibroScan Compact 530 [80].

- **Le profil cytokinique pro inflammatoire avant traitement (M0)**

Le Dosage des cytokines a été fait au laboratoire d'immunologie de l'UCRC par cytométrie de flux avec un Kit (CBA) cytometric Bead Array et la lecture s'est faite sur un cymomètre FACs Calibur.

 Dosage des différentes cytokines

Les différents dosages ont été effectués dans le laboratoire d'immunologie de l'University Clinical Research Center de la FMOS/USTTB avec un appareil LSR.

Il s'agissait de déterminer le taux sérique de certaines cytokines dans des cas d'Hépatites C. Ces dosages ont concerné les prélèvements effectués le jour de l'inclusion avant la mise sous antiviraux à action direct.

Nous avons utilisé la cytométrie de flux pour déterminer ces taux. Les cytokines concernées sont les cytokines proinflammatoires : IL-17-A, TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-6, IL-4, IL-2.

Pour effectuer ces dosages nous avons utilisé le Kit, "Rangé de perle de cytométrie" « spectre de bille cytométrique » de BD Pharmingen. Le principe du dosage est le même pour les deux Kits avec un même mode opératoire (conformément aux recommandations de BD Pharmigen).

Le CBA (Cytometric Bead Array ou "Rangé de perle de cytométrie" de BD Pharmingen), également connu sous le nom d'analyse multiplexée de perle, est une

série de particules spectralement discrète qui peuvent être employées pour capturer et doser des analytes solubles. L'analyte est mesuré par détection avec la cytométrie de flux [81].

En 1998, BioErgonomics est l'une des premières sociétés de biotechnologie à associer la cytométrie en flux au dosage quantitatif de plusieurs cytokines simultanément dans le même échantillon : les MultiFlow™.

La cytométrie de flux est une technique d'analyse et de tri de constituants de fonctionnalité cellulaire, dans un système fluide très fin sous pression. Les particules en suspension sont guidées dans une fine capillaire, jusqu'à l'extrémité d'une buse, où elles vont traverser le faisceau d'un laser qui va exciter le ou les fluorochromes présents.

Chacun d'entre eux va émettre une fluorescence qui sera séparée et transformée en signal électrique. L'intensité exprimée par un numéro de canal, sera visualisée sur un écran par des histogrammes mono ou bi paramétriques. La vitesse d'analyse permet l'examen d'un nombre important de cellules, qui peuvent être triées et collectées sur certains appareils. En effet, le CBA utilise des sondes fluorescentes qui se compose le plus souvent d'anticorps fluoro-marqués spécifiques pour la molécule à doser.

Le schéma de base d'analyse en sandwich pour le CBA est montré sur le schéma suivant :

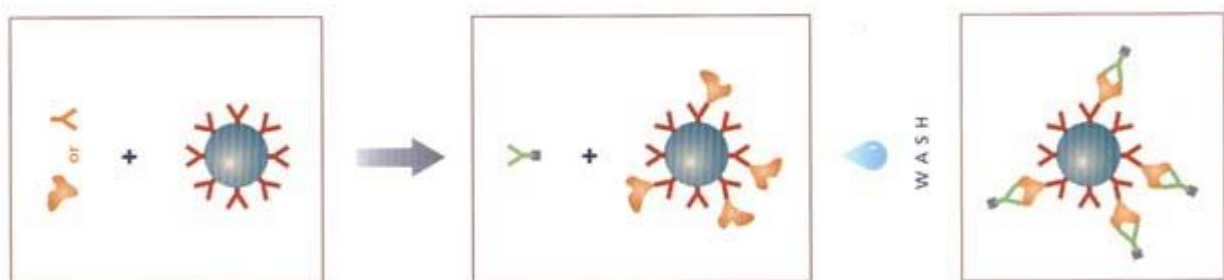


Figure 5: Schéma de base d'analyse en sandwich pour le CBA [82].

Les réactifs et échantillons du CBA sont :

- Billes de capture fluoro-marquées portant des anticorps anti-cytokines spécifiques pour la cytokine à doser : Dans les cas des Kits de BD Pharmingen, il s'agit d'un mélange de 6 billes différentes marquées par le même fluorochrome (PERCP) mais à une intensité différente selon l'anticorps anticytokine auquel elle est couplée.

- Les anticorps de révélation anti-cytokine spécifiques couplés au fluorochrome Phycoérythrine (PE)
- Les cytokines à doser qui sont présentes dans le sérum.



Figure 6 : Cytomètre LSR Fortessa [83].

5. SAISIE ET ANALYSE DES DONNÉES

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS 22.0. Le profil cytokinique, la charge virale du VHC et la fibrose à M0 ont été corrélés par le coefficient Kappa. Les variables catégorielles ont été comparées par test exact de Fisher et les moyennes entre M0 et M6 ont été comparées avec le test de Wilcoxon, les moyennes du taux de cytokine selon les stades de fibrose ont été comparés par le test de Kruskal- Wallis. Le seuil de significativité retenu est $p \leq 0,05$.

6. ASPECTS ÉTHIQUES

La confidentialité des données a été assurée par l'anonymisation et la sécurisation des dossiers des patients. Ils étaient gardés dans un tiroir fermé et leur accès était réservé au personnel de l'étude. Le bénéfice pour les patients lors de cette étude était le traitement gratuitement offert aux 15 premiers patients sur un don d'AAD par

une ONG permettant la prise en charge de leur hépatite et ainsi éviter l'évolution vers les complications.

7. Diagramme de GANT

Périodes et Activités	JAN 2019	AVR 2019	JUIL 2019	OCT 2019	JAN 2020	AVR 2020	JUIL 2020	OCT 2020	JAN 2021	AVR 2021	JUIL 2021	OCT 2021
Collecte des données												
Revue de la littérature												
Elaboration du protocole												
Analyse des données												
Rédaction de la thèse												
Correction de la thèse												
Soutenance												

RESULTATS

IV. RESULTATS

1. Profils socio-démographiques des patients

Tableau I : Répartition selon les tranches d'âge

Tranche d'âge (années)	Effectif	Fréquence%
18-25	1	3,0
26-35	5	15,2
36-45	8	24,2
46-55	7	21,2
56 et plus	12	36,4
Total	33	100,0

La tranche d'âge prédominante est celle de 56 ans et plus soit 36,4% suivie de la tranche comprise entre 36-45 ans soit 24,2%.

L'âge moyen de nos patients était de 49 ± 7 avec des extrêmes de 21 et 76 ans et un écart type de 13,6.

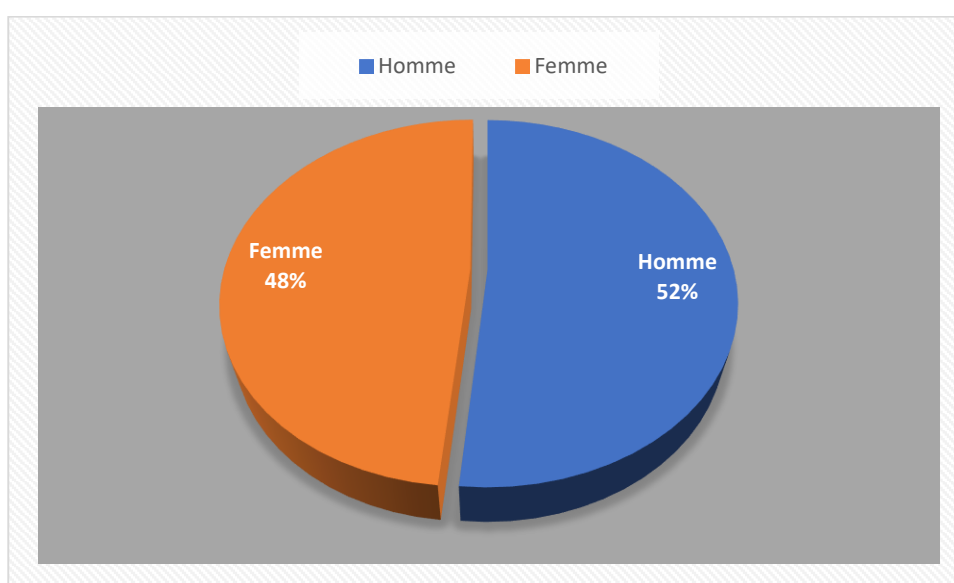


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe

Le sexe masculin a été plus touché soit 52%. Le sexe ratio (H/F) était de 1,08.

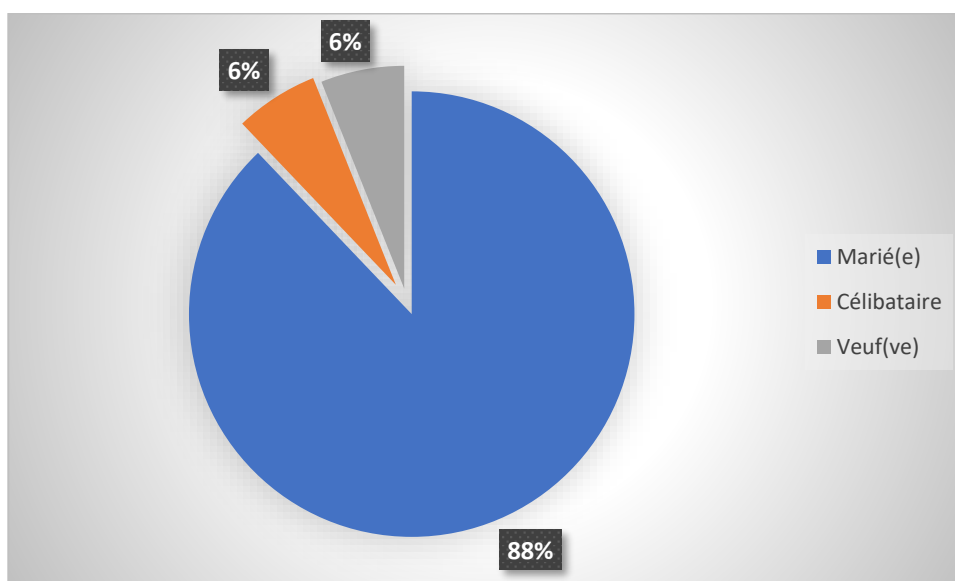


Figure 8 : Répartition des patients selon le statut matrimonial

La grande majorité de nos patients était marié soit 88%.

Tableau II : Répartition des patients en fonction de la profession

Profession	Effectif	Fréquence%
Salariés	16	48,5
Femme au foyer	9	27,3
Ouvrier/artisan	4	12,1
Leader religieux	2	6,0
Sans emploi	1	3,0
Élève/étudiant	1	3,0
Total	33	100,0

La catégorie professionnelle la plus représentée était celle des salariés avec 48,5% suivie des femmes au foyer 27,3%.

Tableau III : Répartition des patients selon leur résidence

	Résidence	Effectif	Fréquence%
Bamako	Commune 6	11	33,3
	Commune 5	5	15,2
	Commune 1	4	12,1
	Commune 3	4	12,1
	Commune 2	3	9,1
	Commune 4	1	3,1
	Kati	1	3,1
Hors Bamako	Baguineda	1	3,1
	Safo	1	3,1
	Kabala	1	3,1
	Bougouni	1	3,1
	Total	33	100

La majorité des cas provenaient de la ville de Bamako (84,9%) avec en tête la commune VI (33,3%) suivie de la commune V (15,2%).

2. Profils cliniques des patients

Tableau IV : Circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Effectif	Fréquence%
Bilan clinique	27	81,8
Dépistage volontaire	4	12,1
Don de sang	2	6,1
Total	33	100,0

Dans la majorité des cas la découverte a été au décours d'un bilan sanguin soit 81,8%. Le dépistage volontaire et le dépistage lors d'un don de sang étaient les autres circonstances de découverte.

Tableau V : Répartition des patients selon les signes fonctionnels.

Signes fonctionnels	Présents		Absents		Total
	N	%	N	%	
Asthénies	15	45,5	18	54,5	
Fièvre	11	33,3	22	66,6	
Douleurs abdominales	6	18,2	27	81,8	
Nausées	6	18,2	27	81,8	
Vomissements	6	18,2	27	81,8	33 =
Urines foncées	6	18,2	27	81,8	100%
Myalgies	5	15,2	28	84,8	
Ictères	3	9,1	30	90,9	
Eruptions cutanées	2	6,1	31	93,9	
Selles décolorées	0	0	33	100,0	

Les signes fonctionnels ayant motivé le clinicien à demander une sérologie VHC étaient dominés par l'asthénie 45,5%, la fièvre 33,3% des cas. Ensuite venaient les signes digestifs douleurs abdominales, Nausée et vomissement et urines foncés représentant chacun 18,2% des cas.

Tableau VI : Répartition des patients selon les facteurs de risque de transmission de l'hépatite virale C.

Facteurs de risque	Présents		Absents		Total
	N	%	N	%	
Dialyse	15	45,5	18	54,5	
Rapport sexuel non protégé	11	33,3	22	66,7	
Partenaires multiples	6	18,2	27	81,8	
Soins dentaires	5	15,2	28	84,8	33 =
Outils de manucures	4	12,1	29	87,9	100%
Contact infecté	4	12,1	29	87,9	
ATCD d'IST	4	12,1	29	87,9	
Perçage corporel	3	9,1	30	90,9	
Transfusion	2	6,1	31	93,9	

L'hémodialyse a été le facteur de risque majeur de transmission de l'hépatite C retrouvé chez nos patients soit 45,5%.

Tableau VII : Répartition des patients selon les autres pathologies associées à l'hépatite virale C.

Autres pathologies	Présentes		Absentes		Total
	N	%	N	%	
Rénales	15	45,5	18	54,5	33 = 100%
Cardiovasculaires	9	27,3	24	72,7	
Digestifs	8	24,2	25	75,8	
Respiratoires	4	12,1	29	81,9	
Neurologiques	2	6,1	31	93,9	
Odontostomatologies	2	6,1	31	93,9	
Uro-génitales	1	3,1	32	96,9	

Les pathologies associées les plus retrouvées chez nos patients atteints d'hépatite virale C étaient rénales (54,5%) et cardiovasculaires (27,3%).

3. Profils biologiques des patients

Tableau VIII : Répartition des patients selon les transaminases.

Taux	ALAT(n%)	ASAT(n%)
Normal	21(63,6)	21(63,6)
Augmenté	1(3,1)	1(3,1)
Non fait	11(33,3)	11(33,3)
Total	33(100)	33(100)

Les transaminases sont normales chez 21/22 des patients. Seulement 3,1% des patients ont eu des transaminases élevées.

Tableau VIII : Répartition des patients atteints d'hépatite virale C selon la fonction rénale.

Fonction rénale	Effectif	Fréquence%
Normale	15	45,5
Insuffisance rénale terminale	14	42,4
Insuffisance rénale légère	4	12,1
Total	33	100

La plupart de ceux qui ont réalisé la créatininémie avait une clairance dans la fourchette normale soit 45,5%, cependant 42,4% des patients avaient une insuffisance rénale terminale.

Tableau IX : Répartition des patients atteints d'hépatite virale C selon la glycémie.

Glycémie	Effectif	Fréquence%
Glycémie Normale	11	91,7
Hyperglycémie	1	8,3
Total	12	100

Nous n'avons retrouvé qu'un seul cas d'hyperglycémie sur 12 soit 8,3% parmi ceux qui ont fait la glycémie.

Tableau X : Répartition des patients selon l'hémogramme.

Paramètres hématologiques	Moyenne	Ecart type
Globules blancs (cellules/m ³)	5,7x10 ³	3,3x10 ³
Globules rouges (cellules/m ³)	3,8x10 ⁶	9,8x10 ⁵
Plaquettes (cellules/m ³)	2,4x10 ⁵	1,1x10 ⁵
Taux d'hémoglobine (g/dl)	10,8	2,4
Taux d'hématocrite (%)	35,0	12,9

Les moyennes des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes sont respectivement de 5700±3300 cellules/m³; 3 800 000±980000 cellules/m³ et 240 000±110000 cellules/m³. Les taux d'Hémoglobine et d'Hématocrite moyens sont de 10,6±2,4 et 34,2±12,9.

Tableau XI : Comparaison du stade de fibrose des patients entre M0 et M6.

Stade se fibrose	M0		M6		Total
	N	%	N	%	
F0	5	71,4	2	28,6	33 = 100%
F1	3	60	2	40	
F2	4	100	0	0	
F3	4	100	0	0	
F4	2	100	0	0	

Seulement 4 patients ont réalisé le fibroscan à M6, n'autorisant pas une comparaison valable de la fibrose avant et après traitement.

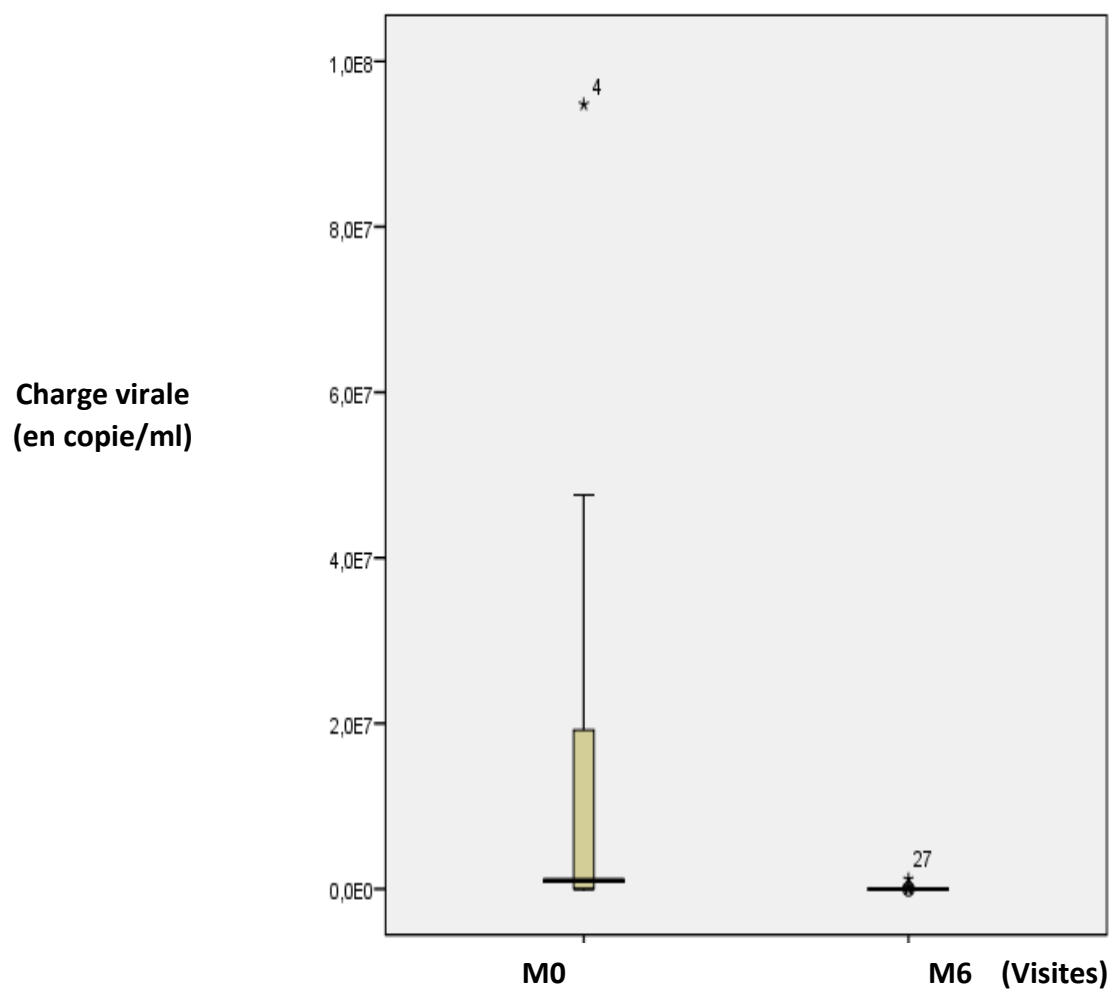


Figure 9: Comparaison de la charge virale des patients entre M0 et M6.

La charge virale moyenne était de $76000 \pm 272438,1$ copie/ml à M6 contre $24\,000\,000 \pm 4\,600\,000$ copie/ml à M0. Et cette baisse est statistiquement significative $p < 10^{-3}$.

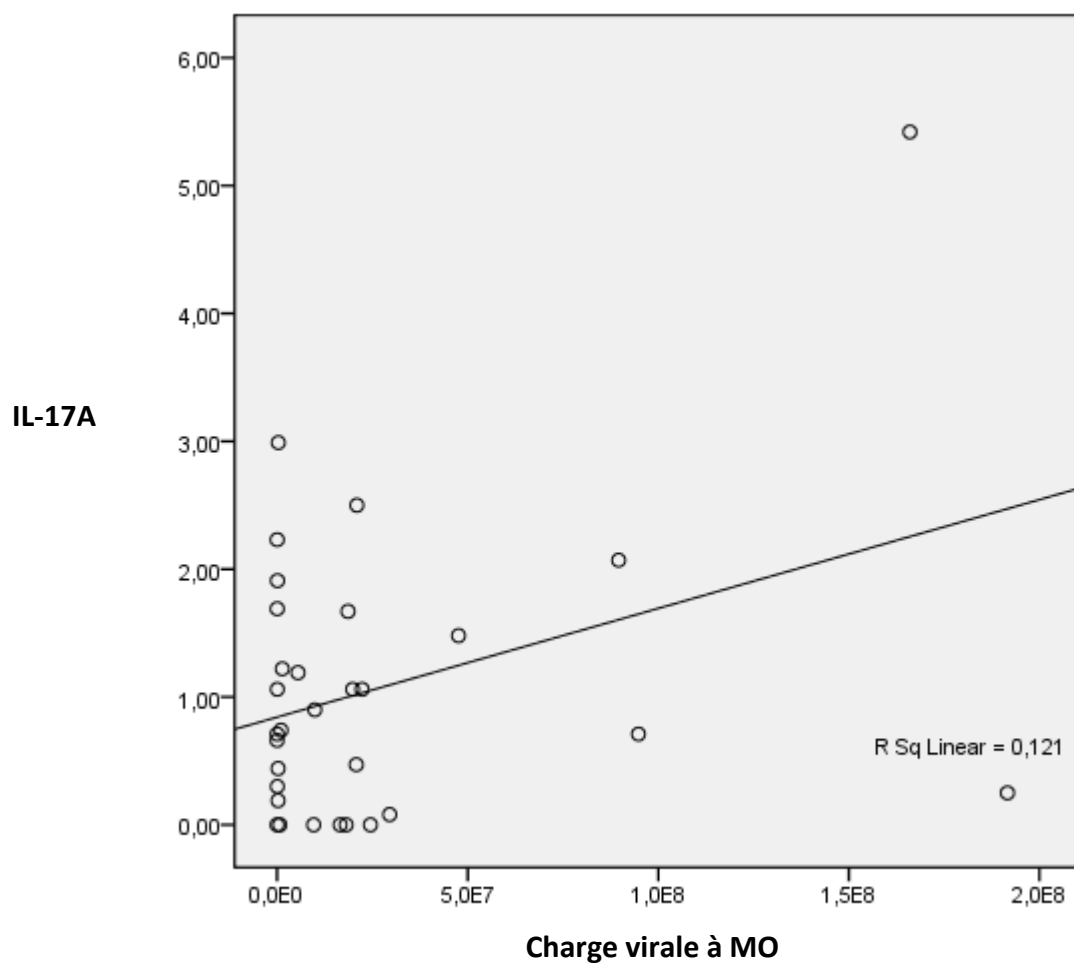


Figure 10 : Comparaison entre la charge virale et la production d'IL-17A.

La production initiale des IL-17A n'augmente pas avec la charge virale. Cette difference n'est pas significative (Coefficient R = 0,12).

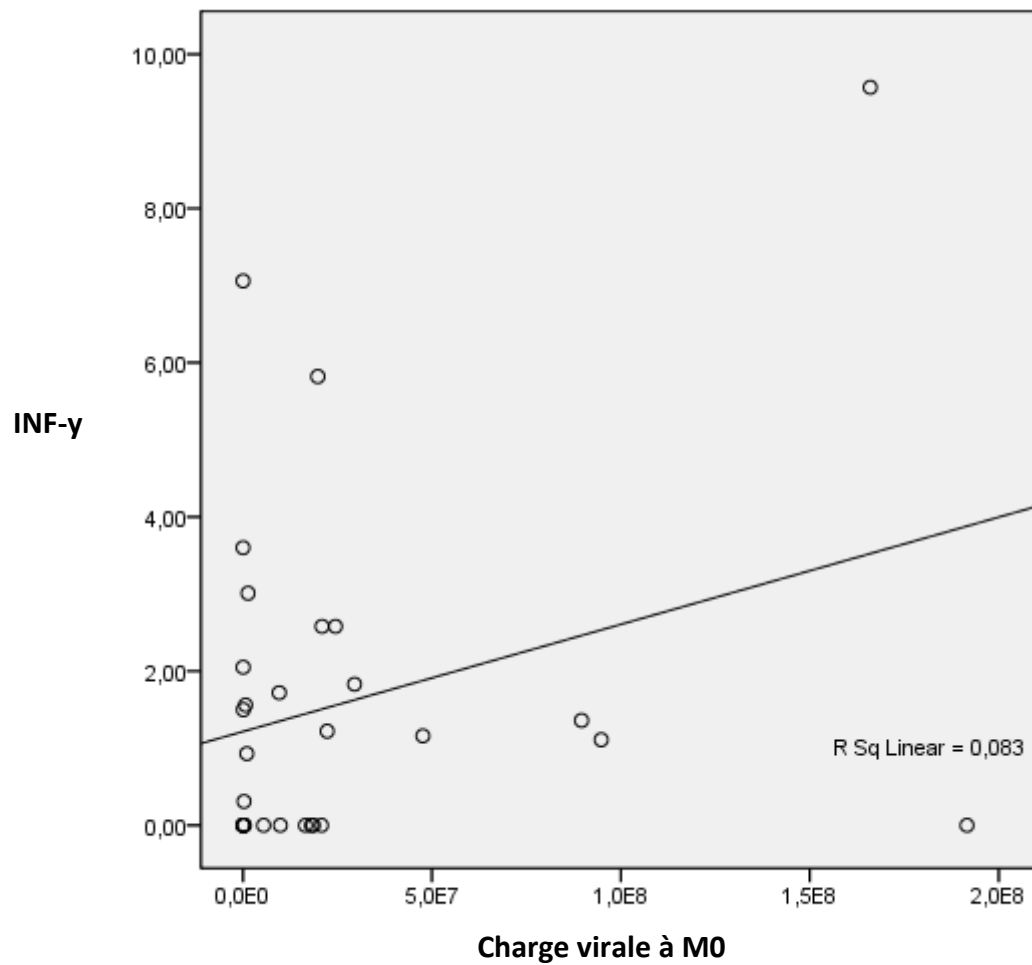


Figure 11 : Comparaison entre la charge virale et la production d'INF- γ .

La production initiale d'INF- γ a tendance à augmenter avec la charge virale. Cependant cette augmentation n'est pas statistiquement significative (Coefficient R = 0,08).

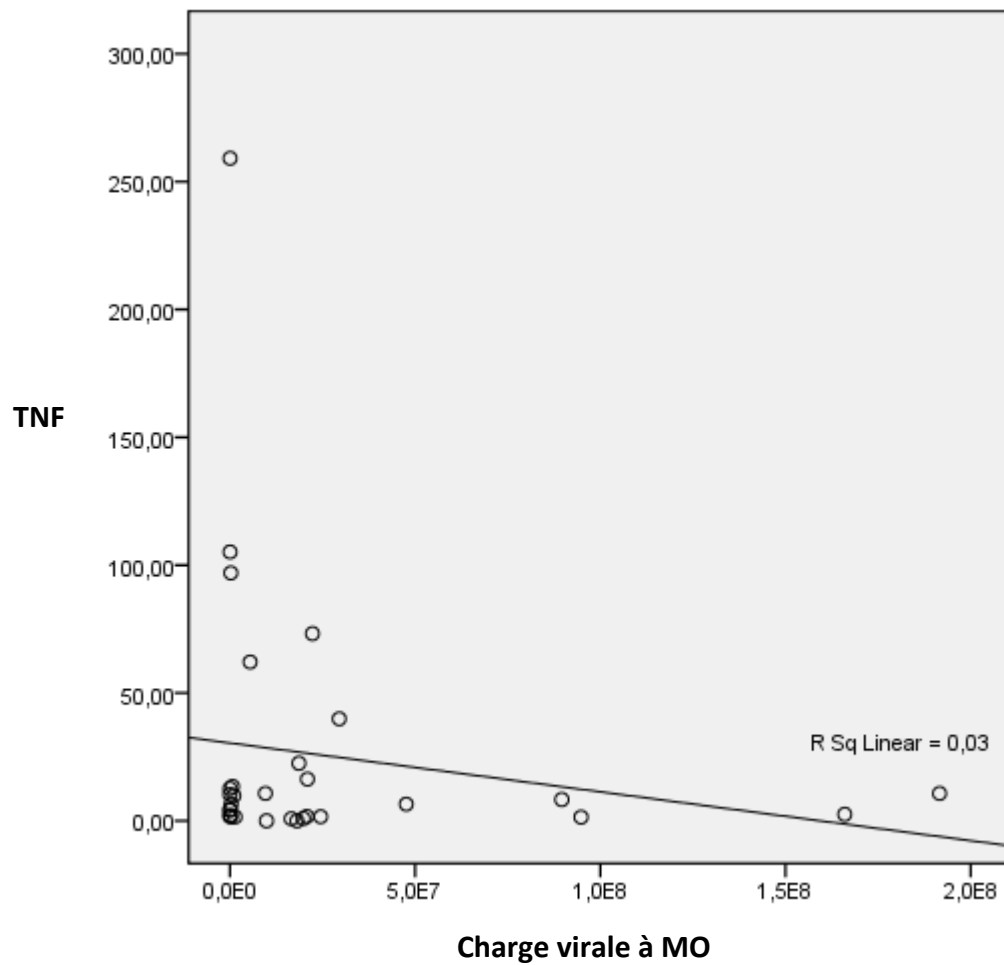


Figure 12 : Comparaison entre la charge virale et la production du TNF.

La production initiale de TNF a tendance à baisser avec l'augmentation de la charge virale. Cependant cette baisse n'est pas statistiquement significative (Coefficient R = 0,03).

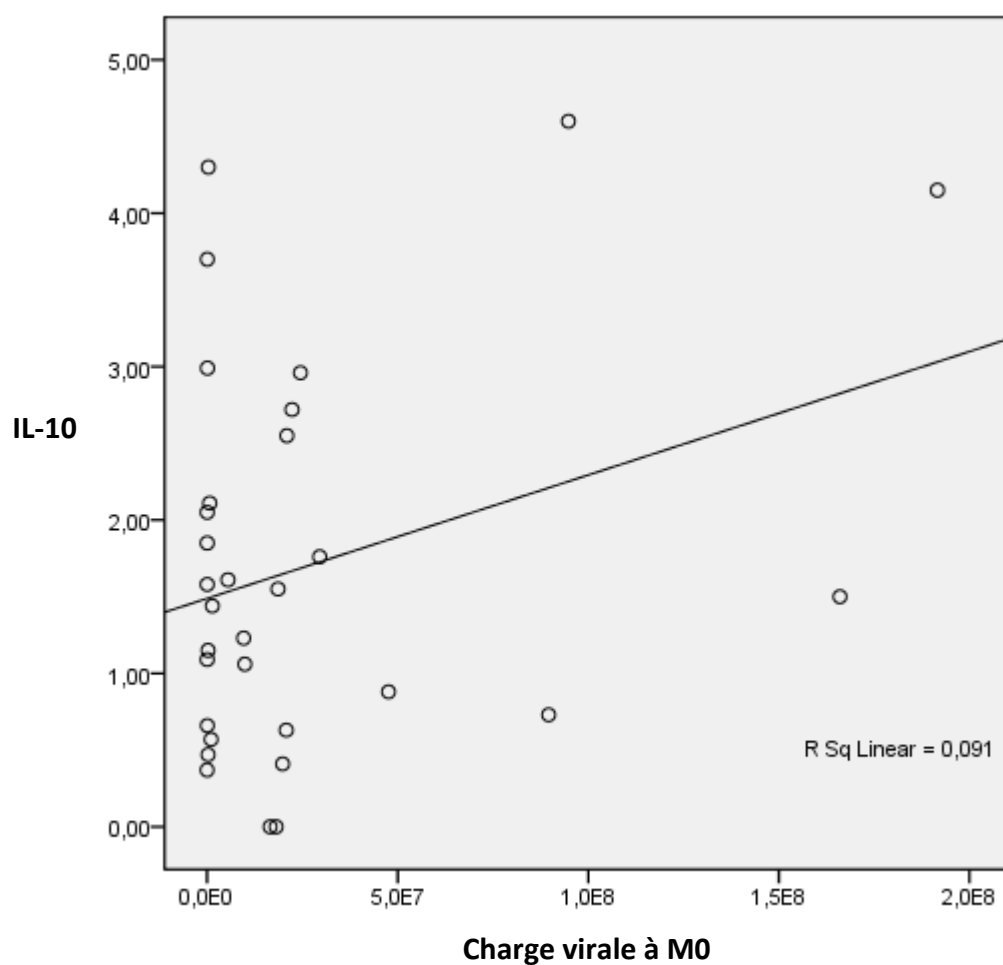


Figure 13 : Comparaison entre la charge virale et la production d'IL-10.

La production initiale d'IL10 a tendance à augmenter si la charge virale est élevée. Cependant cette augmentation n'est pas statistiquement significative (Coefficient R = 0,09).

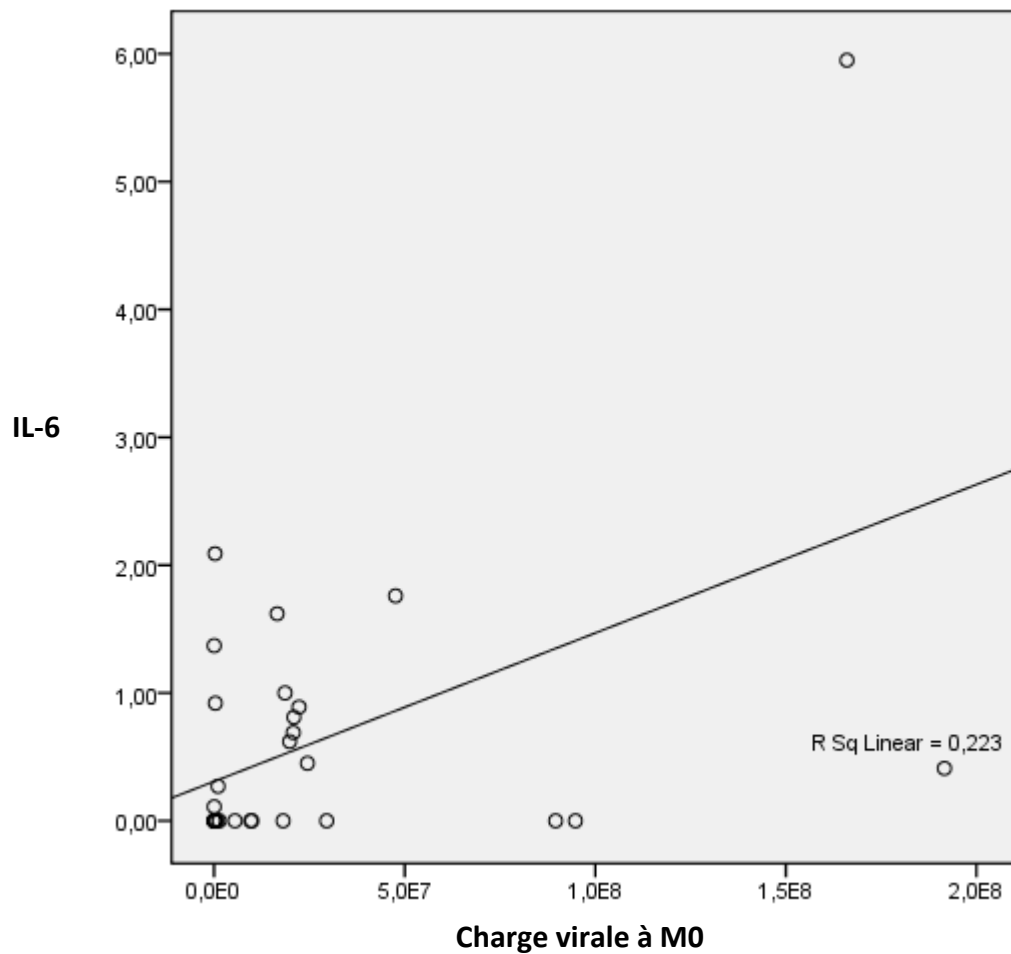


Figure 14 : Comparaison entre la charge virale et la production d'IL-6.

La production initiale d'IL6 a tendance à augmenter si la charge virale est élevée. Cependant cette augmentation n'est pas statistiquement significative (Coefficient $R=0,22$).

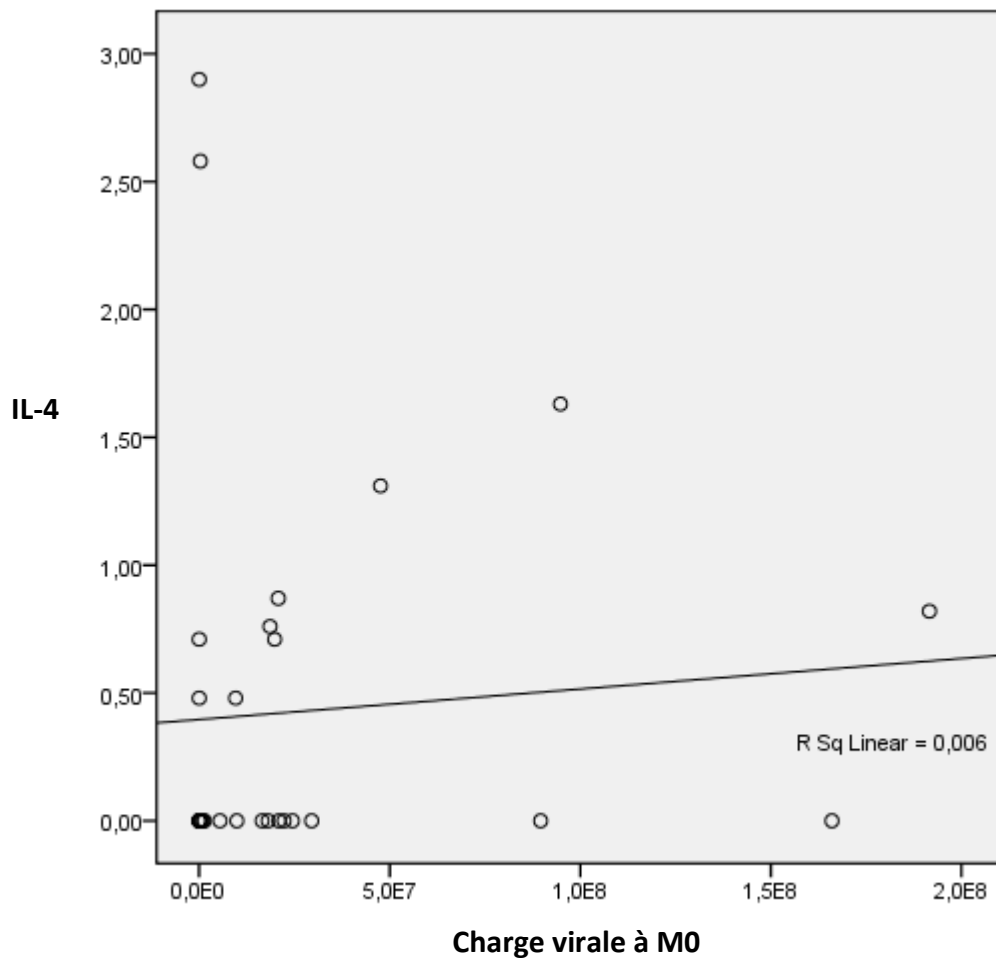


Figure 15 : Comparaison entre la charge virale et la production d'IL-4.

La production initiale d'IL4 a tendance à augmenter si la charge virale est élevée. Cependant cette augmentation n'est pas statistiquement significative (Coefficient R =0,006).

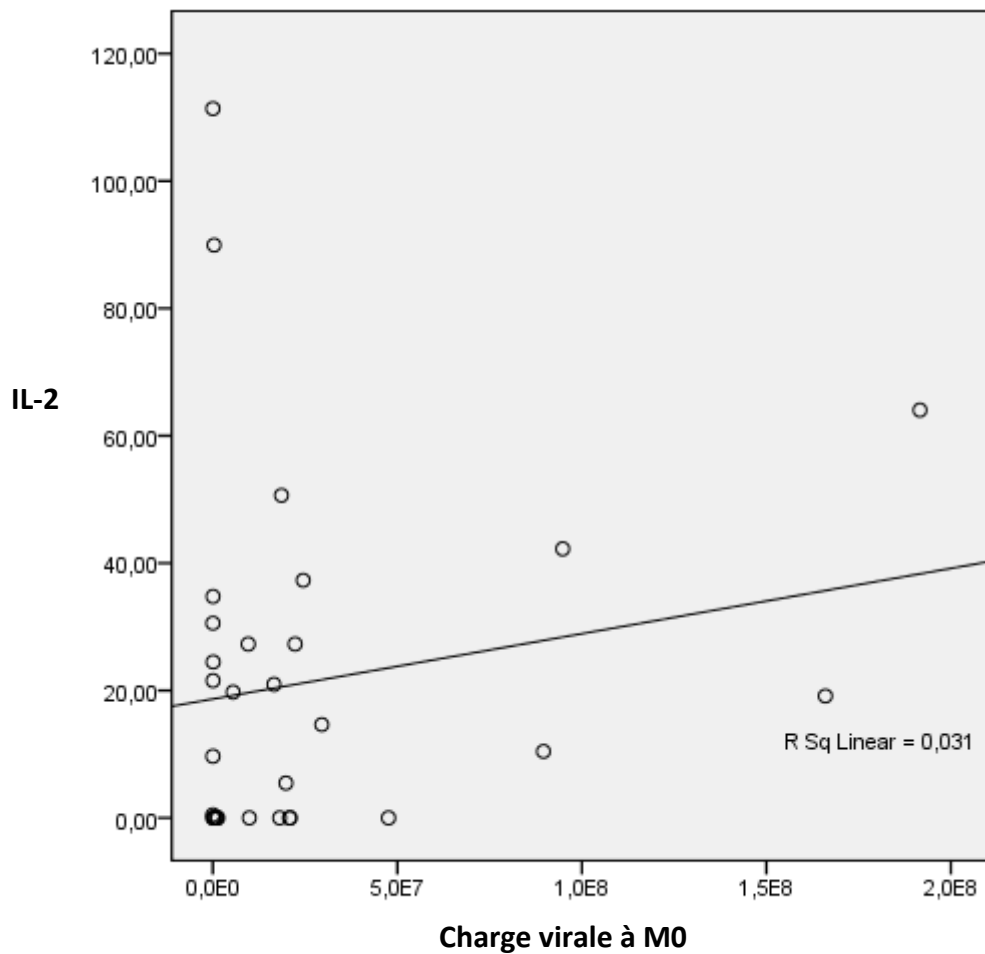


Figure 16 : Comparaison entre la charge virale et la production d'IL-2.

Le taux initial d'IL2 a tendance à augmenter si la charge virale est élevée. Cependant cette augmentation n'est pas statistiquement significative (Coefficient R = 0,03).

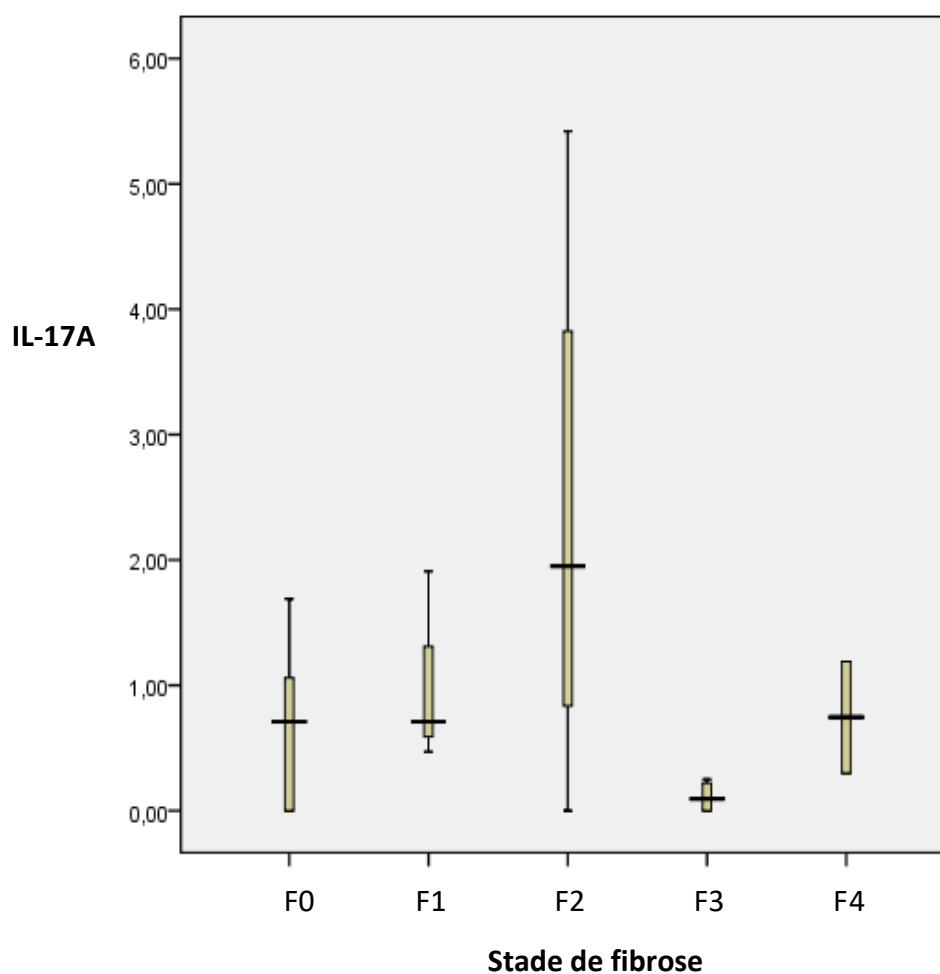


Figure 17 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'IL-17A.

On note que le taux moyen d'IL-17A est plus élevé au stade de fibrose F2. Cependant il n'y a de différence statistiquement significative entre les taux moyens d'IL-17A selon les stades de fibrose ($p=0,2$).

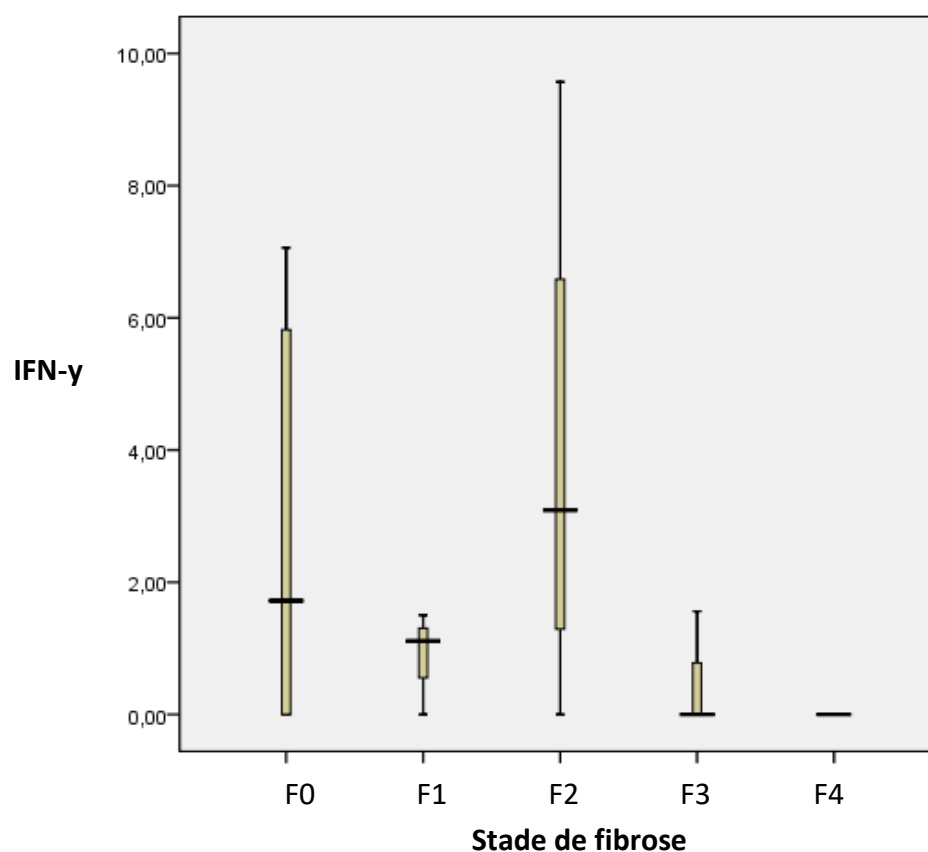


Figure 18 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'IFN- γ .

Le taux moyen de l'IFN- γ est quasiment nul aux stades F3 et F4 de fibrose hépatique mais plus élevée au stade de fibrose 2. Cependant il n'y a de différence statistiquement significative dans la production d'IFN- γ selon les stades de fibrose ($p=0,2$).

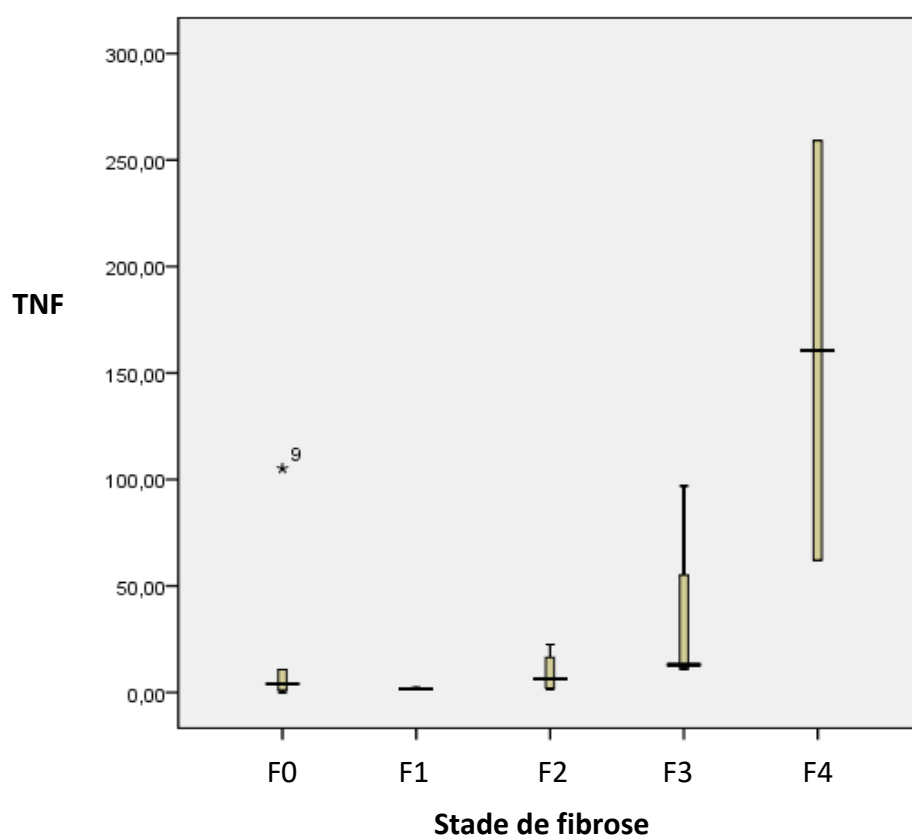


Figure 19 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'TNF.

La production de TNF semble croître avec la fibrose, elle est importante lorsque la fibrose est au stade 4 (en moyenne >150pg/ml). Cependant malgré cette croissance, elle n'est pas statistiquement significative ($p=0,09$).

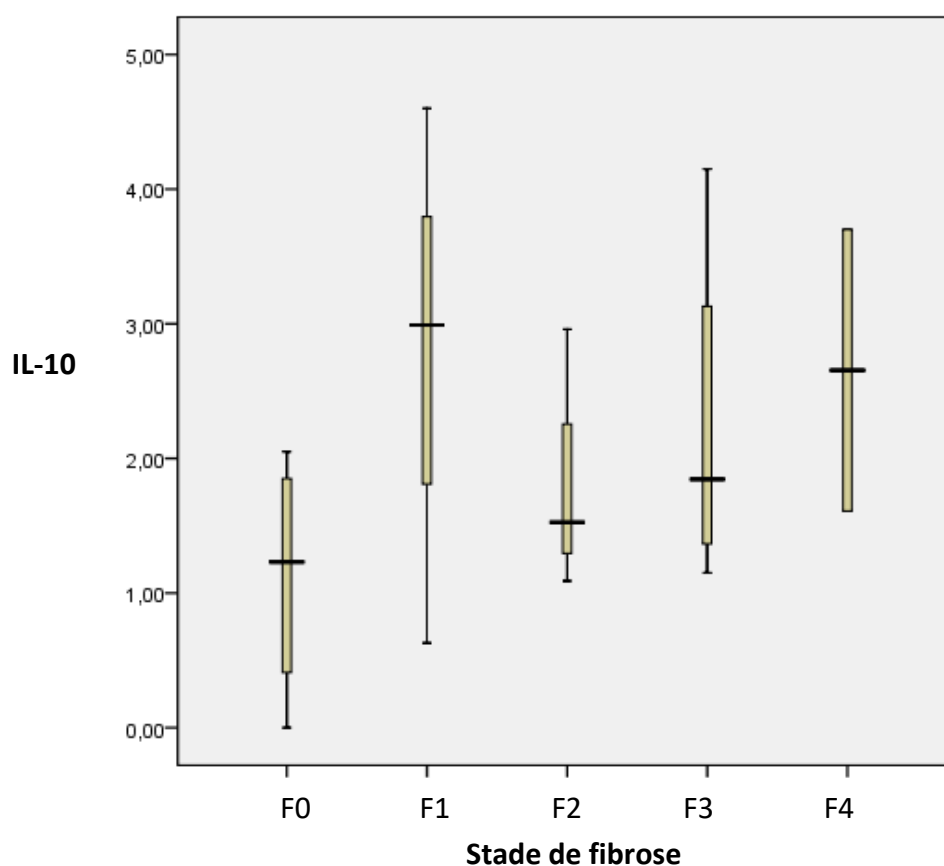


Figure 20 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'IL-10.

L'IL-10 est faiblement produit à tous les stades de fibrose (en moyenne moins de 4 pg/ml). Cependant le taux est plus élevé lorsque la fibrose est aux stades F1 et F4. Cependant il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les taux moyens d'IL10 selon les stades de fibrose ($p=0,4$).

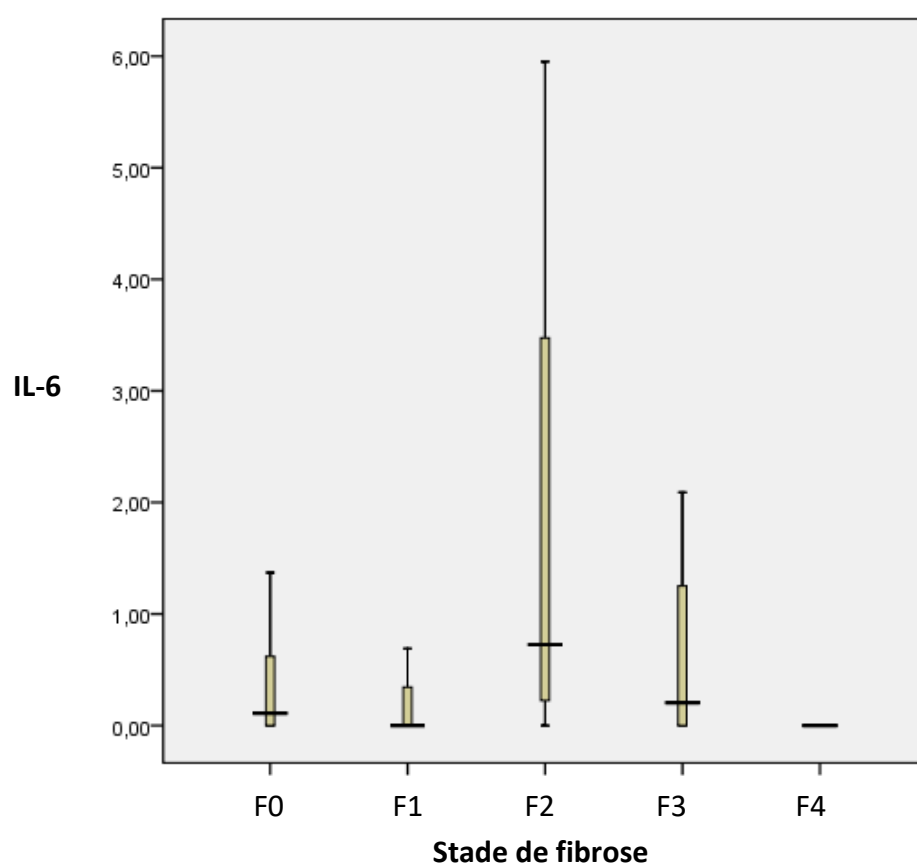


Figure 21 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'IL-6.

Le taux moyen d'IL6 est faible lors de l'Hépatite virale C (en moyenne moins d'1 pg/ml). Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans cette production selon les stades de fibrose du foie ($p=0,5$).

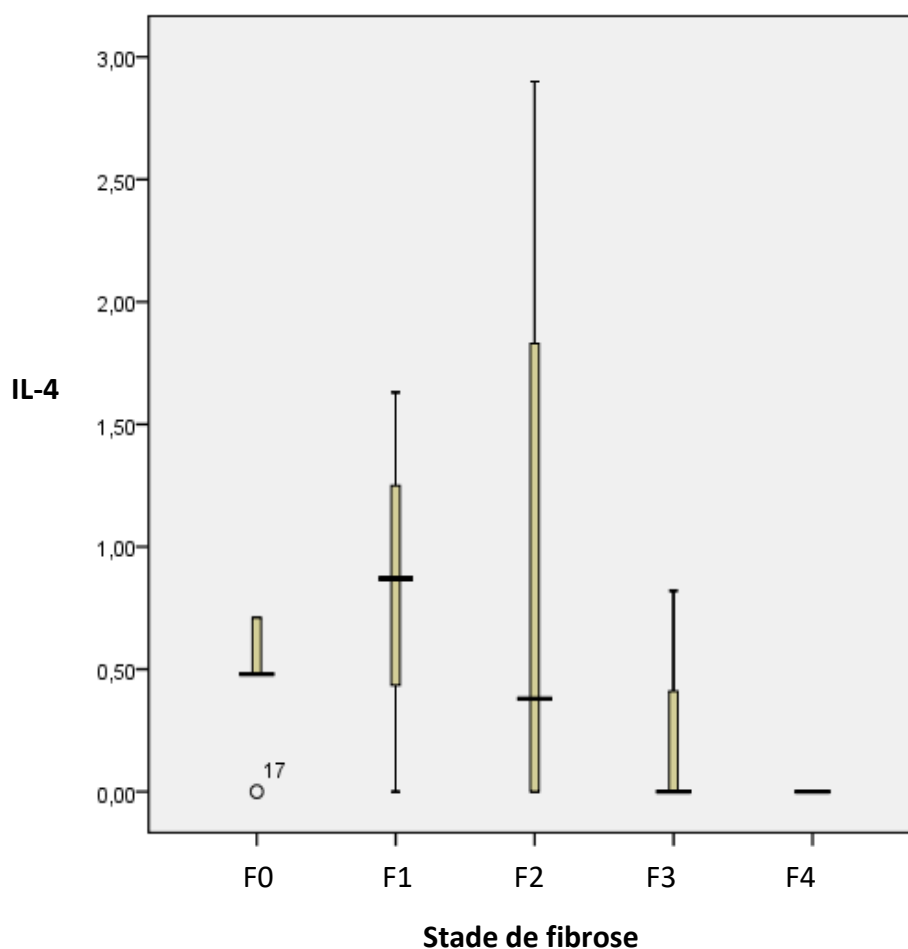


Figure 22 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'IL-4.

On note que plus la fibrose évolue plus le taux moyen d'IL-4 baisse, cependant sa production reste faible (en moyenne < 1pg/ml). De plus cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,4$).

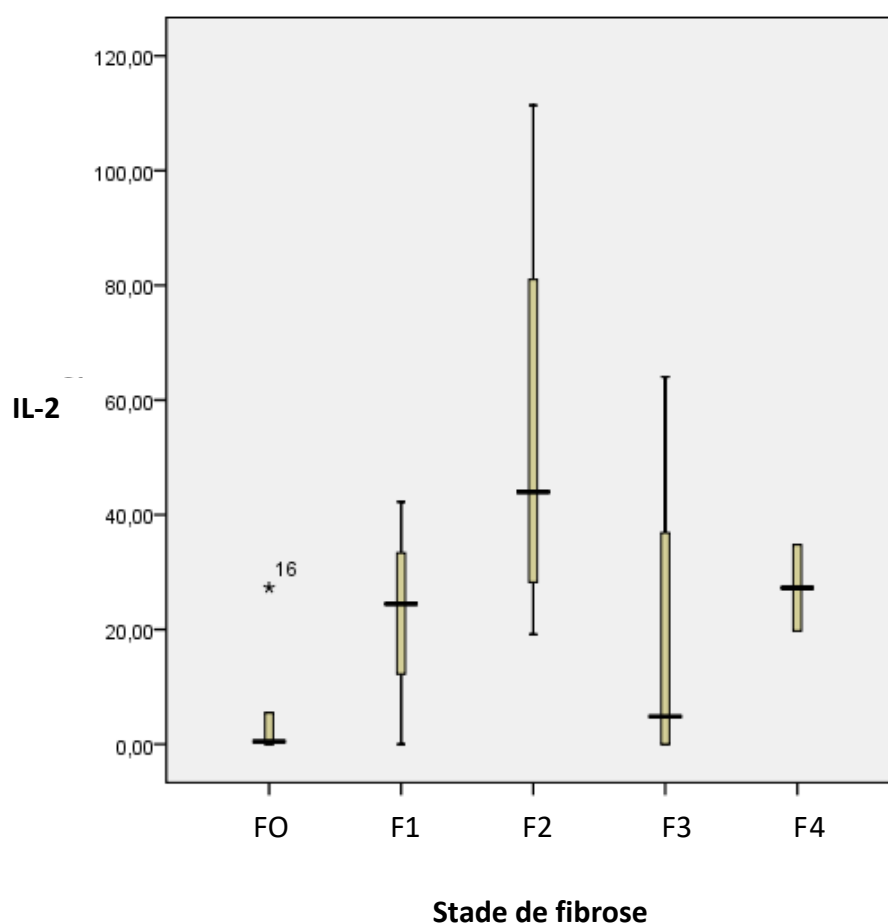


Figure 23 : Comparaison entre le stade de fibrose et la production d'IL-2.

En l'absence de fibrose dans le foie on ne note aucune production des IL-2. Par contre le taux moyen dépasse 40 pg/ml au stade F2, cependant cette variation n'est pas statistiquement significative ($p=0,2$).

4. Profils Thérapeutiques

A. Traitement :

Tableau XII : Répartition des patients atteints d'hépatite virale C selon les schémas thérapeutiques AAD utilisés.

Molécules AAD	Effectif	Fréquence%
Daclastavir60mg/ Sofosbuvir 400mg 1cp/24h	15	45,5
Daclastavir60mg/ Sofosbuvir 400mg 1cp/48h	14	42,4
Velpatasvir100mg/ Sofosbuvir 400mg 1cp/24h	3	9,1
Ledipasvir90mg / Sofosbuvir 400mg 1cp/48h	1	3
Total	33	100

La majorité des patients ont été mis sous Daclatasvir/Sofosbuvir soit 88%, suivi de la combinaison Velpatasvir/ Sofosbuvir, soit 9,1%.

B. Observance :

Tableau XIII : Répartition des patients atteints d'hépatite virale C selon l'observance du traitement AAD.

Observance du traitement AAD	Effectif	Fréquence%
Bonne	27	81,8
Mauvaise	6	18,2
Total	33	100

La majorité de nos patients était observant au traitement par les antiviraux à action directe soit 81,8%.

5. Profils évolutifs

Tableau XIV : Répartition des patients selon l'évolution.

Evolution	Effectif	Fréquence%
Guérison	13	39,4
Non évalué en fin de traitement	9	27,3
Echec thérapeutique	7	21,2
Décès	4	12,1
Total	33	100

La guérison est survenue chez 13 patients soit 39,4%, après 12 semaines sous traitement 7 patients ont eu une charge virale détectable après traitement soit 18,2%.

Tableau XV : Répartition des patients selon l'évolution en fonction du traitement.

Traitement	Evolution				Total
	Guérison	Echec	Non évalué	Décès	
	N%	N%	N%	N%	
Daclatasvir/Sofosbuvir1/	8(53,3)	1(6,7)	5(33,3)	1(6,7)	33(100)
j					
Daclatasvir/Sofosbuvir1/	5(35,7)	4(28,6)	3(21,4)	2(14,3)	
2j					
Velpatasvir/Sofosbuvir1/j	0	0	1(50)	1(50)	33(100)
Velpatasvir/Sofosbuvir1/2j	0	1(100)	0	0	
Lédipasvir/Sofosbuvir1/j	0	1(100)	0	0	

Chez les patients sous la combinaison Daclatasvir/Sofosbuvir, l'évolution s'est faite vers la guérison dans 13 cas soit 89 %. Cependant il n'y a pas de différence statistiquement significative dans l'évolution selon les molécules d'AAD reçus ($p=0,2$).

Tableau XVI : Répartition des patients selon l'évolution en fonction des facteurs de risque.

Facteur de risque	Evolution				Total
	Guérison	Echec	Non évalué	Décès	
	N%	N%	N%	N%	
Hémodialyse %	5(33,3)	5(33,3)	3(20)	2(13,3)	33(100)
Autres facteurs	5(45,5)	0	6(54,6)	0	
Aucun Facteur %	3(42,9)	2(28,6)	0	2(28,6)	

L'hémodialyse étant le facteur de risque majeur, parmi eux 33,3% ont évolué vers la guérison. Cependant elle n'est pas significative ($p=0,6$).

Tableau XVII : L'évolution des patients en fonction de leur observance.

Observance	Evolution				Total
	Guérison	Echec	Non évalué	Décès	
Observant	13(48,1)	7(25,9)	7(25,9)	0	
Inobservant	0	0	2(33,3)	4(66,7)	3(100)
Total	13	7	9	4	

Il existe une relation statistiquement significative entre l'observance et l'évolution, 48,1% des patients observant ont évolué vers la guérison ($p < 10^{-3}$).

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

V. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

❖ Les limites et difficultés de l'étude :

Notre étude présentait certaines limites notamment du fait de la petite population d'étude il s'agissait d'une étude prospective basée sur le suivi des malades atteints d'hépatite C reçu en consultation externe. Elle a permis d'identifier les facteurs de risque, de décrire l'efficacité des AAD ainsi que les paramètres clinico-biologiques. Cependant nous avons rencontré certaines difficultés qui étaient entre autres :

- ✚ La non-réalisation de la charge virale après le traitement par certains patients à cause du coût élevé de cette analyse ;
- ✚ La non-réalisation de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan) par les patients du mois de Mars à décembre 2020 à cause de la pandémie COVID-19 qui a entraîné la suspension la réalisation de cet examen à l'hôpital le Luxembourg ;
- ✚ Le coût élevé des AAD qui rendait difficile leur accessibilité financière aux patients.

a. Données socio démographiques :

- **Le sexe**

Le sexe masculin était le plus représenté dans notre étude soit 52 % avec un sex-ratio de 1,08, Coulibaly AAMS a rapporté une prédominance Masculine de 76,6 % avec un sex-ratio de 3,26. Cette prédominance est plus élevée que la nôtre car son étude était basée sur la prévalence des hépatites B et C qui s'est tenue sur une période de 3 ans contrairement au notre qui ne concernait que les patients atteints d'hépatite C et qui s'est déroulée sur une période de 2 ans [14].

- **La tranche d'âge :**

La tranche d'âge modale dans notre étude était celle de 56 ans et plus avec 36,4 %. L'âge moyen était de 49 ± 7 ans par contre Oumar K a trouvé une tranche d'âge modale de 30-36 ans avec un âge moyen plus jeune 45 ans [84]. Traore H quant à lui avait trouvé un âge moyen encore plus jeune 30 ans avec une tranche d'âge modale de 26-35 ans. Cette différence peut s'expliquer par le fait que notre recrutement était hospitalier et concernait des patients suivi en ambulatoire diagnostiqués pour plusieurs motifs alors que Traore H a recruté parmi les donneurs de sang qui concerne une population plus jeune [85].

- **Le statut matrimonial**

Dans notre étude les mariés étaient les plus nombreux avec 88 %, ce résultat était plus élevé que celui de Oumar K en 2015 soit 68 % [84]. Par contre Tangara F rapporte que la quasi-totalité de sa population d'étude était célibataire ce résultat est dû au fait que son recrutement a été fait en milieu scolaires où il s'agit d'une population jeune majoritairement célibataire [29].

- **La profession**

Les salariés ont eu une représentativité de 48,5 % de la population étude, suivie des femmes au foyer qui était de 27,3 %. Traore D trouvé une proportion plus élevée de femmes au foyer soit 34,8 % [86]. En effet son étude portait sur la coïnfection VIH-VHB et VHC, il est connu que le VIH est une infection de plus en plus touchant les sujets de sexe féminin.

- **La résidence**

La majorité des cas provenaient de la ville de Bamako 84,9% avec en tête la commune VI (33,3%) suivie de la commune V (15,2%). Contrairement aux résultats trouve par Oumar K en 2015 qui avait trouvé que 39,4% de sa population d'étude provenait de la ville de Sikasso [84]. Cette différence pourrait s'expliquer par la différence du site d'étude Oumar K ayant réalisée son étude à Sikasso.

b. Les données cliniques

- **Les signes fonctionnels**

La majeure partie des patients se plaignaient d'asthénies soit 45,5 % et de fièvre par intermittence soit 33,3 % lors du premier contact. Quelques rare cas de troubles digestifs à type de nausées et vomissements, de douleurs abdominales, d'éruptions cutanées et d'ictères ont également été signalés. En 2015 au cour d'une étude faite par Oumar K des signes cliniques plus sévères ont été retrouvés comme l'ascite, une hépatosplénomégalie et une hémorragie digestive haute soit 88% [84]. En effet nous constatons qu'au cours de l'étude de Oumar K le retard de diagnostic chez ces malades chez qui l'infection a été découvert à un stade plus avancé, certainement au moment des complications pourraient sans doute expliquer cette différence avec la nôtre où le diagnostic a été pose plutôt au début à un stade asymptomatique pour la plus part.

- **Les facteurs de risque de transmission**

L'hémodialyse constitue un facteur de risque de transmission du VHC. A l'heure actuelle la probabilité pour les dialysés d'être porteur du VHC est environ trois fois plus élevées que pour la population générale [87]. Les patients hémodialysés représente 45,5 % de notre échantillon, ces résultats se rapprochent de ceux trouvés par Coulibaly AA qui a trouvé 49 % de cas chez des patients hémodialysés [88]. En effet l'insuffisance de stérilisation des appareils d'hémodialyses et l'absence d'appareil dédié au cas d'hépatite C pourraient contribuer à la transmission du VHC dans la population d'hémodialysée. Le comportement sexuel à risque a été énuméré chez certains patients soit 33,3 % inférieure au taux de 39% retrouvé par Oumar K. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'en cas de rapport traumatique il peut y avoir des blessures au niveau de l'anus ou du sexe qui peuvent rendre possible la transmission de l'hépatite virale C [84].

- **Les autres pathologies associées**

Une HTA a été retrouvé chez 27,3 % des patients au cours de notre étude comparable au taux de Diakité Y qui a trouvé une HTA chez 28% des malades infectés par le VHC au cours du diabète [89]. Cependant les insuffisants rénaux représentent 45,5 % des patients car les malades hémodialysés chronique ont un risque de contamination non négligeable qui augmentent avec la durée de l'hémodialyse et également avec le nombre de centres de dialyses fréquentés [90]. Le VHC en lui-même peut entraîner une insuffisance rénale, les cryoglobulines composées d'anticorps IgG et IgM excessifs liés à des constituants du virus sont des envahisseurs pouvant se déposer autour des vaisseaux sanguins, environ 50% des porteurs d'hépatite C chronique ont une cryoglobulinémie mixte positive, les atteintes rénales telle que les néphropathies glomérulaires sont la conséquence directe de ces cryoglobulinémies mixte souvent associées à de l'HTA pouvant donner à la longue des tableaux d'insuffisances rénales parfois sévères.

c. Données biologiques :

Au cours de notre étude la plupart des patients avait des transaminases normales, cela peut s'expliquer par le fait que nous n'avons réalisé qu'un seul dosage des transaminases avant la mise sous traitement au cours de notre étude.

Nous avons constaté une faible production des cytokines telles que les IL-17A, IL-10, IL-6, IL-4 et INF- γ par rapport à la virémie et à l'évolution de la fibrose dans le foie avec des taux moyens inférieurs à :

- 1 pg/ml pour les IL-17A, IL-4, IL-6
- 3 et 4 pg/ml pour les IL-10 et INF- γ

La production des IL-2 est plus élevée avec des taux moyens d'environ 20 pg/ml et 40 pg/ml. Par contre on remarque qu'il y'a une diminution de la production des TNF contrastant avec la virémie avec des taux moyens <50 pg/ml, alors que plus la fibrose évolue dans le foie plus le taux moyen de TNF dépasse les 150 pg/ml.

Depuis 2002, une étude faite par Martinon et al [91]. Suggère que l'IL-6 peut diminuer la réplication du VHC, une augmentation de la production des IL-6 par la stimulation de TLR2 par la protéine de base du VHC peuvent avoir un rôle clé dans la pathogenèse de l'hépatite C cryoglobulinémie mixte de même que l'utilisation des IL-6 et IL-10 comme biomarqueurs peut être appropriée pour la détection précoce du CHC, Il a également été observé que Les protéines NS3 et NS4 du VHC stimulent la formation de l'IL-10 produisant des monocytes. Une cytokine particulière impliquée dans les infections à VHC est le TNF qui active les fibroblastes et les attire vers le site inflammatoire. En outre, TNF joue un rôle dans la médiation du processus d'apoptose et est capable d'empêchant la croissance tumorale, provoquant de la fièvre et même de la cachexie [92]. L'IL-17 est une cytokine majeure qui intervient dans le Th-17 réponse, une étude réalisée en 2021 par Liang et al. A montré que La concentration circulatoire IL-17 est un prédicteur de l'apparition du carcinome hépatocellulaire dans la cirrhose du foie des patients [93]. Ces études consistaient à rechercher le carcinome hépatocellulaire dans le foie des patients cirrhotiques tandis que dans notre étude nous n'avons trouvé que 2 cas de cirrhose du foie.

Sur le plan virologique, nous avons constaté une diminution de la virémie dont une négativation de la charge virale dans 39,4% des cas surtout chez ceux qui étaient sous le schéma thérapeutique Daclatasvir/Sofosbuvir, la charge virale moyenne est passée de $2,4.10^7$ à $7,6.10^4$ cette baisse significative peut être due à leur observance.

Un échec thérapeutique a été noté chez 18,1% des patients dont 12,1% sous dialyse cela pourraient s'expliquer par une recontamination lors des séances d'hémodialyse fréquent, le risque de transmission du VHC reste important en hémodialyse, il a été démontré que dans les centres d'hémodialyses le risque de transmission de l'infection de malade à malade par l'intermédiaire des mains souillées du personnel soignant à travers les matériaux à usage unique est élevé[74]. Les cas d'inobservance que nous avons constaté chez certains patients peuvent également

expliquer l'échec thérapeutique, elle peut être due au fait que l'accès au traitement représente en ce jour un défi majeur vu son coût qui reste très élevé pour les patients. Ces médicaments ne sont pas subventionnés par l'état comme le cas des traitements contre l'hépatite B ou le VIH.

CONCLUSION RECOMMANDATIONS

VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion :

L'hépatite virale C est une infection virale redoutable par ces complications mais aujourd'hui curable grave aux AAD. Sur deux années de recrutement, nous avons recensé 33 cas d'hépatite virale C dans le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G, 52% sont des hommes, l'âge moyen est de 49 ± 7 ans, ils proviennent surtout de la ville de Bamako et ce sont majoritairement des salariés. L'hémodialyse représente le facteur de transmission le plus fréquemment retrouvé dans notre contexte. Cliniquement, les signes fonctionnels étaient dominés par la fièvre (33,3%) et l'asthénie (45,5) % ainsi que des troubles digestifs à type de nausées et de vomissement (36,4 %). Sur le plan biologique il n'y avait pas de signes de cytolyses hépatiques, les transaminases étaient normales dans la quasi-totalité des cas, cependant 42,4% des patients avaient une insuffisance rénale terminale. Parmi les cytokines pro inflammatoires, seul le TNF est produit en quantité importante (moyenne $>150\text{pg/ml}$), cette production est plus importante au stade 4 de fibrose mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon les stades de fibrose. La combinaison Sofosbuvir/Daclatasvir est le traitement AAD le plus utilisé. Certains patients (18,2 %) sont inobservants à cause du cout élevé du traitement. L'évolution est marquée par la guérison de 39,4% des patients, 12,1% sont décédés, cependant 27,3 % des patients sont perdu de vue.

Recommandations

Au terme de cette étude, nous recommandons

❖ Aux Autorités, de :

- Subventionner voir de rendre gratuit le traitement contre l'hépatite virale C afin de faciliter l'accès des patients aux AAD ;
- Rendre disponible les équipements et intrants permettant réaliser la charge virale du VHC ainsi que le Fibroscan dans les structures publiques ;
- Fournir des appareils d'hémodialyses en quantité suffisante afin que certains puisse être dédiés au patient atteint d'hépatite virale C et que le temps nécessaire au cycle de nettoyage entre deux patients puisse être respecté au CHU du Point-G ;
- Sensibiliser les populations afin qu'elles adoptent les pratiques de prévention contre l'hépatite C et se fasse volontairement dépister.

❖ Aux praticiens, de :

- Respecter les précautions d'hygiènes universelles et des recommandations de désinfection du matériel notamment ceux d'hémodialyse ;
- Proposer le dépistage de l'hépatite virale C systématiquement aux patients ;
- Assurer un suivi clinique, biologique et virologique régulier comme recommandé par l'OMS.
- Assurer la prise en charge globale des cas d'infection par le VHC.

❖ A la population, de :

- Faire le dépistage de l'hépatite virale C ;
- Respecter les mesures de prévention de l'hépatite virale C ;
- Consulter dans les centres de sante devant tout cas d'asthénie et de fièvre et éviter l'automédication ;
- Observer correctement le traitement AAD afin d'éviter les échecs thérapeutiques.

FICHE SIGNALETIQUE

FICHE SIGNALETIQUE :

Nom : DIAWARA

Prénom : Maimouna Naye

Tel : (00223) 90.66.15.78

Adresse mail : maimounadiawara999@gmail.com

Titre de la Thèse : Facteurs de risque et efficacité des antiviraux à action directe chez les patients atteints d'hépatite virale c au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU-Point G.

Année de soutenance : 2021

Lieu de soutenance : Bamako/Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie de l'USTTB Bamako, Mali

Secteur : Infectiologie, Biologie et Santé publique

RESUME :

Facteurs de risque et efficacité des antiviraux à action directe chez les patients atteints d'hépatite C au Service de Maladies infectieuses et Tropicales du CHU-POINTG.

BUT :

Le but était d'étudier les facteurs de risque et l'efficacité des antiviraux à action directe (AAD) chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C au Service de Maladies infectieuses et Tropicales du CHU-POINTG.

Méthode :

Il s'agissait d'une étude prospective qui s'est déroulée sur une période allant du 15 janvier 2019 au 15 janvier 2021. Elle a porté sur des patients traités en consultation externe dans ladite période qui ont bénéficié d'un suivi pendant 12 semaines.

Résultats :

Au terme de notre étude sur 33 patients répondant à nos critères d'inclusion chez lesquels le diagnostic a été posé sur la base des arguments cliniques, la sérologie et virologique. Le sexe masculin était le plus touché avec un sex-ratio de 1,08. La moyenne d'âge était de 49 ± 7 . La majorité des patients résidait à Bamako soit 84,9 %.

Le facteur de risque de transmission le plus important était l'hémodialyse soit 45,5%. Les pathologies rénales et cardiaques étaient le plus fréquemment associées soit respectivement 45,5% et 27,3%.

Cependant nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre la production des cytokines pro inflammatoires et l'évolution de fibrose dans le foie ainsi que la virémie. Il y avait une baisse significative de la charge virale après 12 semaines sous antiviraux directs ($p < 10^{-3}$). Le taux de létalité a été de 12,1%.

Mots clés : Virus de l'hépatite C, Antiviraux à action directe, Mali.

DESCRIPTIVE FORM:

Name: DIAWARA

First Name: Maïmouna Naye

Tel: (00223) 90.66.15.78

E-mail address: maimounadiawara999@gmail.com

Title of the thesis: Risk factors and efficacy of direct-acting antivirals in patients with hepatitis C in the department of infectious and tropical diseases of the CHU-Point G.

Year of defense: 2021

Place of defense: Bamako/Mali

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Odonto-Stomatology of the USTTB Bamako, Mali

Sector: Infectiology, Biology and Public Health

ABSTRACT:

Risk factors and efficacy of direct-acting antivirals in patients with hepatitis C at the Department of Infectious and Tropical Diseases of CHU-POINTG.

Objectiv:

The aim was to study the risk factors and efficacy of direct-acting antivirals (DAAs) in patients infected with hepatitis C virus at the Department of Infectious and Tropical Diseases of CHU-POINTG.

Method:

This was a prospective study that took place over a period from January 15, 2019 to January 15, 2021. It focused on patients treated as outpatients in the said period who were followed up for 12 weeks.

Results:

At the end of our study on 33 patients meeting our inclusion criteria in whom the diagnosis was made on the basis of clinical arguments, serology and virological. The male sex was the most affected with a sex ratio of 1.08. The average age was 49 ± 7 . The majority of patients resided in Bamako (84.9%).

The most important risk factor for transmission was hemodialysis (45.5%). Renal and cardiac pathologies were the most frequently associated, respectively 45.5% and 27.3%.

However, we did not find any statistically significant difference between the production of proinflammatory cytokines and the evolution of fibrosis in the liver and the viremia. There was a significant decrease in viral load after 12 weeks on direct antivirals ($p < 10^{-3}$). The case fatality rate was 12.1%.

Key words: Hepatitis C virus, Direct acting antivirals, Mali.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Principaux repères sur l'hépatite C [Internet]. [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Jary A, Dienta S, Leducq V, Le Hingrat Q, Cisse M, Diarra AB, et al. Seroprevalence and risk factors for HIV, HCV, HBV and syphilis among blood donors in Mali. *BMC Infect Dis.* déc 2019;19(1):1064.
3. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko G, rey M. Hepatitis C. *Lancet.* 14 févr 2015;385:1124-35.
4. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *The Lancet.* oct 2019;394(10207):1451-66.
5. Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *J Leukoc Biol.* déc 2006;80(6):1197-213.
6. de Lalla C, Galli G, Aldrighetti L, Romeo R, Mariani M, Monno A, et al. Production of Profibrotic Cytokines by Invariant NKT Cells Characterizes Cirrhosis Progression in Chronic Viral Hepatitis. *J Immunol.* 15 juill 2004;173(2):1417-25.
7. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel, Chung RT, Ghany MG, Kim AY, Marks KM, Naggie S, et al. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 30 oct 2018;67(10):1477-92.
8. Mahmud S, Mumtaz GR, Chemaitelly H, Al Kanaani Z, Kouyoumjian SP, Hermez JG, et al. The status of hepatitis C virus infection among people who inject drugs in the Middle East and North Africa. *Addiction* [Internet]. 3 févr 2020 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/add.14944>
9. Aboubakar M, Kpossou AR, Glago BRGH, Aguiha AG, Mboreha ZH, Sehonou J. Prévalence et facteurs associés au portage des anticorps anti-VHC chez des femmes enceintes à Cotonou. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2020 [cité 3 août 2021];36. Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/36/182/full>
10. Nkansah C, Serwaa D, Osei-Boakye F, Owusu-Ampomah R. Seroprevalence and trend of hepatitis among blood donors in a district hospital in Ghana: a nine-year retrospective, descriptive cross-sectional study. *J Immunoassay Immunochem.* 2 janv 2020;41(1):71-83.
11. da Costa Marques Borges LF, Zalis MG, Santoro-Lopes G, Varella RB. Hepatitis C virus genotypes in hemodialysis patients in Angola: DA COSTA MARQUES BORGES ET AL. *J Med Virol.* mars 2019;91(3):518-21.
12. Hepatitis, Scorecard 2019, World Health Organization, African Region. [Internet]. [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/publications/hepatitis-scorecard-who-africa-regionimplementing-hepatitis-elimination-strategy>

13. Ballo PL. CARACTERISTIQUES DES DONNEURS DE SANG ET SEROPREVALENCE DES HEPATITES B ET C AU CNTS DE BAMAKO [These de medecine]. [Bamako, Mali]: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie; 2017.
14. Coulibaly A aziz M séribah. Prévalence des hépatites B et C dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du point G de janvier 2010 à Décembre 2013 [These de medecine]. [Bamako, Mali]: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie; 2014.
15. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebagh M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol. nov 2015;13(11):1993-2001.
16. Mazzarelli C, Considine A, Childs K, Carey I, Manini MA, Suddle A, et al. Efficacy and Tolerability of Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C in Older Adults: Direct-acting antivirals in older adults. J Am Geriatr Soc. juill 2018;66(7):1339-45.
17. Chirouze, Catherine_ Épaulard, Olivier_ Le Berre, Rozenn_ Pilly, E. - ECN Pilly 2020 _ maladies infectieuses et tropicales-Édition Alinéa Plus (2019).pdf [Internet]. Google Docs. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/1jSRjO8Tgli3UZxVEE-e3fThR_34Yvubo/view?usp=embed_facebook
18. Hépatite virale. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9patite_virale&oldid=173961189
19. Collège des universitaires, de Maladies Infectieuses et Tropicales. ECN. PILLY 2016 4e Édition Maladies Infectieuses Et Tropicales Préparation ECN Par Le CMIT 2015 ALINÉ A Plus – CMIT [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <http://archive.org/details/ECN.PILLY20164eEditionMaladiesInfectieusesEtTropicalesPreparationECNParLeCMIT2015ALINEAPlus-CMIT>
20. Rance E. Rôle de la structure du génome viral sur la réplication du virus de l'hépatite C [Internet] [Microbiologie et immunologie]. [Montréal]: Montréal; 2013. Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/10214>
21. Virlogeux V. Traitement du virus de l'hépatite C (VHC) par agents antiviraux directs: Modélisation de l'optimisation des traitements et impact sur l'histoire naturelle et l'épidémiologie [Biologie Moléculaire Intégrative et Cellulaire (BMIC)]. [Paris, France]: LYON; 2018.
22. Dalibon P. L'infection par le virus de l'hépatite C. Actual Pharm. janv 2016;55(552):18-20.
23. Pawlotsky J-M. Le virus de l'hépatite C. médecine/sciences. 1 mars 2002;18(3):303-14.
24. Hidouchi LH, Khendriche N. GENOTYPAGE DE L'HEPATITE C. 2016.

25. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, et al. Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15992.
26. Pol S. Virus de l'hépatite C - 25 ans, la fin de l'histoire. *médecine/sciences*. 1 nov 2013;29(11):998-1003.
27. Voir le sujet - Les Génotypes VHC Traitements , Résultats :: HEPATITES :: Partage et entraide [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.hepatites.net/index.php?name=PNphpBB2&file=viewtopic&t=23722>
28. Ghosn J, Leruez-Ville M, Chaix M-L. Transmission sexuelle du virus de l'hépatite C. *Presse Médicale*. août 2005;34(14):1034-8.
29. Tangara F. SEROPREVALENCE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C CHEZ LES SCOLAIRES A BAMAKO, KOULIKORO ET SIKASSO [Médecine]. [Bamako, Mali]: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie; 2006.
30. Allard P-R. FACTEURS DE RISQUE POUR L'HÉPATITE C : ANALYSE DES ENQUÊTES ÉPIDÉMIOLOGIQUES FAITES LORS DE LA DÉCLARATION DES CAS D'INFECTION PAR LE VHC AU QUÉBEC. 2002.
31. Riad A. Les aspects virologiques, épidémiologiques et cliniques de l'hépatite virale C à l'HMIMV (étude sur 3 ans) [These de medecine]. [RABAT]: Mohammed V; 2019.
32. Abainou L. Hépatite C actualités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques au Maroc et dans le monde [These de medecine]. [Maroc]: Mohammed V; 2015.
33. Kone SA. L'épidémiologie des hépatites B ET C au cours du VIH et Sida dans le centre hospitalier universitaire du point G (CHU POINTG) [These de medecine]. [Bamako, Mali]: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie; 2016.
34. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *J Hepatol*. nov 2014;61(1):S3-13.
35. Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, Syder AJ, Panis M, Wölk B, et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature*. avr 2007;446(7137):801-5.
36. Ploss A, Evans MJ, Gaysinskaya VA, Panis M, You H, de Jong YP, et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature*. févr 2009;457(7231):882-6.
37. Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. Modulation of Hepatitis C Virus RNA Abundance by a Liver-Specific MicroRNA. *Cent Hepat Res Dep Microbiol Immunol Univ Tex Med Branch Galvest*. 2005;309(5740):1577-81.
38. Shimakami T, Yamane D, Jangra RK, Kempf BJ, Spaniel C, Barton DJ, et al. Stabilization of hepatitis C virus RNA by an Ago2-miR-122 complex. *Proc Natl Acad Sci*. 17 janv 2012;109(3):941-6.

39. Tsukiyama KK, Iizuka N, Kohara M, Nomoto A. Internal Ribosome Entry Site within Hepatitis C Virus RNA. *J Virol.* 1991;Vol. 66,(No. 3):1476-83.
40. Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, Feinstone SM, Rice CM. A second hepatitis C virus-encoded proteinase. *Proc Natl Acad Sci.* 15 nov 1993;90(22):10583-7.
41. Jean D, Hsu HH, R. Cheung AC, Greenberg HB, Rice CM, Russell DG. Formation and intracellular localization of hepatitis C virus envelope glycoprotein complexes expressed by recombinant vaccinia and Sindbis viruses. *J Virol.* 1994;68(10):6147-60.
42. Satoh S, Hirota M, Noguchi T, Hijikata M, Handa H, Shimotohno K. Cleavage of Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 5A by a Caspase-like Protease(s) in Mammalian Cells. *Virology.* mai 2000;270(2):476-87.
43. Ishido S, Fujita T, Hotta H. Complex Formation of NS5B with NS3 and NS4A Proteins of Hepatitis C Virus. *Biochem Biophys Res Commun.* mars 1998;244(1):35-40.
44. Masaki T, Suzuki R, Murakami K, Aizaki H, Ishii K, Murayama A, et al. Interaction of Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 5A with Core Protein Is Critical for the Production of Infectious Virus Particles. *J Virol.* 15 août 2008;82(16):7964-76.
45. Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol.* sept 2007;9(9):1089-97.
46. Cheng G, Montero A, Gastaminza P, Whitten-Bauer C, Wieland SF, Isogawa M, et al. A virocidal amphipathic -helical peptide that inhibits hepatitis C virus infection in vitro. *Proc Natl Acad Sci.* 26 févr 2008;105(8):3088-93.
47. Verdegem D, Badillo A, Wieruszeski J-M, Landrieu I, Leroy A, Bartenschlager R, et al. Domain 3 of NS5A Protein from the Hepatitis C Virus Has Intrinsic α -Helical Propensity and Is a Substrate of Cyclophilin A. *J Biol Chem.* juin 2011;286(23):20441-54.
48. Herker E, Harris C, Hernandez C, Carpentier A, Kaehlcke K, Rosenberg AR, et al. Efficient hepatitis C virus particle formation requires diacylglycerol acyltransferase-1. *Nat Med.* nov 2010;16(11):1295-8.
49. Le virus de l'hépatite C : bilan de 30 années de recherche | Planet-Vie [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/le-virus-de-l-hepatite-c-bilan-de-30-annees-de-recherche>
50. Jouan L. Mécanismes de subversion de l'immunité innée par le virus de l'Hépatite C (VHC). 4 nov 2010 [cité 19 oct 2020]; Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/4473>
51. Miallhes P, Trépo C. L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite c. *Médecine Mal Infect.* mars 2000;30:S8-13.
52. Mathurin P. Histoire naturelle de l'hépatite C et Impact du traitement antiviral. Lille;

53. Philippe Podevin. Rôle de la réponse immunitaire au cours de l'infection virale C. Hépatogastro Oncol Dig. 1 sept 2004;11(5):347-52.
54. Drouin C. Caractérisation de la réponse immunitaire cellulaire dirigée contre ARFP et cartographie des épitopes du génotype 3a lors de l'infection au virus de l'hépatite C. 2009;
55. Post JJ, Pan Y, Freeman AJ, Harvey CE, White PA, Palladinetti P, et al. Clearance of Hepatitis C Viremia Associated with Cellular Immunity in the Absence of Seroconversion in the Hepatitis C Incidence and Transmission in Prisons Study Cohort. J Infect Dis. 15 mai 2004;189(10):1846-55.
56. Rehmann B, Seifert U, Depla E, Geert M, Manfredwie, Akinobu T. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. Nat Med. mai 2000;VOLUME 6(NUMBER 5).
57. Meunier J-C, Engle RE, Faulk K, Zhao M, Bartosch B, Alter H, et al. Evidence for cross-genotype neutralization of hepatitis C virus pseudo-particles and enhancement of infectivity by apolipoprotein C1. Proc Natl Acad Sci. 22 mars 2005;102(12):4560-5.
58. Bjoro K, Froland SS, Yun Z, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C Infection in Patients with Primary Hypogammaglobulinemia after Treatment with Contaminated Immune Globulin. N Engl J Med. 15 déc 1994;331(24):1607-11.
59. Dittmann S, Roggendorf M, Dürkop J, Wiese M, Lorbeer B, Deinhardt F. Long-term persistence of hepatitis C virus antibodies in a single source outbreak. J Hepatol. nov 1991;13(3):323-7.
60. Cox AL, Mosbrugger T, Mao Q, Liu Z, Wang X-H, Yang H-C, et al. Cellular immune selection with hepatitis C virus persistence in humans. J Exp Med. 6 juin 2005;201(11):1741-52.
61. Lauer GM, Barnes E, Lucas M, Timm J, Ouchi K, Kim AY, et al. High resolution analysis of cellular immune responses in resolved and persistent hepatitis C virus infection. Gastroenterology. sept 2004;127(3):924-36.
62. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Hépatite C: diagnostic, prise en charge et prévention. 2013.
63. Halfon P, Ouzan D, Cattani L, Cacoub P. Les outils du diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C. Presse Med. 2004;33(8):538-41.
64. Bahadi A, Maoujoud O, Zejjari, Y, Alayoud, A, Hassani, K, Elkabbaj D, et al. Diagnostic et évaluation de l'hépatite virale C chez l'hémodialysé. Eastern Mediterranean Health Journal; 2013.
65. Nguyen-Khac E. Résultats et place du Fibroscan® dans le diagnostic non invasif de la fibrose hépatique. Rev Médecine Interne. févr 2007;28(2):94-102.
66. Abla Z. Diagnostic biologique, histologique et physiopathologie de l'hépatite C chez des malades de la région de BATNA. [Biologie]. [Algérie]: EL HADJ LAKHDER – BATNA; 2011.

67. Abacar S. Les infections par le virus de l'immunodéficience humaine et les virus des hépatites B et C en zone d'instabilité sociale. Cas de Gao [These de medecine]. [Bamako, Mali]: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie; 2019.
68. Bani-sadr F. PARTICULARITES DE L'INFECTION VHC ET DE LA THERAPEUTIQUE ANTI-VHC CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTES VIH/VHC [These en Sante publique]. [Paris, France]: PARIS 6- PIERRE ET MARIE CURIE; 2007.
69. Organisation mondiale de la Santé. Prévention et lutte contre l'hépatite virale. 2012;
70. Hahn JA. Sex, Drugs, and Hepatitis C Virus. J Infect Dis. juin 2007;195(11):1556-9.
71. Rim S. Efficacité et tolérance des antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C chez les dialysés chroniques [These de medecine]. [RABAT]: Mohammed V; 2019.
72. Gautier N. Hépatite C. 2007;
73. Batallan A, Faucher P, Poncelet C, Demaria F, Bénifla J-L, Madelenat P. La transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite C : actualités sur l'intérêt de la césarienne. Gynécologie Obstétrique Fertil. nov 2003;31(11):964-8.
74. Roudot-thoraval F. Epidemiologie de l'hépatite C. MEDECINE/SCIENCES. 2002;18(3):315-24.
75. Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K, Ariyama I, Kanamoto-Tanaka Y, Shimizu C, et al. Acute Hepatitis C Among Japanese Hemodialysis Patients: A Prospective 9-Year Study. Am J Gastroenterol. mai 2001;96(5):1592-600.
76. Pearlman LB, Traub N. Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More. 2011;(7):(52):889-900.
77. Pradat P, Virlogeux V, Gagnieu M-C, Zoulim F, Bailly F. Ribavirin at the Era of Novel Direct Antiviral Agents for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Relevance of Pharmacological Monitoring. Adv Hepatol. 2014;2014:1-13.
78. Testoni B, Durantel D, Lebossé F, Fresquet J, Helle F, Negro F, et al. Ribavirin restores IFN α responsiveness in HCV-infected livers by epigenetic remodelling at interferon stimulated genes. Gut. avr 2016;65(4):672-82.
79. Moradpour D, Müllhaupt B. Hépatite C: traitement actuel. Rev MÉDICALE SUISSE. 2015;11(471):902-6.
80. FibroScan® Compact 530 [Internet]. Echosens. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.echosens.com/fr/products/fibroscan-compact-530/>
81. Jung T, Schauer U, Heusser C, Neumann C, Rieger C. Detection of intracellular cytokines by flow cytometry. J Immunol Methods. févr 1993;159(1-2):197-207.

82. Lehmann S, Dupuy A, Beaudeau J-L, Lizard G. Méthodes d'analyses moléculaires multiplexes sur supports solides ou en milieu liquide pour l'identification de biomarqueurs protéiques dans les fluides biologiques et les extraits cellulaires ou tissulaires. *Ann Biol Clin (Paris)*. juill 2009;67(4):381-93.
83. Cytomètre LSR Fortessa [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <http://inflamex.fr/inflamexpole/cytometre-lsr-fortessa/>
84. Oumar K. ASPECTS EPIDEMIO-CLINIQUES DES HEPATITES VIRALES B ET C DANS LE SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES DE L'HOPITAL DE SIKASSO [Médecine]. [Bamako, Mali]: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie; 2015.
85. Traore H. Etude comparative de la séroprévalence des marqueurs VIH, VHB et VHC des dons de sang en collecte fixe et mobile à Bamako. [These de medecine]. [Bamako, Mali]: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie; 2014.
86. Traore D. Co-infection VIH et virus des hépatites B et C chez les patients suivis au service des Maladies Infectieuses du CHU du Point G [Médecine]. [Bamako, Mali]: FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE; 2014.
87. Parlati, L, Pol S, Fontaine, H. Prise en charge des hépatites virales A, B, C, D et E chez les patients dialysés. *Hepato Gastro*. 2018;25(4):379-86.
88. Coulibaly AA. Prévalence du virus de l'hépatite C chez les hémodyalisés dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du point G de janvier 2017 à décembre 2017 [Médecine]. [Bamako, Mali]: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie; 2019.
89. Diakite Y. INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE "C" CHEZ LES DIABETIQUES AU CHU GABRIEL TOURE ET AU CENTRE DE LUTTE CONTRE LE DIABETE DE BAMAKO. [These de medecine]. [Bamako, Mali]: Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako; 2021.
90. Aziza K. La séroprévalence de l'hépatite C chez les hémodyalisés chroniques au niveau de la région de Marrakech [Médecine]. [Marrakech]: Cadi Ayyad; 2016.
91. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome. *Mol Cell*. août 2002;10(2):417-26.
92. Boldeanu MV, Siloși I, Bărbulescu AL, Sandu RE, Geormăneanu C, Pădureanu V, et al. Host immune response in chronic hepatitis C infection: involvement of cytokines and inflammasomes. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;1(61):33-43.
93. Liang K, Lai M, Lin Y, Chu Y, Lin C, Lin W, et al. Plasma interleukin-17 and alpha-fetoprotein combination effectively predicts imminent hepatocellular carcinoma occurrence in liver cirrhotic patients. 2021;(21):177.

FICHE D'ENQUETE

NUMERO :

A- DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

1. Age /...../ ans 2. Sexe /.../ 1= Masculin 2= Féminin
3. Ethnie /...../ 1=Bambara 2=Soninké 3=Peulh 4=Malinké 5=Sonrhaï 6=Bozo
7=Dogon 8=Senoufo 9=Tamashek 10=Autres (préciser)
4. Profession /...../ 1=Ménagère 2=Cultivateur 3=Militaire 4=Élève/Étudiant
5=Commerçant 6=fonctionnaire 7=Enseignant 8= Autres (à préciser)
5. Domicile et Adresse complète :
6. Statut matrimonial /...../ 1=Célibataire 2=Marié(e) 3=Divorcé(e) 4=Veuf (ve)
7. Niveau scolaire /...../ 1=Primaire 2=Secondaire 3=Supérieur 4=Non scolarisé

B- ANTECEDENTS

1. Notion de transfusion ☐; Hémodialyse ☐; Toxicomanie IV ☐

C- INTERROGATOIRE

Symptômes (1=Oui 2=Non)	M0	M6
Asthénie physique		
Fièvre		
Amaigrissement		
Nausées		
Douleur abdominale		
Vomissements		
Céphalées		
Prurit		
Ictère		
Insomnies		

D- EXAMEN PHYSIQUE

➤ SIGNES GENERAUX

EG	K (%)	P(kg)	T(m)	T(°c)	PA(mm hg)	FC(b/min)	FR(c/min)

Signes 1=Oui 2=Non (à préciser)	M0	M6
Signes cardiovasculaires		
Signes respiratoires		
Signes neurologiques		
Signes cutanées		
Signes ORL		
Signes digestifs		

E- EXAMENS PARACLINIQUES

➤ Biologie

Sérologie VHC /.../ 0= Négatif 1= Positif Date /.../.../.../

NFS : date __/__/__/		Biochimie : date __/__/__/	
GB : /mm3	GR : /mm3	ALAT : UI	HDL : g/l
PN : /mm3	HB : g/dl	ASAT : UI	LDL mg/l
PE : /mm3	HT : %	TP %	Trigly mg/l
PB : /mm3	VGM : fl	Gly mmol/l	Proturie g/24h
M : /mm3	TCMH : Pg/cell	Créat μmol/l	BU
L : /mm3	CCMH : %	BT	BC/BNC
PLQ : /mm3	Rétic : /mm3	CV Cp/mm3	Date __/__/__/
Imagerie : _____ date __/__/__/			
Autres			

F- PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

- Antiviraux directs : _____/_____/
- Date de début : /.../.../.../
- Durée de prescription : /...../
- Date du RDV : /.../.../.../

➤ Autres traitements (à préciser)

G- EVOLUTION

1. Guérison : /.../ 1=Oui 2=Non
2. Perte de vue : /.../ 1=Oui 2=Non
3. Décès : /.../ 1=Oui 2=Non

SERMENT D'HYPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !!!