

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE CONSTANTINE 3
FACULTE DE MEDECINE

201453

THESE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Présentée par :
Docteur Amina KHIDER
Maître assistante en microbiologie

**INTERET DU SUIVI VIROLOGIQUE DANS LA PRISE
EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'HEPATITE
CHRONIQUE C**

Directeur de thèse
Professeur Brahim AIT KAKI

JURY :

Président : Professeur D. ZOUGHAILECH
Membres : Professeur N. ABADI
Professeur Z. SEMRA
Professeur K.T. DOUIDI
Professeur S. GOURARI

Faculté de Médecine de Constantine
Faculté de Médecine de Constantine
Faculté de Médecine de Constantine
Faculté de Médecine de Sidi Bel Abbes
Faculté de Médecine d'Alger

ANNEE 2015

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

REVUE DE LA LITTERATURE

I. Le virus de l'hépatite C.....	4
1. Taxonomie.....	4
2. Structure virale.....	5
3. Le génome viral.....	6
3.1. La région 5' non traduite.....	6
3.2. La phase ouverte de lecture.....	6
3.3. La région 3' non traduite.....	7
4. Les protéines virales.....	7
4.1. La protéine de capsid.....	7
4.2. La protéine F (frameshift) ou ARF.....	8
4.3. Les protéines d'enveloppe E1 et E2.....	8
4.4. La protéine P7.....	8
4.5. La protéine NS2.....	9
4.6. Les protéines NS3 et NS4A.....	9
4.7. La protéine NS4B.....	9
4.8. La protéine NS5A.....	9
4.9. La protéine NS5B.....	10
5. Le cycle réplcatif.....	10
5.1. Fixation et entrée dans la cellule.....	11
5.2. Synthèse des protéines virales.....	12
5.3. Réplication.....	12
5.4. Assemblage et excréation des virions.....	12
6. Variabilité génétique du HCV.....	13

II. L'hépatite C	15
1. Epidémiologie.....	15
1.1. Prévalence.....	15
1.2. Répartition des génotypes.....	15
2. Transmission.....	16
2.1. Modes de transmission.....	16
2.1.1. La transfusion sanguine.....	16
2.1.2. La toxicomanie.....	16
2.1.3. Risque lié aux gestes thérapeutiques.....	17
2.1.4. Tatouage, piercing et autres.....	18
2.1.5. La contamination sexuelle.....	18
2.1.6. La transmission verticale.....	18
2.1.7. La transmission intrafamiliale.....	19
2.1.8. Autres.....	19
2.2. Relation entre la source présumée de l'infection et le génotype.....	19
3. Histoire naturelle de l'infection.....	19
3.1. L'hépatite aiguë	19
3.2. La résolution de l'infection.....	19
3.3. L'hépatite chronique.....	20
3.4. La cirrhose.....	21
3.5. Le carcinome hépatocellulaire.....	22
3.6. Les manifestations extra-hépatiques.....	22
4. Diagnostic de l'hépatite C.....	24
4.1. Diagnostic virologique.....	24
4.1.1. Outils virologiques de diagnostic.....	24
4.1.1.1. Tests sérologiques.....	24
4.1.1.1.1. Détection et quantification de l'antigène de capsid.....	24
4.1.1.1.2. Détection des Ac totaux anti-HCV	25
4.1.1.1.3. Détection simultanée de l'antigène de capsid du VHC et des anticorps anti-VHC (test Combo).....	26
4.1.1.1.4. Détermination sérologique du génotype (serotypage).....	26
4.1.1.2. Tests moléculaires.....	26
4.1.1.2.1. Détection et quantification de l'ARN du VHC.....	26
4.1.1.2.2. Détermination moléculaire du génotype.....	28

4.1.1.3. TROD (Tests Rapides d'Orientation diagnostique).....	29
4.1.2. Dépistage de l'infection par le VHC.....	30
4.1.3. Diagnostic de l'hépatite aigue C.....	30
4.1.4. Diagnostic de l'hépatite chronique C.....	31
4.2. Diagnostic histologique.....	31
III. Traitement de l'hépatite chronique C.....	33
1. Objectifs du traitement.....	33
2. Molécules antivirales utilisées en bithérapie.....	34
2.1. L'Interféron alpha pégylé.....	34
2.1.1. Mécanisme d'action.....	34
2.1.1.1. Activité antivirale.....	34
2.1.1.2. Activité immunomodulatrice.....	34
2.1.1.3. Activité anti proliférative.....	35
2.1.2. Pharmacologie.....	35
2.1.3. Effets secondaires.....	36
2.2. La Ribavirine.....	37
2.2.1. Mécanisme d'action.....	38
2.2.2. Pharmacologie.....	38
2.2.3. Effets secondaires.....	38
3. Indications thérapeutiques.....	39
3.1. Patients atteints d'hépatite chronique minime.....	39
3.2. Patients atteints d'hépatite chronique modérée ou sévère.....	40
3.3. Patients atteints de cirrhose.....	40
3.4. Décisions thérapeutiques en fonction des facteurs individuels.....	40
4. Contre indications.....	41
5. Conduite du traitement.....	41
6. Gestion des effets secondaires.....	42
6.1. Gestion des effets secondaires de l'Interféron.....	42
6.2. Gestion des effets secondaires de la Ribavirine.....	42
7. Facteurs prédictifs de réponse au traitement.....	43
7.1. Facteurs viraux.....	43
7.1.1. Le génotype.....	43
7.1.2. La charge virale pré-thérapeutique.....	43

7.2. Facteurs démographiques.....	43
7.2.1. L'âge et le sexe.....	43
7.2.2. Le poids.....	44
7.2.3. L'alcool.....	44
7.3. Les facteurs génétiques.....	44
7.4. Facteurs histologiques.....	45
7.4.1. Le score de fibrose	45
7.4.2. La stéatose.....	45
7.5. Facteurs pharmacologiques.....	44
8. Nouvelles perspectives thérapeutiques.....	45
8.1. Antiviraux à action directe.....	45
8.1.1. Inhibiteurs de la protéase du VHC.....	45
8.1.2. Inhibiteurs de la polymérase NS5B du VHC.....	46
8.1.3. Inhibiteurs du complexe NS5A du VHC.....	46
8.2. Antiviraux dirigés contre l'hôte.....	46
IV. Suivi virologique au cours du traitement.....	47
1. Objectifs.....	47
2. Méthode.....	47
3. Définition des réponses virologiques.....	48
4. Adaptation du traitement en fonction de la cinétique virale.	48
4.1. Règles d'arrêt.....	48
4.2. Optimisation du traitement.....	48
4.2.1. Patients infectés par un virus de génotype 1.....	48
4.2.1.1. Patients ayant une RVR.....	48
4.2.1.2. Patients ayant une RVPc.....	49
4.2.1.3. Patients ayant une RVL.....	49
4.2.2. Patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3	49
4.2.2.1. Patients ayant une RVR.....	49
4.2.2.2. Patients ayant une RVP ou une RVL.....	50
4.3. Evaluation de la RVS en fonction de la cinétique virale.....	50

PARTIE PRATIQUE

I. MATERIEL ET METHODE.....	53
1. Type de l'étude.....	53
2. Population de l'étude.....	53
3. Support de collecte des données.....	53
4. Paramètres étudiés.....	55
4.1. Prélèvements.....	55
4.2. Lieu d'étude des paramètres virologiques.....	56
4.3. Mesure de la charge virale.....	56
4.4. Génotypage.....	56
4.4.1. Extraction de l'ARN du VHC.....	57
4.4.2. Amplification génique (RT-PCR)	57
4.4.3. Révélation.....	58
5. Limites de l'étude.....	62
6. Plan d'analyse.....	63
II. RESULTATS.....	64
1. Caractéristiques générales de la population étudiée.....	65
1.1. Age.....	65
1.2. Sexe.....	66
1.3. Origine géographique.....	67
1.4. Facteurs de risque de transmission.....	68
1.5. Statut prétraitement.....	69
1.6. Stade de fibrose.....	70
1.7. Taux de transaminases.....	71
1.8. Co-morbidités.....	72
2. Etude des paramètres virologiques initiaux.....	73
2.1. Génotype.....	73
2.1.1. Fréquence.....	73
2.1.2. Sous-types du VHC de génotype 1.....	74
2.1.3. Relation entre le génotype et l'âge.....	75
2.1.4. Relation entre le génotype et le sexe.....	76
2.1.5. Relation entre le génotype et les facteurs de risque de transmission.....	77

2.2. Charge virale pré-thérapeutique.....	78
3. Traitement instauré.....	79
3.1. Durée du traitement.....	79
3.2. Effets secondaires du traitement.....	80
3.3. Influence des effets secondaires sur l'observance thérapeutique.....	81
4. Réponses virologiques.....	82
4.1. Réponse virologique soutenue.....	82
4.1.1. Taux de RVS global.....	82
4.1.2. Taux de RVS en fonction de l'âge.....	83
4.1.3. Taux de RVS en fonction du sexe.....	84
4.1.4. Taux de RVS en fonction du stade de fibrose.....	85
4.1.5. Taux de RVS en fonction du taux d'ALAT pré-thérapeutique.....	86
4.1.6. Taux de RVS en fonction du génotype.....	87
4.1.7. Taux de RVS en fonction de la charge virale pré-thérapeutique.....	88
4.2. Etude de la Cinétique virale.....	89
4.2.1. Taux des différents profils de réponse virologique.....	89
4.2.2. Relation entre la RVR et la RVS.....	90
4.2.3. Relation entre la RVPc et la RVS.....	91
4.2.4. Relation entre la RVPp et la RVS.....	92
4.3. Etude de la cinétique virale en fonction des génotypes.....	93
4.3.1. Taux des différents profils de réponse virologique.....	93
4.3.2. Taux de RVS en fonction de la cinétique virale.....	94
5. Echecs thérapeutiques.....	95
DISCUSSION.....	96
1. Description de la population globale.....	97
2. Etude du Génotype.....	99
3. Etude de la réponse virologique soutenue (RVS).....	100
3.1. Relation entre la RVS et le génotype.....	101
3.2. Relation entre la RVS et la charge virale pré-thérapeutique.....	102
3.3. Relation entre la RVS la cinétique virale.....	102
3.3.1. Evaluation de la réponse virologique à S4.....	102
3.3.2. Evaluation de la réponse virologique à S12.....	103

3.3.3. Evaluation de la réponse virologique à S24.....	103
3.4. Relation entre la RVS et l'âge.....	103
3.5. Relation entre la RVS et le sexe.....	104
3.6. Relation entre la RVS et le stade de fibrose.....	104
3.7. Relation entre la RVS et le taux d'ALAT pré-thérapeutique.....	104
4. Optimisation du traitement.....	105
4.1. Allongement de la durée du traitement.....	105
4.2. Réduction de la durée du traitement.....	105
4.3. La patiente de génotype 5.....	106
CONCLUSION.....	108
BIBLIOGRAPHIE.....	111
ANNEXES.....	130

RESUME

L'objectif principal de ce travail est de mettre en évidence la nécessité de réaliser un suivi virologique chez les patients traités pour hépatite chronique C. Les objectifs secondaires sont d'évaluer le taux de réponse au traitement, ainsi que d'identifier les génotypes du VHC les plus fréquents dans la région. Au total 63 patients traités au service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Constantine, recrutés entre le 1^{er} Janvier 2007 et le 13 Décembre 2013, ont été inclus dans l'étude.

La moyenne d'âge des patients était de 55 ans, le sexe ratio de 0,75. Le principal facteur de risque de contamination était nosocomial : soins dentaires (42,86%) et chirurgie (36,50%), les co-morbidités les plus fréquentes étaient le diabète et l'HTA retrouvées chacun chez 25% des patients, 42,86% des patients avaient un taux d'ALAT normal et 28,85% étaient cirrhotiques.

Les résultats du génotypage, ont révélés que le génotype 1 était le plus fréquent dans la région de Constantine (69,23%), avec une nette prédominance du sous-type 1b et que le génotype 2 était retrouvé dans 28,85% des cas. La détermination du génotype, a permis au clinicien d'instaurer un traitement de 24 semaines aux patients de génotype 2 et d'éviter une ponction biopsie hépatique inutile chez ces patients, selon les recommandations du consensus. Pour 11 patients chez qui le génotype n'a pas été déterminé, la durée du traitement a été de 48 semaines, certainement excessive pour certains d'entre eux.

Le taux de réponse virologique soutenue (RVS) global était de 63,49%. La mesure de la charge virale au cours du traitement a permis l'optimisation thérapeutique chez 4 patients : (1) réduction de la durée du traitement chez 2 patients de génotype 2 ayant obtenu une RVR, leur évitant ainsi des effets secondaires qui parfois peuvent être sévères, (2) prolongation de la durée du traitement chez 2 patients de génotype 1 ayant obtenu une RVL, leur augmentant ainsi leurs chances de guérison. Sept patients auraient pu bénéficier de cette individualisation du traitement, malheureusement les résultats de leur charge virale, ont été remis tardivement à leur médecin traitant.

C'est pourquoi il est impératif d'installer les outils virologiques nécessaires au suivi virologique des patients traités pour hépatite chronique C, au CHU de Constantine et ceci à proximité des services qui prennent en charge ces malades.

Mots clés : patients traités pour hépatite chronique C, Génotype, charge virale, suivi virologique, optimisation thérapeutique.

Discipline :

MICROBIOLOGIE

Directeur de thèse : Professeur B. AIT KAKI

Laboratoire de microbiologie/CHUC

Auteur : Dr. Amina KHIDER

Laboratoire de microbiologie/CHUC