

*République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique.*

*Université 8 mai 1945 de Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
L'Univers
Département de SNV*



MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DE DIPLOME DE MASTER 2

Biologie moléculaire et cellulaire

Option : Immunologie approfondie

Thème

***Étude rétrospective d'une maladie épidémiologique :
hépatite C dans la région de Guelma (2011-2013)***

Présenté par : *BABOURI Radja*
KADDOUR Nesrine

Membres de jury :

Président : Mr Younsi M	Université de Guelma
Examineur : Mme Zerrguine K	Université de Guelma
Promoteur : Mme Aouissi Cherairia Mouna	Université de Guelma

SESSION DE JUIN 2013

Remerciements

Nos remerciements vont en premier lieu à DIEU le tout puissant.

Nous adressons nos sincères remerciements :

A monsieur YOUNSI.M et madame Zerguine.K de nous avoir fait l'honneur de
juger notre travail.

A madame AOUISSI CHERAIRIA Mouna pour l'honneur qu'elle nous a fait en
acceptant de nous encadrer, pour la qualité de son enseignement, pour son
énergie, son soutien et sa disponibilité.

A LECHKHAB Chahna docteur en biologie maitre de conférences à la faculté de
médecine –ANNABA-

A madame BOULANOUAR.S médecin chef du service infectieux a l'hôpital « Ibn
Zohr » Guelma

Au personelles du laboratoire de bactériologie et de biochimie

Aussi un grand remerciements à tous nos enseignants qui nous ont transmis leur
savoir durant tout notre parcours

A tous ceux qui, de près ou de loin nous ont aidés dans la réalisation de ce travail.

Dédicace

On dédie se travail pour nos parents que sans leur soutien et leur encouragement on ne serait jamais là à présenter ce travail.

On ne vous remercieront jamais assez

Listes des Figures

Figure 1 : localisation du foie.....	2
Figure 2 : Anatomie macroscopique	2
Figure 3 : vascularisation hépatique.....	3
Figure 4 : Anatomie microscopique	4
Figure 5 : Différents types des cellules du foie.....	5
Figure 6 : Classification des hépatopathie	7
Figure 7 : Foie cirrhotique	8
Figure 8 : Cancer du foie.....	8
Figure 9 : Structure interne du virus de l'hépatite A.....	10
Figure 10 : Cinétique des anticorps anti –VHA au cours de l'infection par le virus de l'hépatite A.....	11
Figure 11 : Structure de la particule virale de l'hépatite B	13
Figure 12 : Cinétique d'apparition d'Ac anti VHB.....	15
Figure 13 : Thérapie combinée de l'hépatite B.....	15
Figure 14 : Structure de la particule virale de l'hépatite C.....	16
Figure 15 : Structure de la particule virale de l'hépatite D.....	17
Figure 16 : Structure de la particule virale de l'hépatite E.....	19
Figure 17 : Structure de la particule virale de l'hépatite C.....	21
Figure 18 : Structure de la région 5' non codante du génome du VHC.....	22
Figure 19 : Structure du génome du VHC	23
Figure 20 : Distribution des protéines structurales et non structurales sur le génome du VHC.....	24
Figure 21 : Distribution génotypique du VHC dans le monde.....	26
Figure 22 : Cycle de réplication du VHC.....	28
Figure 23 : Réponse immunitaire de l'hôte contre le VHC.....	35
Figure 24 : Bandelettes utilisés dans le Test sérologique de dépistage de l'hépatite C...	41
Figure 25 : Test de dépistage du VHC négatif.....	41

Figure 26 : test de dépistage VHC positif.	42
Figure 27 : Test sérologique réalisés dans la wilaya de Guelma durant la période 2011-2013.....	43
Figure 28 : charge virale du VHC dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013.....	44
Figure 29 : Fréquence de l'infection par le VHC par rapport aux autres types d'hépatites dans la wilaya de Guelma durant la période 2011-2013.....	45
Figure 30 : Prévalence de l'infection par le VHC dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013.....	46
Figure 31 : Répartition des malades en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013.....	47
Figure 32 : Répartition des malades atteints par le VHC en fonction du sexe dans la wilaya de Guelma durant la période 2011-2013.....	48
Figure 33 : Fréquences des génotypes du VHC chez les patients dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013.....	49
Figure 34 : Répartition des malades en fonction des facteurs de risque dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013.....	50
Figure 35 : Fréquence des différents facteurs de risque et infection par le VHC dans la wilaya de Guelma durant la période 2011-2013.....	51
Figure 36 : Répartition des cas d'infection par le VHC selon leur chronicité dans la wilaya de Guelma durant la période 2011-2013	52

Liste des Tableaux

Tableau1 : Principales caractéristiques des virus des hépatite.....	20
Tableau2 : Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse virologique durable.....	31
Tableau3 :Résultats de l'ensemble des tests sérologique réalisés dans la wilaya de Guelma durant la période 2011-2013.....	43
Tableau4 : Charge virale du VHC dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013	43
Tableau5 :Fréquence de l'infection par le VHC par rapport aux autres types hépatites dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013	44
Tableau6 : Prévalence du VHC dans la période de 2011-2013.....	45
Tableau7 : Répartition des malades en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013.....	46
Tableau8 : Répartition des malades atteints par le VHC en fonction du sexe dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013.....	47
Tableau9 : Fréquences des génotypes du VHC chez les patients dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013.....	48
Tableau10 : Répartition des malades en fonction des facteurs de risque dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013.....	49
Tableau11 :Fréquence des différents facteurs de risque et infection par VHC dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013.....	50
Tableau12 : Répartition des cas d'infection par le VHC selon leur chronicité dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013	51

Sommaire

Remercîment**Liste des figures****Liste des tableaux****Introduction** 1**CHAPITRE I : Généralité sur le foie et les hépatites virales****I LE FOIE**

1 Anatomie.....	2
1.1 Anatomie macroscopique	2
1.2 Vascularisation	3
1.3 Anatomie microscopique	3
2. Populations cellulaires du foie	4
2.1 Hépatocytes.....	4
2.2 Cellules du kupffer.....	4
2.3 Cellules endothéliales	4
2.4 Cellules stellaires (Ito).....	5
3 Fonctions du foie.....	5
a. Fonction nutritionnelle	5
b. Fonction sanguine	6
c. Fonction antitoxique.....	6
4. Système immunitaire intra-hépatique.....	6
5. Les hépathopathies.....	7
5.1 Cirrhose.....	7
5.2 Cancer du foie.....	8
5.3 Hépatite alcoolique.....	9
5.4 Hépatite médicamenteuse.....	9
5.5 Hépatite auto-immune.....	9

5.6 Fibrose.....	9
5.7 Hépatite virale.....	9
II. Hépatite virale.....	10
1. Définition.....	10
2. Types d'hépatites	10
2.1. Hépatite A.....	10
2.1.1 .Virus	10
2.1.2 .Mode de transmission	10
2.1.3 .Réponse immunitaire	11
2.1.4 .Diagnostic	11
2.1.5 .Traitement	12
2.1.5. a. Traitement prophylactique de l'hépatite A.....	12
2.1.5. b. Vaccin contre le virus de l'hépatite A.....	12
2.1.6 .Prévention.....	12
2.2 .Hépatite B.....	12
2.2.1. Virus	12
2.2.2. Mode de transmission.....	13
2.2.3 .Diagnostic	13
2.2.4 .Réponse immunitaire	14
2.2.5 .Traitement	14
2.2.5. a ; thérapie combinée	14
2.2.5. b. Vaccination contre le virus de l'hépatite B.....	14
2.3 .Hépatite C.....	16
2.3.1. Structure du Virus	16
2.3.2 .Mode de transmission.....	16
2.3.3. Diagnostic	17
2.3.4. Traitement	17

2.4. Hépatite D.....	17
2.4.1. Structure du virus.....	17
2.4.2 .Mode de transmission	18
2.4.3 .Diagnostic	18
2.4.4 .Réponse immunitaire	18
2.4.5 .Traitement	18
2.4.6 .Prévention	18
2.5 Hépatite E.....	18
2.5.1. Structure du Virus	18
2.5.2. Mode de transmission.....	19
2.5.3. Diagnostic.....	19
2.5.4 .Réponse immunitaire.....	19
2.5.5 .Traitement.....	19
2.5.6 .Prévention.....	20
2.6 .Autre types de virus.....	20
III. Virologie de l'hépatite	21
1. Génome du virus.....	21
1.1. Région 5'non codante	21
1.2 Région 3'non codante	22
1.3 Grand cadre de lecture ouvert	23
a. Les protéines structurales	23
a.1. La protéine de la capsid (protéine C)	23
a.2. Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2	24
b. Les protéines non structurales.....	24
b.1. La protéine p7	24
b.2. La protéine NS2	24
b.3. La protéine NS3.....	25

b.4. La protéine NS4A.....	25
b.5. La protéine NS4B.....	25
b.6. La protéine NS5A.....	25
b.7 .La protéine NS5B.....	25
2. Génotype et quasi-espèces.....	25
2.1. Variabilité du génome	25
2.2. Génotype et épidémiologie.....	26
2.3. Génotype et mode de transmission.....	26
2.4. Variabilité génomique, quasi-espèces et résistance.....	26
IV. Cycle d'infection par le virus de l'hépatite C.....	27
V. Mode de Transmission.....	28
VI. Physiopathologie.....	29
1. Évolution de la maladie.....	29
2. Guérison spontanée.....	29
3. Hépatite aiguë.....	29
4. Hépatite chronique.....	29
4.1. L'hépatite chronique minime.....	30
4.2. L'hépatite chronique modérée ou sévère.....	30
4.3. La cirrhose.....	30
4.3.1. Facteur de risque de cirrhose.....	30
-durée d'évolution.....	30
-facteurs environnementaux	30
-activité de la maladie.....	30
-facteurs épidémiologiques et génétiques.....	30
-immunodépression.....	30
VII. Manifestation extra hépatique.....	31
1. Cryoglobulinémies mixtes.....	31

2. Glomérulonéphrites membrano-prolifératives	32
3. Production d'auto anticorps.....	32
4. Autres manifestations.....	32
VIII. Réponse immunitaire	32
1. Réponse immunitaire non spécifique à l'infection.....	33
2. Réponses immunitaire cellulaires.....	33
2.1. Réponse cellulaire T CD-positive.....	33
2.2. Réponse cellulaire T cytotoxique (CD8-positive).....	34
2.3. Réponses immunitaire humorales.....	34
IX Mécanismes d'échappement du virus de l'hépatite	35
X Diagnostique de l'hépatite C.....	36
1. Test biochimique.....	36
2. Test sérologique.....	37
3. Test virologique.....	37
1. Détection qualitative de l'ARN du VHC.....	33
2. Quantification de l'ARN du VHC.....	37
3. Le génotypage.....	37
XI Thérapie de l'hépatite C.....	38
1 L'interféron pégylé	38
1.1 Interféron alpha 2.....	38
1.2 Interféron alpha 2a.....	38
2. Ribavirine.....	38
XII Prévention contre l'hépatite C.....	40
1. Prévention primaire.....	40
2. Prévention secondaire et tertiaire.....	40
Chapitre II : Matériels et méthode	
I. Matériel et méthodes	40

1. Investigation et collecte des données.....	40
2. Dépistage de l'hépatite C	40

Chapitre III : Résultat et discussion

I. Résultats	43
1. Tests sérologiques.....	43
2. Détermination de la charge virale du virus de l'hépatite C au sein de la population guelmoise	43
3. Fréquence de l'infection par le VHC par rapport aux autres types d'hépatites dans la wilaya de Guelma	44
4. Prévalence de l'infection par le VHC dans la wilaya de Guelma.....	45
5. Répartition des malades atteints par le VHC en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma.....	46
6. Répartition des malades en fonction du sexe dans la wilaya de Guelma.....	47
7. Fréquence des génotypes du VHC chez les patients	48
8. Répartition des malades en fonction des facteurs de risque.....	49
9. Répartition des cas selon leur chronicité.....	51
II. Discussion	52
1. Statut de l'hépatite C au sein de la population guelmoise.....	52
2. Fréquence de l'hépatite C dans la wilaya de Guelma.....	52
3. Prévalence de l'hépatite C dans la wilaya de Guelma.....	53
4. Répartition des malades en fonction de l'âge et le sexe.....	53
5. Facteurs de risque	53
6. Fréquence des génotypes.....	54

Conclusion et perspective

Résumés

Introduction

L'organisme subit en permanence l'agression de multiples agents extérieurs susceptibles d'altérer sa vitalité et sa santé. Pour cette raison il dispose d'un système assurant la défense et l'intégrité et peut distinguer le soi du non soi en reconnaissant les organismes et les structures moléculaires indésirables, c'est le système immunitaire.

Il représente un réseau complexe de cellules et organes qui produisent des agents très puissants de défenses lors d'une agression pathogène. Ce système est doté de différents mécanismes par lesquels il fait face aux diverses agressions, certains sont innées et d'autres sont spécifiques.

Étant donné que la majorité des infections humaines sont le fait de virus, le système immunitaire fait intervenir l'immunité antivirale innée basée sur la production de INF de type I et l'activation des cellules NK, les lymphocytes T cytotoxiques et les anticorps neutralisants sont les principales réponses immunitaires assurant une protection à long terme contre les virus, cependant le taux élevé de mutation des virus, particulièrement ceux à ARN ainsi que leurs capacité d'échapper au système immunitaire de l'hôte constituent les principaux facteurs responsables de notre incapacité à établir une protection durable contre certains virus comme le virus de l'hépatite C.

Dans le monde, l'hépatite C constitue une maladie relativement fréquente et on estime que 130 à 210 millions d'individus soit 3% de la population mondiale et environ 1% de la population algérienne sont atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C.

Afin d'améliorer et d'approfondir nos connaissances relatives à l'hépatite C, et de déterminer le statut épidémiologique de cette pathologie dans la wilaya de Guelma nous nous sommes proposés de répondre à la problématique suivante :

-Quel serait la prévalence et l'incidence de l'infection par le VHC dans la wilaya de Guelma ?

-Quelles sont les méthodes utilisées pour le dépistage de cette infection ?

Notre manuscrit est structuré en trois chapitres, dans le premier nous évoquerons des généralités sur le foie et les hépatites virales en particulier l'hépatite C suivi du deuxième chapitre consacré à la méthodologie et enfin le dernier chapitre expose les résultats obtenus que nous avons essayé de comparer avec des résultats antérieurs. Enfin cette partie est terminée par une conclusion.

*Généralité sur le foie et les
hépatites virales*

I. foie :

1. Anatomie :

1.1. Anatomie macroscopique :

D'un poids de 1,2 à 1,5 Kg, le foie est la plus grosse glande de l'organisme. Situé a la partie supérieure droite de l'abdomen, il occupe presque tout l'hypochondre droit et s'étend jusqu'à la région épigastrique de l'hypochondre gauche (Figure 1). Le foie comprend quatre lobes : deux gros lobe droit et gauche et deux lobes plus petits, le lobe caudé et le lobe carré situés sur la face postérieure irrégulière du foie (Figure 2) (Brooker 2001)

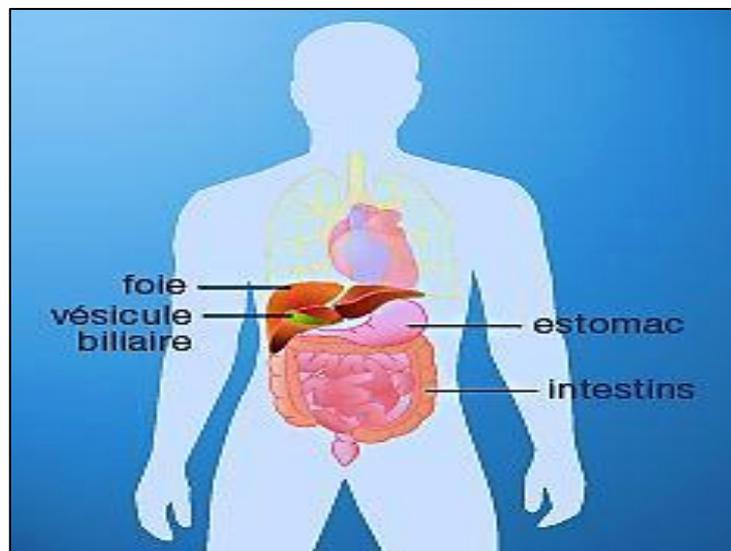


Figure 1 : localisation du foie [1]

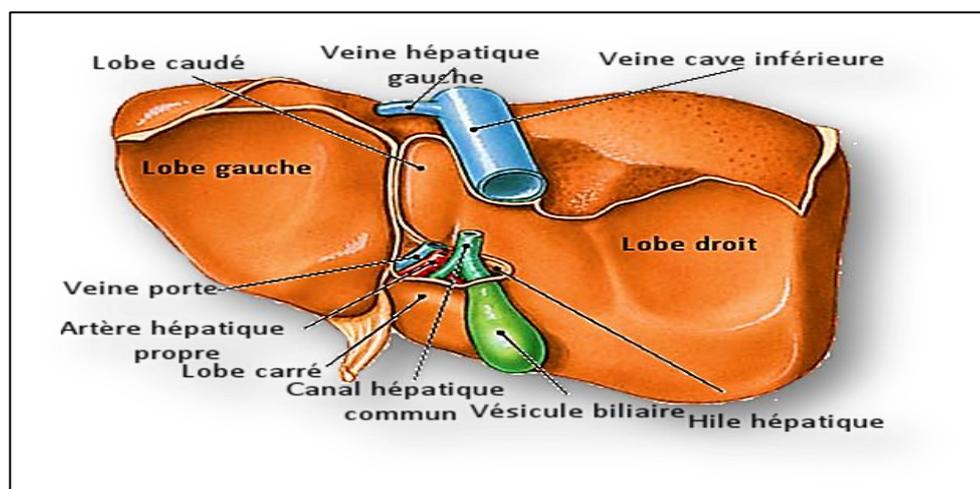


Figure 2 : Anatomie macroscopique [2]

1.2. Vascularisation :

Pour assurer ses fonctions métaboliques, le foie reçoit un important débit sanguin à partir de l'artère hépatique de plus le sang veineux des organes digestifs qui lui est apporté par la veine porte, cette disposition anatomique favorise l'utilisation des nutriments (Figure 3).

Le débit sanguin hépatique est autorégulé par un système de sphincters vasculaires qui contrôle la quantité du sang pénétrant par l'artère hépatique (Brooker, 2003)

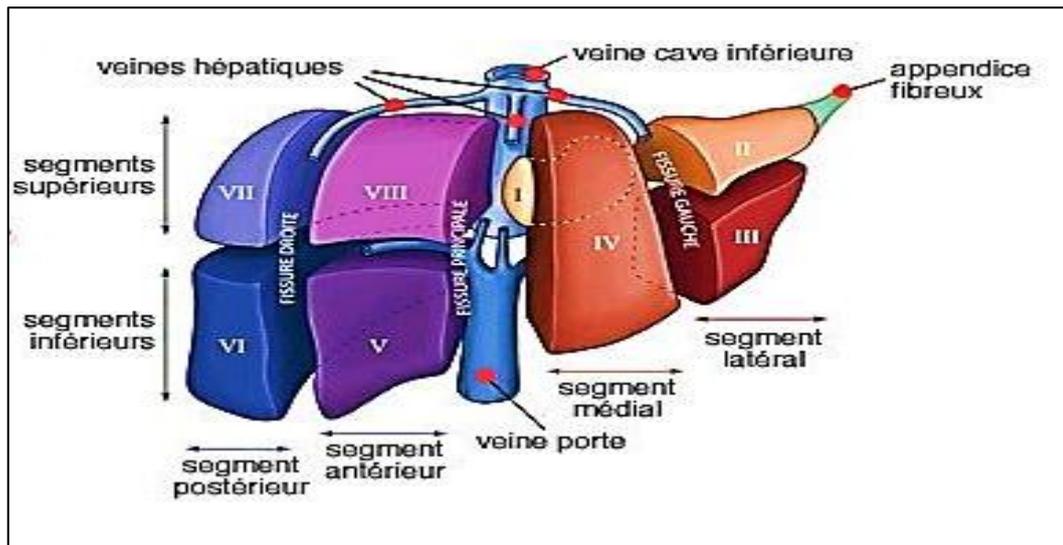


Figure 3 : vascularisation hépatique [3]

1.3. Anatomie microscopique :

Le foie comporte de nombreuses unités fonctionnelles de forme hexagonale nommées lobules ces derniers mesurent 1 à 2 mm de diamètre et contenant des hépatocytes (cellules fonctionnelles du parenchyme hépatique), des vaisseaux sanguins, des canaux biliaires et des cellules phagocytaires (Brooker 2001) du système immunitaire dites cellules de Kupffer (Figure 4)

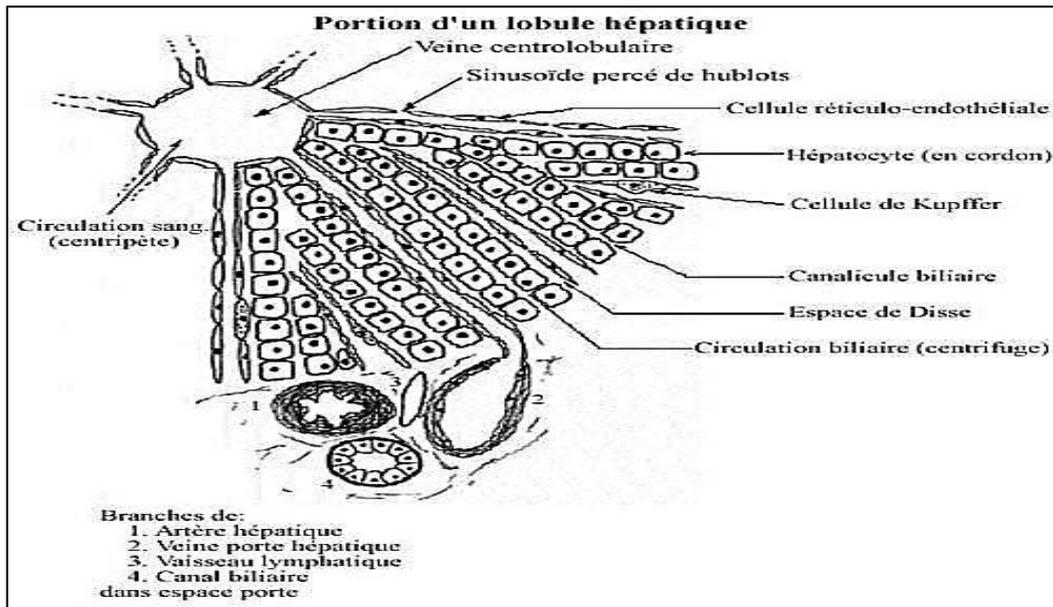


Figure 4 : Anatomie microscopique [4]

2. Population cellulaire du foie :

Le foie est composé de différents types cellulaires (Figure 5) ayant chacun une fonction bien définie (Perraul et Pecher, 2009), on distingue les cellules parenchymateuses (hépatocytes) et les cellules sinusoidales (cellules endothéliales, cellule de Kupffer et cellule étoilées du foie) (Deugnier, 2005)

2.1. Hépatocytes :

Les hépatocytes sont les principales cellules résidentes du foie et représentent 80% des cellules hépatique. Elles sont impliquées d'une part dans la synthèse et la sécrétion d'une grande variété de molécules biologiquement essentielles et d'autre part dans la métabolisation et l'excrétion de substances endogènes et exogènes (Kreiger, 2009 ; Perraul et Pecher, 2009)

2.2. Cellules de kupffer :

Ce sont des macrophages localisés dans la lumière des sinusoides représentant 15% de l'ensemble des cellules hépatiques, leurs principales fonctions sont :

-La phagocytose de particules étrangères.

-la présentation antigénique et la modulation de la réponse immunitaire via l'expression des molécules du CMH (type I et II) et les molécules de co-stimulation (Kreiger, 2009)

2.3. Cellules endothéliales :

Les cellules endothéliales du foie ne ressemblent pas aux autres endothéliums vasculaires de l'organisme. En effet ces endothéliums n'ont pas des membranes basale et sont

fenêtrées assurant ainsi aux hépatocytes un accès facile aux nutriments et aux macromolécules du sang ; ces cellules représentent 6% de l'ensemble des cellules hépatiques et jouent également un rôle dans la présentation des antigènes. (Deugnier ,2005 ; Kreiger, 2009)

2.4. Cellules stellaires :

Cellules étoilée représentant 1,5% de l'ensemble des cellules hépatiques, elles sont également dénommées cellules de Ito ou cellules périsinusoidale située dans l'espace de Disse, ces derniers sont riches en lipides et contiennent de la vitamine A et sont chargées de la production de fibres de collagène dont l'activité est augmentée dans certaines conditions pathologiques telle que la fibrose et la cirrhose (Crispe ,2009), ainsi que la synthèse de la matrice extracellulaire hépatique (Deugnier ,2005 ; Kreiger, 2009)

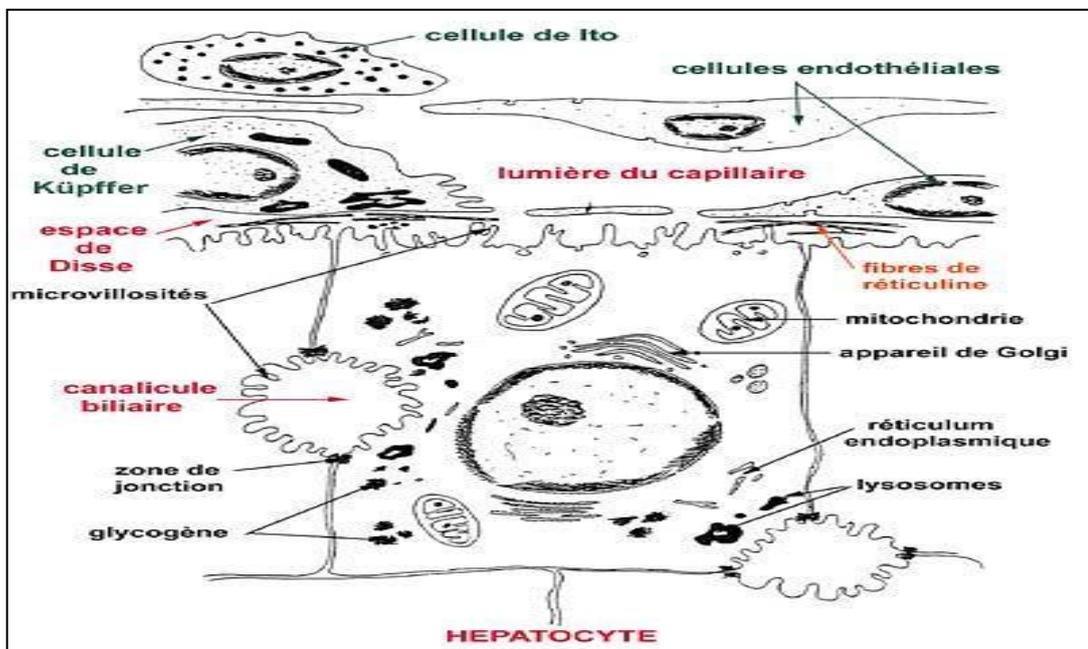


Figure 5 : Différents types des cellules du foie (Benhamou, Erlinger, 2008)

3-Fonction du foie :

Le foie assure des fonctions multiples à savoir : fonction nutritionnelle, sanguine et antitoxique

a-fonction nutritionnelle :

-Métabolisme des principaux nutriments (glucides, lipides et protéines) après leur absorption par le tube digestif.

-Stockage de glycogène, lipides, fer, cuivre et de nombreuses vitamines (Brooker 2001)

b-fonction sanguine :

-Synthèse des facteurs de coagulations.

-Dégradation des globules rouges.

-Fabrication des protéines plasmatiques : albumine alpha et béta et fibrinogène (Brooker 2001)

c-fonction antitoxique :

-Détoxification de déchets et d'hormones ainsi que de médicaments et d'autres composés organiques.

-Elimination des déchets azotés (Brooker 2001)

4. Système immunitaire intra-hépatique :

La réponse immune intra-hépatique joue un rôle primordial dans le contrôle de l'infection et la pathogenèse des lésions hépatiques.

L'architecture hépatique favorise le contact entre hépatocytes et lymphocytes circulants du fait de la fenestration de l'endothélium bordant les sinusoides hépatiques. Le foie contient un pool de lymphocytes résidents dont le nombre pourrait être de l'ordre de 10, soit 1 à 4 % du pool total de l'organisme. Les lymphocytes intra-hépatiques comprennent des cellules NK et des cellules T exprimant le récepteur cellulaire TCR $\gamma\delta$ qui représentent environ 15 % des lymphocytes résidents et la majorité des lymphocytes intra-hépatiques expriment le récepteur TCR α ; (Pawlotsky, 2001) environ la moitié d'entre eux sont des lymphocytes T conventionnels exprimant fortement la molécule CD3 et co-exprimant soit le récepteur CD4 soit le récepteur CD8. Ces cellules proviennent des organes lymphoïdes périphériques. L'autre moitié correspond à des cellules plus inhabituelles exprimant faiblement la molécule CD3 et pouvant être des CD4- négatifs ou des CD8-négatifs, ou co-exprimer les marqueurs CD4 ou CD8 α/α , ces cellules pourraient correspondre aux lymphocytes CD56 et semblent pouvoir produire de grandes quantités de cytokines lorsqu'elles sont activées, cependant Leur origine n'est pas connue avec certitude.

Chez l'individu non infecté, la fonction des lymphocytes intra-hépatiques pourrait être de maintenir un microenvironnement favorisant l'homéostasie et la tolérance en l'absence de pathogènes la production d'antigènes reconnus comme étrangers au cours d'une infection, par exemple virale, pourrait activer ces lymphocytes et induire la synthèse de cytokines en grandes quantités aboutissant finalement à la transformation de l'environnement tolérogène en un environnement immunogène.

Le foie étant continuellement en contact avec des pathogènes extérieurs en particulier d'origine digestive, les lymphocytes intra-hépatiques pourraient également jouer un rôle de barrière de défense permanente contre l'infection (Pawlotsky, 2001)

5. Les hépatopathies :

Les pathologies hépatiques regroupent tous les troubles du foie qui affectent sa capacité à fonctionner correctement et il existe plus de 100 types de maladies pouvant affecter cet organe à savoir : hépatite, cirrhose, stéatose hépatique et cancer ; ces atteintes peuvent être d'origine héréditaires ou alors provoquées par l'abus d'alcool ou les drogues ou encore des virus, tel que l'hépatites A, B et C (Figure 6)

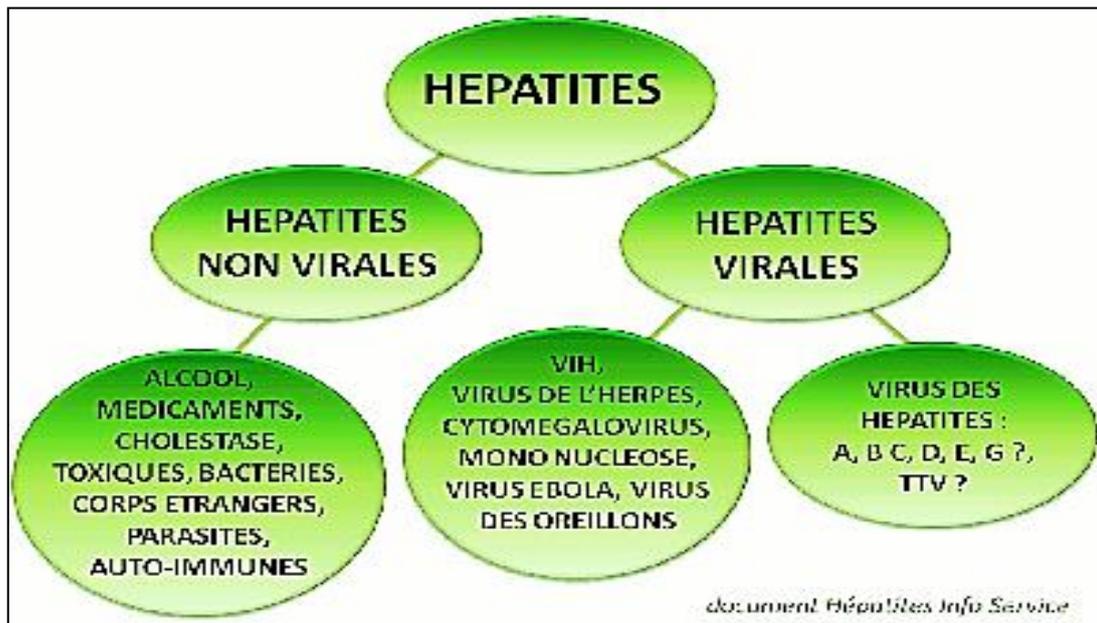


Figure 6 : Les classifications des hépatopathies [5]

5.1. Cirrhose :

La cirrhose constitue l'évolution néfaste d'environ 20% des hépatites chroniques virales, c'est une modification anatomique souvent latente et asymptomatique et est parfois accompagnée de complication (hypertension portale, insuffisance hépatocellulaire et carcinome hépatocellulaire) précipitées par la persistance d'une multiplication virale qui sont souvent des signes révélateurs.

La cirrhose du foie est définie par l'association de trois lésions : lésion hépatocellulaires accompagnée d'une fibrose en présence de nodules de régénération. Cette dernière lésion est le plus souvent caractéristique ; en effet les nodules de régénérations ne peuvent se développer qu'en présence de lésion hépatocytaire et de fibrose, ces nodules vont se superposer à l'architecture normale du foie induisant ainsi une altération de la structure normale de l'organe. De plus, en fonction de la taille des nodules, on distingue schématiquement des cirrhoses micro et macronodulaires (Figure 7) (Laurenceau et Marcellin, 2004)

Les micronodules : ont un diamètre égale ou inférieur à 1mm et sont formés d'amas d'hépatocytes.

Les macronodules : ont un diamètre supérieur à 1 cm et sont constituées d'amas d'hépatocytes au même titre que les micronodules (Laurenceau et Marcellin, 2004)



Figure 7 : Foie cirrhotique [6]

5.2. Cancer du foie :

Comme tout le cancer celui du foie se manifeste par le développement d'une tumeur maligne dont les cellules se multiplient de façon anarchique, cet organe peut être affecté par deux types de tumeurs malignes (Figure 8)

Le cancer primitif qui se développe à partir des cellules du foie à la différence du cancer secondaire qui est une métastase faite de cellules cancéreuses provenant d'un autre organe. Le cancer primitif du foie survient suite à une cirrhose dont le risque est important chez les personnes atteints d'une cirrhose et il est très faible tant que l'hépatite chronique n'a pas abouti à la constitution d'une cirrhose (Laurenceau et Marcellin, 2004)

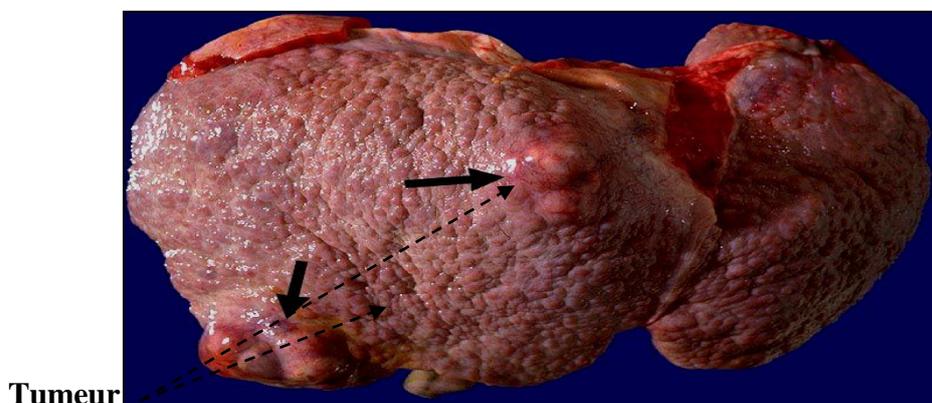


Figure 8 : Cancer du foie [7]

5.3. Hépatite alcoolique :

Le rôle de l'alcoolisme est prouvé dans les hépatites aiguës mais le mécanisme n'est pas encore bien élucidé. L'acétaldéhyde (un métabolite de l'alcool) pourrait être en cause ainsi que certains facteurs immunitaires, ce qui est sur, c'est que les hommes ne sont pas égaux face à l'alcool, certains résistent à une intoxication importante et prolongée d'autres non (Laurenceau et Marcellin, 2004)

5.4. Hépatite médicamenteuse :

Les médicaments comptent parmi les intoxications pouvant être à l'origine d'hépatites, en effet, elles affectent en particulier les personnes de plus de quarante ou cinquante ans, âge à partir duquel les hépatites virales se rencontrent plus rares tandis que l'usage des médicaments augmente.

La plupart des médicaments sont liposolubles c'est-à-dire soluble dans les graisses et c'est dans le foie qu'ils sont transformés en métabolites hydrosolubles qui peuvent être éliminés par le rein, par ailleurs une survenue d'une erreur rend le métabolite chimiquement très réactif et devient alors toxique pour le foie, soit directement, soit en provoquant une réaction immunoallergique.

Les hépatites médicamenteuses peuvent être cytolytiques c'est-à-dire accompagnées d'une destruction des cellules hépatiques (Laurenceau et Marcellin, 2004)

5.5. Hépatite auto-immune :

L'hépatite auto-immune est une lésion des hépatocytes provoquée par l'organisme lui-même, cette affection chronique est plus fréquente chez les femmes entre l'âge de la puberté et la ménopause et peut être précédée par des manifestations (Laurenceau et Marcellin, 2004) considérées comme auto-immune : douleurs articulaires ou polyarthrite rhumatoïde, éruption cutanées et thyroïdite (hypo-ou hyperthyroïdie).

5.6. Fibrose :

La fibrose hépatique est la conséquence de toutes les maladies chroniques du foie quelle qu'en soit la cause et représente le stade évolué de la fibrose s'accompagnant d'une perte progressive des fonctions hépatiques portales. La fibrose est caractérisée par l'accumulation de constituants normaux de la matrice extracellulaire dans le foie et résulte d'un déséquilibre entre leur synthèse, leur dépôt et leur dégradation (Bourlière, 2006)

5.7. Hépatite virale :

Les hépatites virales sont des maladies causées par des virus identifiés de A à G et caractérisées par une atteinte inflammatoire aiguë ou chronique du foie. Les formes les plus connues sont causées par les virus A à E qui diffèrent les uns des autres en terme de durée d'incubation, de mode de transmission, de niveau de gravité et de potentiel évolutif de la maladie et par conséquent, leur prévention et traitement ne sont pas les mêmes.

II. Hépatite virale :

1. définition :

L'hépatite est une inflammation du foie (du latin hepaticus veut dire « du foie ») causée par des substances toxiques (poisons), ou par des virus causant des dommages directs sur le foie, les substances toxiques peuvent aussi aggraver les infections virales (Horn, 2005)

2. Types d'hépatites virales :

De manière générale, les virus ne s'attaquent qu'à certaines cellules hôtes spécifiques à savoir celles dont la surface présente les caractéristiques biochimiques qui leur permettent de s'y ancrer. Dans le cas des virus hépatiques, les cellules hôtes sont les cellules du foie ces pathogènes se distinguent par plusieurs aspects essentiels notamment la structure génétique, les modes de transmission, la dangerosité et les possibilités de traitement (Zarski, 2005)

2.1. L'hépatite A :

2.1.1. Structure du virus :

Le virus de l'hépatite A (VHA) et fait partie de la famille des picornavirus (Brechot et Stansilas ,1993) dont le génome est de type ARN codant pour une polyprotéine qui est clivée secondairement en différentes protéines (Figure 9)

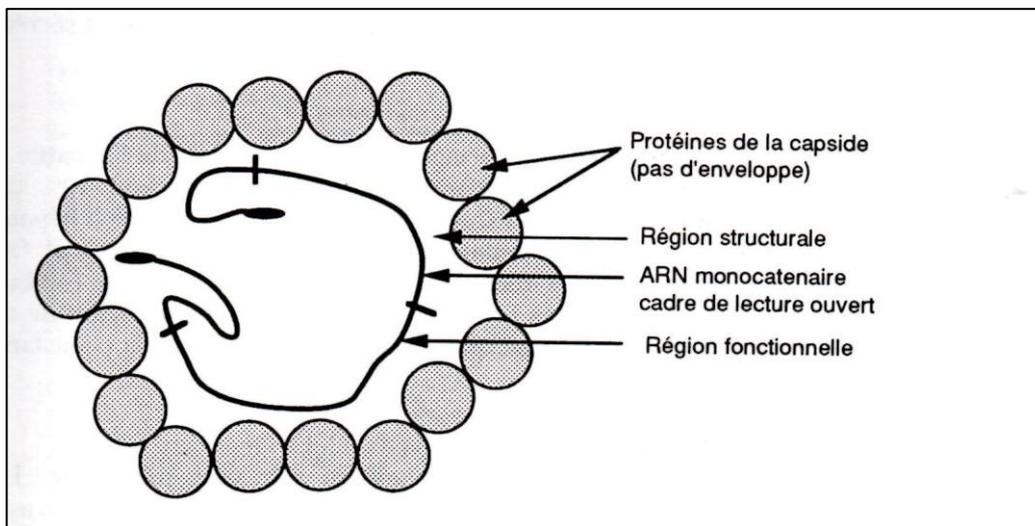


Figure 9 : Structure interne du virus de l'hépatite A (Brechot et Pol, 1993)

2.1.2. Mode de transmission:

La contamination se fait essentiellement par voie oro-fécale et se transmet par les aliments contaminés par les selles des personnes infectées, ce type d'infections présente une prévalence maximale dans des régions avec un niveau d'hygiène bas. De nos jours, le virus de l'hépatite A se contracte essentiellement lors de voyages dans des pays aux conditions

d'hygiène précaires et c'est pourquoi l'hépatite A est souvent surnommée l'hépatite des voyageurs (Brechot et Stansilas, 1993)

2.1.3 Réponse immunitaire :

Les IgM spécifiques apparaissent à la phase prodromique et sont présentes à titre élevé en même temps que l'ictère et persistent pendant plusieurs mois. Les anticorps neutralisants de type IgG sont détectables de nombreuses années après l'infection et protègent des récurrences, de plus, les cellules T cytotoxiques exercent une activité lytique sur les hépatocytes infectés par le virus et jouent avec d'autres cytokines (l'interféron) un rôle important dans la réponse immunitaire (Figure 10) à médiation cellulaire qui en retour semble être un facteur majeur dans la pathogénie (Leslie et Oxford, 2004)

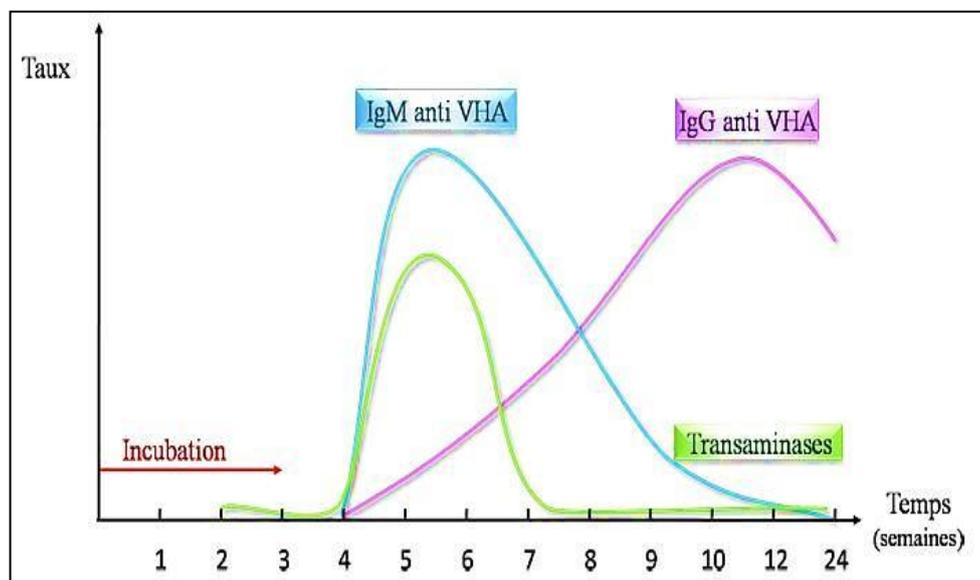


Figure 10 : Cinétique des Anticorps anti-VHA au cours de l'infection par le virus de l'hépatite A [8]

2.1.4. Diagnostic :

La discipline employée pour diagnostiquer l'infection par le VHA est la suivante :

- Réalisation de tests sérologiques pour la détection du virus de l'hépatite A
- Bilan hépatique (bilirubine totale et conjuguée, phosphatase alcaline, TGO, TGP, prothrombine, protéine totale, albumine et IgM, IgA, IgG)
- Recherche de l'antigène dans les selles du patient (Mushahwar, 2004)

2.1.5. Traitement :

2.1.5. a Traitement prophylactique de l'hépatite A :

Une immunothérapie passive et active est aujourd'hui proposée contre le virus de l'hépatite A du fait de la contamination entérale. Des mesures d'hygiène sont nécessaires en plus de l'immunothérapie, l'injection d'immunoglobulines (gammaglobuline enrichies en anti-VHA) ne se discute que chez des sujets séronégatifs exposés des immunoglobulines spécifiques provenant de patients ayant développés une immunité naturelle contre le VHA offre une protection presque immédiate contre l'infection dans les 2 à 5 jours mais leur titre chute rapidement ne conférant donc qu'une immunité de courte durée 3 mois environ (Brechot et Stansilas, 1993)

2.1.5. b Vaccin contre le virus de l'hépatite A :

Le vaccin contre le VHA(Havrix) trouve son intérêt dans la population exposée non immunes : voyageurs en zone d'endémie, homosexuels, toxicomanes, personnel de santé, cuisiniers. Les récentes études de vaccination montrent une immunogécité de l'ordre de 95% après les 2 injections intramusculaires affectées à un mois d'intervalle lors de la primo-vaccination et des rappels vaccinaux seront réalisés un an après puis tous les 5 ans (Brechot et Pol, 1993)

2.1.6. Prévention :

Le contrôle de l'infection dans la communauté dépend de l'hygiène parfaite, (Collier et Oxford, 2004) le premier moyen de prévention est d'éviter la contamination fécale du milieu hydrique et des mains. Le contrôle des eaux et des fruits de mer fait partie des mesures prophylactiques générales (Eugene *et al*, 2000)

2.2. Hépatite B :

2.2.1. Structure de virus :

Contrairement au autres virus d'hépatite (retrovirus) celui de l'hépatite B (VHB) est un adénovirus et son l'ADN n'est constitué que de 3200 nucléotides (Figure 11) soit le plus petit bagage génétique connu de virus à ADN infectant les animaux. Le virus de l'hépatite B est le prototype d'une famille virale bien particulière dont les membres ont en commun une organisation génétique et un cycle répliatif semblables ainsi qu'une capacité égale d'induire des infections chroniques dans leur hôtes naturels et pouvant se développer vers des hépato carcinomes pour certaines (Brechot et Pol ,1993)

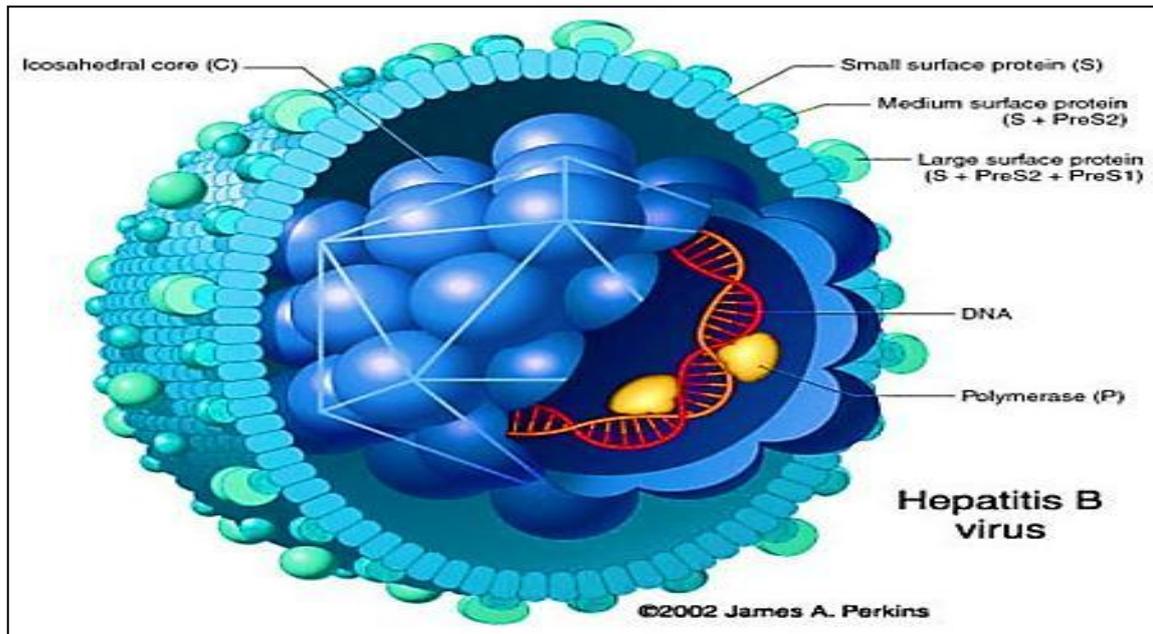


Figure 11 : Structure de la particule virale de l'hépatite B [09]

2.2.2. Mode de transmission :

Le VHB n'est transmis que par le sang et les autres liquides biologiques dont les sécrétions cervicales, le sperme et le lait (Collier et Oxford, 2004), et il est caractérisé par une incubation longue (entre un mois et demi et trois mois). Cette infection peut être associée à d'autres infections présentant le même mode de contamination tel que le syphilis et le sida. (Laurenceau et Marcellin, 2004). Cette contagiosité est également liée à la résistance du virus dans le milieu extérieur et à sa capacité de garder son pouvoir infectieux pendant plus de 7 jours à température ambiante (Maxime, 2009)

2.2.3. Diagnostique :

Le diagnostic d'hépatite virale B est confirmé par la recherche de certains antigènes, anticorps et de l'ADN du VHB. L'Ag HBs est l'antigène de surface du virus, il indique la présence du virus et donc la contagiosité, L'Ag HBe du virus montre une corrélation entre répllication virale et degré d'infection. (Les antigènes HBs et HBe peuvent être détectés dans le sérum par technique immunoenzymatique) ELISA .

L'Ac Anti HBs remplace l'Ag HBs lorsque l'hépatite B aiguë évolue vers la guérison, il traduit également la réponse immunologique à la vaccination. L'Ac Anti HBc montre par sa présence un contact avec le VHB sans présager de l'évolution vers la chronicité ou la guérison. Les IgM témoignent d'une hépatite aiguë et les IgG persistent à vie après le contact. L'Ac Anti HBe permet par sa présence de différencier le VHB « sauvage » du « mutant de la région pré-C », il indique un degré d'infection faible

L'ADN du VHB indique la présence du virus et traduit la multiplication virale (Maxime, 2009)

2.2.4. Réponse immunitaire :

Bien que la survenue de l'anti-HBs puisse traduire la guérison, il ne joue que peu ou pas de rôle dans ce processus qui dépend surtout des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+). Les hépatocytes sont en temps normal chargés de la production d'interféron alpha qui en retour augmente l'exposition des antigènes de classe I sur les cellules hépatiques et permet leur lyse par les lymphocytes cytotoxiques (Figure 12)

Comme pour de nombreuses autres infections, l'immunité à médiation cellulaire peut aggraver ou guérir la maladie, ceci dépend de l'équilibre qui s'établit entre les différentes forces en puissance (Collier et Oxford, 2004) ; ainsi les lésions immunopathologiques sont une conséquence majeure de la réponse au VHB, et sont notablement diminuées chez les patients présentant un déficit immunitaire (syndrome de Down ou SIDA)

2.2.5. Traitement:

Le traitement de l'HBV repose sur des monothérapies (l'interféron ou la lamivudine), à la fin de 2002, dans un très proche avenir, des bithérapies s'imposeront. Et du fait de la physiopathologie principalement immunomédiée de l'hépatite chronique B, deux types de traitement combinés, peuvent être proposés pour les infections chroniques par le VHB: les antiviraux et les immunostimulants (Pol., 2006)

2.2.5. a. Thérapie combinée :

Cette thérapie repose sur deux traitements : traitement antiviraux et immunomodulateur (Figure 13)

2.2.5. b. La vaccination contre le virus de l'hépatite B :

L'immunisation par la vaccination contre le VHB reste le moyen le plus efficace pour prévenir l'hépatite B et ses conséquences. Le mécanisme de la vaccination repose sur l'induction d'anticorps neutralisants ayant pour but de bloquer la pénétration des antigènes viraux dans l'organisme à la période initiale du cycle du VHB. On considère actuellement que une fois que le système immunitaire est apte à produire des Ac protecteurs contre le VHB (10 mUI/mL), sera capable d'induire une protection en cas de contamination par un mécanisme de mémoire immunitaire. Il existe deux types de vaccins contre le VHB :

- Les vaccins recombinés, issus du génie génétique et qui sont fabriqués en utilisant de l'Ag HBs synthétisé par des levures ou des cellules de mammifères dans lesquelles un gène codant pour l'Ag HBs a été introduit.
- Les vaccins dérivés du plasma obtenus à partir d'Ag HBs purifié extrait du plasma de porteurs chroniques du VHB.

Les vaccins dérivés du plasma ont laissé progressivement leur place aux vaccins recombinés, qui sont les seuls autorisés en France aujourd'hui. Cependant, ces 2

types de vaccins ne diffèrent ni sur leur efficacité, ni sur leur durée de protection (Maxime, 2009)

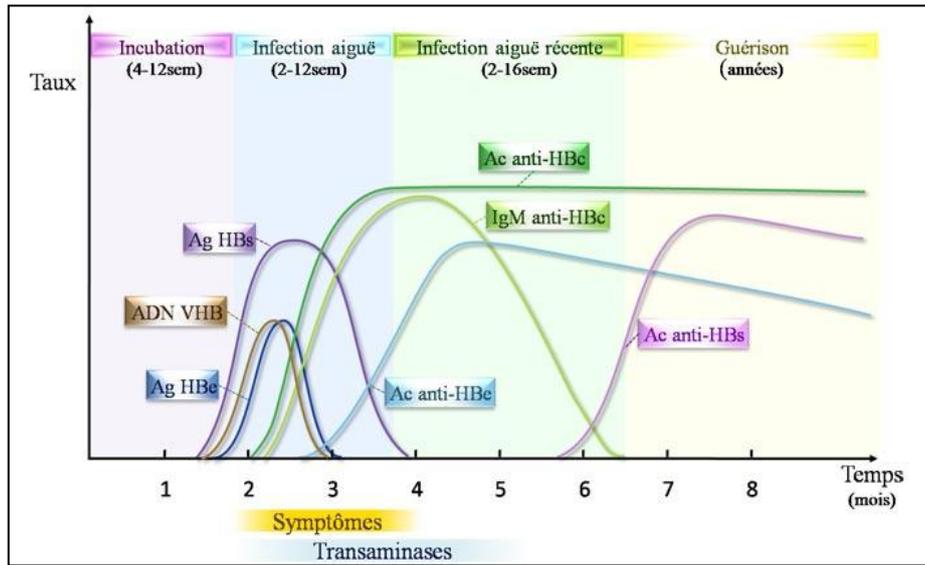


Figure 12 : cinétique d'apparition d'Ac anti VHB [10]

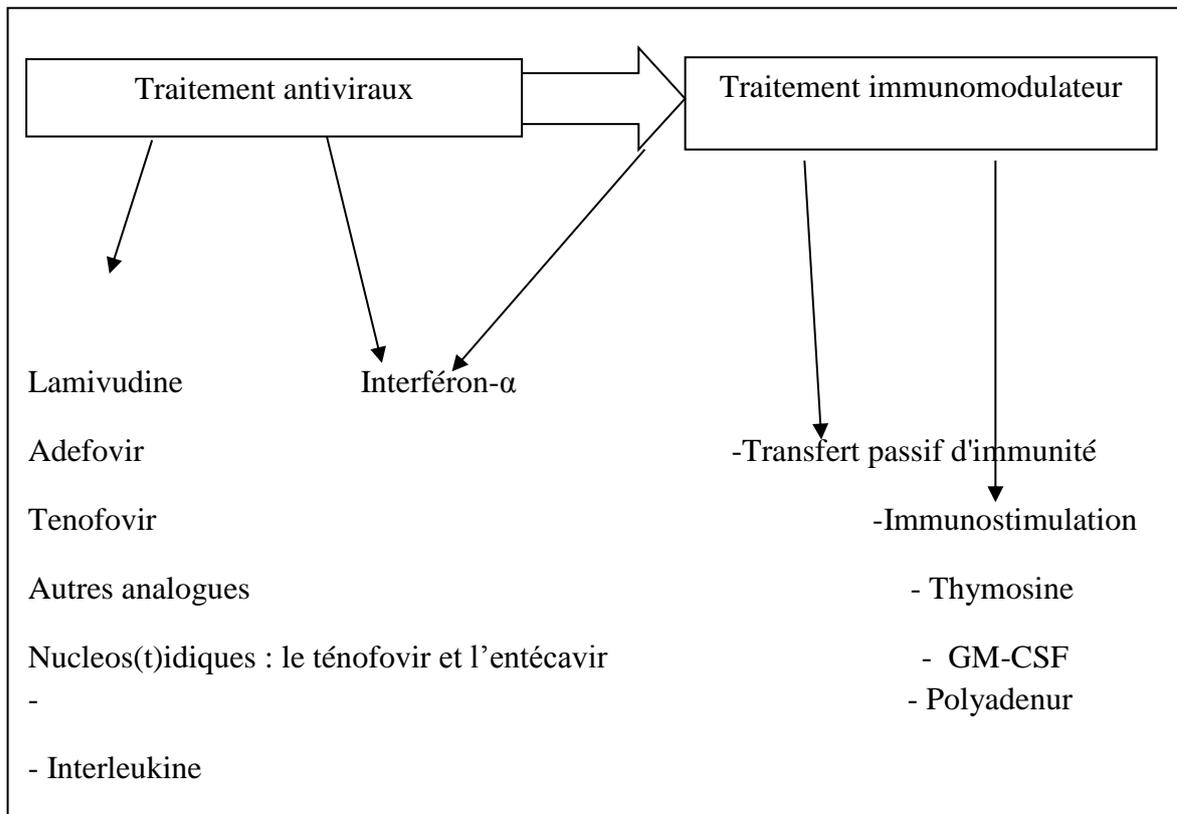


Figure 13 : Thérapie combinée (Pol, 2006)

2.3. Hépatite C :

Le virus de l'hépatite C (VHC) fut découvert à la fin des années 1980, plus exactement à travers l'identification de son génome car le virus lui-même reste insaisissable, habile au camouflage, comme le virus du sida et capable de modifier son ses antigènes de surface (Laurenceau et Marcellin ,2004)

2.3.1 Structure du virus :

Le virus de l'hépatite C appartient à la famille des Flaviviridae, du genre Hepacivirus, c'est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre. Son génome est constitué d'un ARN monocaténaire de polarité positive. Ce dernier est contenu dans une capsidie protéique à symétrie icosaédrique (Figure 14). Cette capsidie est entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées les protéines virales spécifiques E1 et E2 organisées en complexes dimériques (Pereira ,2010)

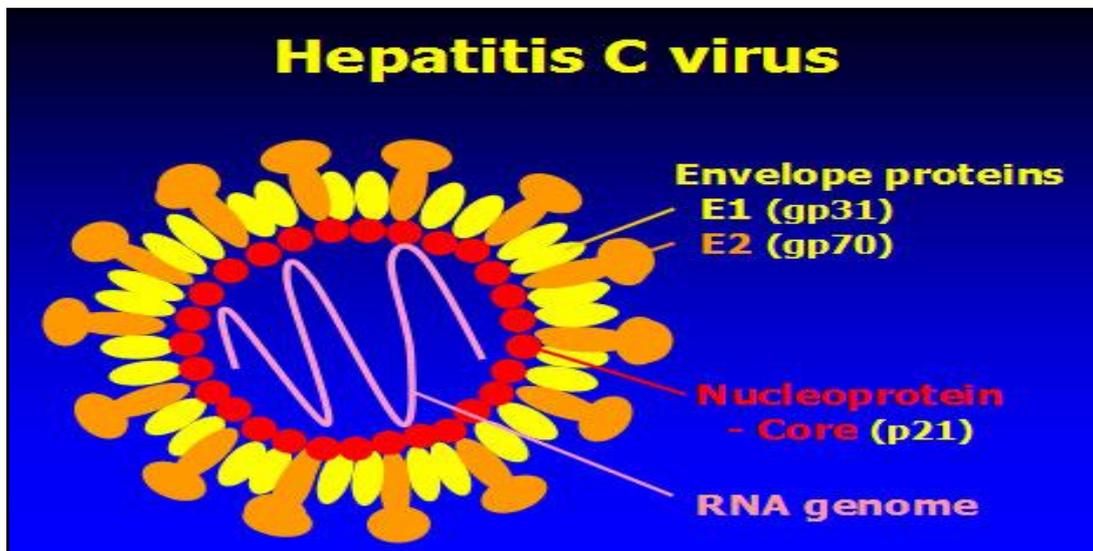


Figure 14 : Structure de la particule virale de l'hépatite C [11]

2.3.2. Mode de transmission :

La transmission du VHC est essentiellement parentérale et la majorité des sujets infectés sont des anciens transfusés et des toxicomanes. La transmission par transfusion sanguine est devenue extrêmement rare en raison des contrôles effectués chez les donneurs de sang. Il n'y a pas (ou exceptionnellement) de transmission par voie sexuelle et la transmission de la mère au nouveau-né est faible (<5%), le risque est plus élevé lorsque la mère est infectée simultanément par le VHC et le VIH (15-20%) et la transmission par l'allaitement maternel n'a pas été démontrée mais ne peut être exclue (Segondy,2005)

2.3.3 Diagnostic :

Les marqueurs sanguins utilisés pour le diagnostic de l'hépatite C sont les anticorps totaux anti VHC et l'ARN du VHC. Il n'existe actuellement aucun marqueur sérologique spécifique d'une infection aiguë récente ou chronique comme pour le VHB. L'anti VHC est le marqueur permettant d'établir le diagnostic d'hépatite C. Cet anticorps devient détectable de quatre à dix semaines après l'exposition. L'anti VHC ne témoigne que d'une exposition antérieure au VHC car cet anticorps demeure présent même lorsqu'il y a eu guérison spontanée, il est donc nécessaire de rechercher l'ARN-VHC qualitatif pour vérifier s'il y a une réplication virale (Fortin, 2011)

2.3.4. Traitement :

Le traitement de l'hépatite C chronique repose pour l'instant sur une bithérapie associant l'interféron alfa pégylé qui induit de nombreux mécanismes antiviraux directs et indirects aboutissant à une dégradation de l'ARN viral intracellulaire et à une inhibition de la traduction de l'ARN viral (Soler, 2001) et la ribavirine. Même si cette association permet une éradication virale chez près de 80% des patients infectés (Pereira, 2010), pour un VHC de génotype 2 ou 3, pour ceux infectés par un VHC de génotype 1 ou 4 il existe quatre classes médicamenteuses qui sont en cours d'étude : les inhibiteurs spécifiques du VHC, les nouveaux interférons, les alternatives à la ribavirine et les immunomodulateurs (Soler, 2001 ; Zaidi, 2010 ; Pereira, 2010).

2.4. Hépatite D :

2.4.1. Structure du virus :

Le virus de l'hépatite D ou virus delta ne se trouve jamais seul, c'est un virus défectif est incapable de se multiplier sans la présence du virus de l'hépatite B (laurenceau et marcellin, 2004). Il s'agit d'une particule sphérique de 36 nm de diamètre dont l'enveloppe est constituée par l'enveloppe du VHB et portant les déterminants de l'antigène HBs, cette enveloppe entoure une nucléocapside (Brechot et Pol, 1993) qui contient l'antigène HD et l'ARN génomique (Figure 15) qui représente le plus petit génome viral capable d'infecter l'homme. (laurenceau et marcellin, 2004 ; Brechot et Pol, 1993 ; Leung Ki, 2009)

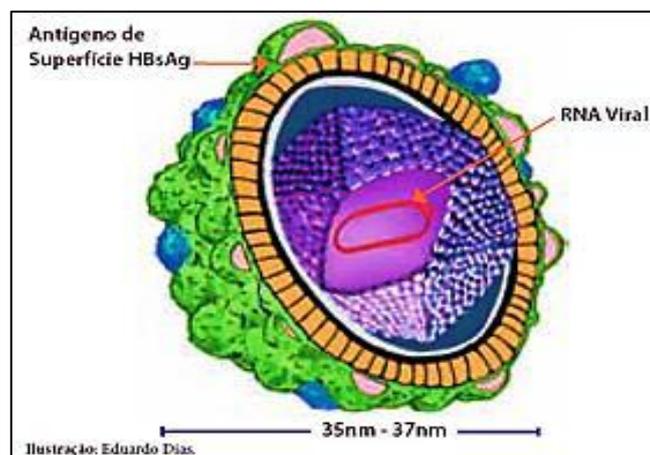


Figure 15 : particule virale D [12]

2.4.2. Mode de transmission :

La transmission se fait par voie sanguine ou sexuelle et la replication se produit soit lors d'une co-infection due au deux virus associés, soit lors d'une surinfection un porteur de l'hépatite B rencontrant le virus de l'hépatite D (Laurenceau, Marcellin, 2004)

2.4.3. diagnostique :

La mise en évidence de l'ARN du virus delta dans le sang traduit une infection active avec virémie. L'antigène Delta peut être détecté dans le sérum de manière fugace avant l'apparition des anticorps mais ce marqueur est bien moins sensible que l'ARN détecté par PCR. L'ARN viral et l'antigène Delta peuvent être également détectés dans les biopsies hépatiques. Sur le plan sérologique, le diagnostic d'une co-infection ou d'une surinfection par le virus Delta repose essentiellement sur la mise en évidence d'une séroconversion c'est à dire l'apparition d'IgG anti-antigène Delta ; par ailleurs les IgM sont fugaces dans la forme aiguë et produites de manière plus importante dans la forme chronique (Segondy ,2005)

2.4.4. Réponse immunitaire :

Des anticorps de type IgM et IgG sont formé, néanmoins, on ignore encore le rôle de l'immunité cellulaire spécifique du VHD (Collier et Oxford, 2004)

2.4.5. Traitement :

L'interféron α présente une certaine efficacité mais il faut utiliser des doses plus fortes que pour l'hépatite B (10 millions d'unités 3 fois par semaine) pendant une durée supérieure (1 an). L'interféron pégylé est le traitement de référence d'une durée minimale de 48 semaines (Segondy, 2005)

2.4.6. Prévention :

Comme la transmission du HDV est semblable à celle du HBV, les mesures de prévention sont les mêmes pour les deux virus. Elles comprennent, outre la vaccination contre le HBV qui protège contre les deux virus, un screening systématique des produits sanguins, un dépistage du des antigènes HBs au cours de la grossesse ainsi que la prise et de mesures de prévention de l'infection par le HIV (Leung Ki , 2009)

2.5. Hépatite E:

2.5.1. Structure du virus :

Le virus de l'hépatite E (VHE) appartient au nouveau genre Hepevirus classé dans la famille des Hepeviridae qui en est à l'heure actuelle le seul représentant. C'est un virus à ARN de polarité positive non enveloppé dont la taille est comprise entre 32 et 34 nm (Figure15) et possédant une capsid de symétrie icosaédrique mesurant de 27 à 34 nm (Péron, 2011)

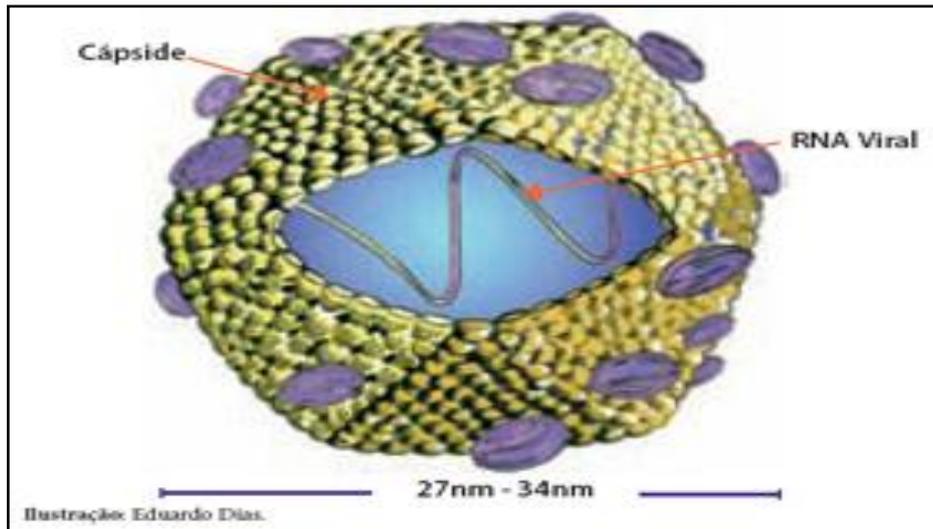


Figure 16 : Structure de la particule virale de l'hépatite E [13]

2.5.2. Mode de transmission :

La transmission du VHE se fait principalement par voie féco-orale (l'ingestion d'eau ou d'aliments souillés). La transmission parentérale est possible puisqu'il existe une virémie transitoire et de courte durée (2 semaines en moyenne) pendant la phase prodromique mais reste exceptionnelle. Il existe un risque de transmission verticale avec des répercussions parfois létales pour le nouveau-né (ictère, cytolyse, hypoglycémie). Le VHE se distingue des autres virus des hépatites par la présence d'un réservoir animal et donc d'un risque de transmission de l'animal à l'homme (Péron, 2011)

2.5.3. Diagnostique :

Le diagnostic virologique de certitude repose sur la mise en évidence du VHE dans les selles et/ou dans le sang. Ce diagnostic fait appel à des méthodes de RT-PCR conventionnelles et de RT-PCR en temps réel et aussi par la détection sérologique (ELISA) des anticorps anti-VHE. Il n'existe actuellement aucune trousse diagnostique de virologie moléculaire commercialisée (Péron, 2011)

2.5.4. Réponse immunitaire :

Hormis le fait que des anticorps anti-VHE puissent être détectés, on ne sait que peu de chose sur les réponses humorales et cellulaires vis-à-vis de ce virus, (Collier et Oxford, 2004)

2.5.5. Traitement :

Des données préliminaires montrent une bonne efficacité de la ribavirine dans le traitement de l'hépatite E chronique. Une réponse virale soutenue était retrouvée chez 4 patients greffés rénaux sur 6 après 3 mois de traitement par ribavirine en monothérapie (Péron, 2011)

2.5.6. Prévention :

Les voyageurs en pays d'endémie sont recommandés de prendre des précautions vis-à-vis de toutes les infections à transmission féco-orale (bactériennes, virales ou parasitaires) et notamment la prudence à avoir vis-à-vis de l'eau de boisson et des aliments susceptibles de souillure (crudités et fruits), de plus le voyage vers ces pays est déconseillé chez une femme au cours du 3^e trimestre de sa grossesse.

Les mesures d'hygiène universelle décrites pour l'hépatite A s'appliquent pour l'hépatite E et actuellement il n'existe pas encore de vaccin (Eugène et al 2004)

2.6. Autres virus hépatiques :

A l'heure actuelle, les cas d'hépatites aiguës ou chroniques dues à un virus connu ne représentent que 80 à 90%. Ce qui a incité activement on recherche activement de nouveaux virus hépatiques au niveau mondial. Tous les ans ou tous les deux ans, un nouveau virus est découvert, mais leur signification reste marginale (Segondy, 2005)

Tableau1 : principale caractéristiques des virus des hépatites

<i>Virus :</i>	A	B	C	D	E
Type:	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Transmission:	entérale	parentérale Sexuelle Materno-fœtale salive	parentérale	parentérale sexuelle	entérale
Incubation :	2 à 6 semaines	1,5 à 6 mois	1 à 3 mois	1,5 à 6 mois	2 à 6 semaines
Sérologie :	IgM, IgG	HBs, HBc, Hbe, DNA, PCR	ELISA, RIBA II PCR, PCR	Ag / Ac PCR	IgG
hépatite aiguë symptomatique	10%	10%	5%		20%
Hépatite fulminante	1/1000 formes ictériques	1/1000 formes ictériques	0 ?	10%	20%
Hépatite chronique	NON	10%	80%	20%	NON
Prévention :	Vaccin	Ig spécifique Vaccin dépistage	non dépistage	non Dépistage infection par VHB	non

III. Virologie de l'hépatite C :

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été identifié en 1989 grâce aux méthodes de biologie moléculaire ; il appartient à la famille des *flaviviridea* (flavivirus) et est pourvu d'une enveloppe de 50 à 60 nm de diamètre (Eugene *et al*, 2004), son génome est constitué d'un ARN simple brin (monocaténaire) à polarité positive qui contient environ 9400 nucléotides (Figure 17)

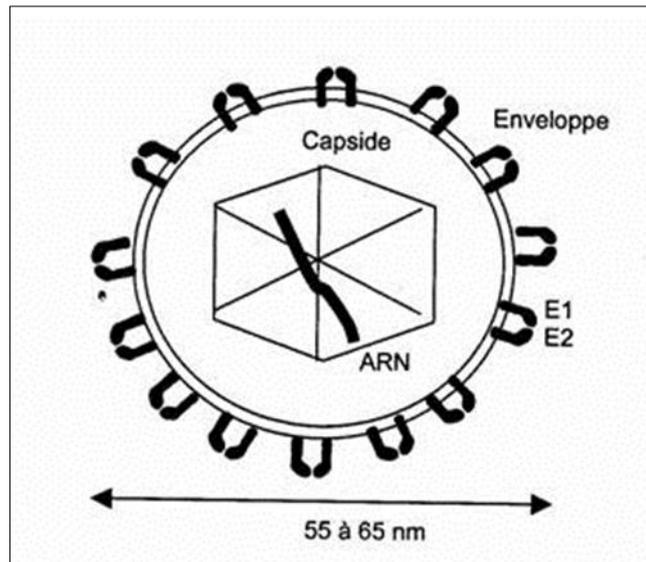


Figure 17 : Structure de la particule virale de l'hépatite C [14]

1. Génome du virus :

Le virus de l'hépatite C est composé de 3 régions principales : région 5' non codante, région 3' non codante et le grand cadre de lecture ouvert.

1.1. Région 5' non codante :

C'est une région hautement conservée formée de structures secondaires complexes (tiges-boucles) et tertiaires (pseudonœuds) constituant 4 domaines et contenant les fonctions régulatrices de la traduction et de la réplication virale (Eugene *et al*, 2004). Elle possède la majeure partie du site interne d'entrée des ribosomes (IRES) qui joue un rôle important dans l'initiation de la traduction et qui permet aux ribosomes de se fixer directement au niveau de l'AUG initiateur assurant une traduction immédiate (Figure 18)

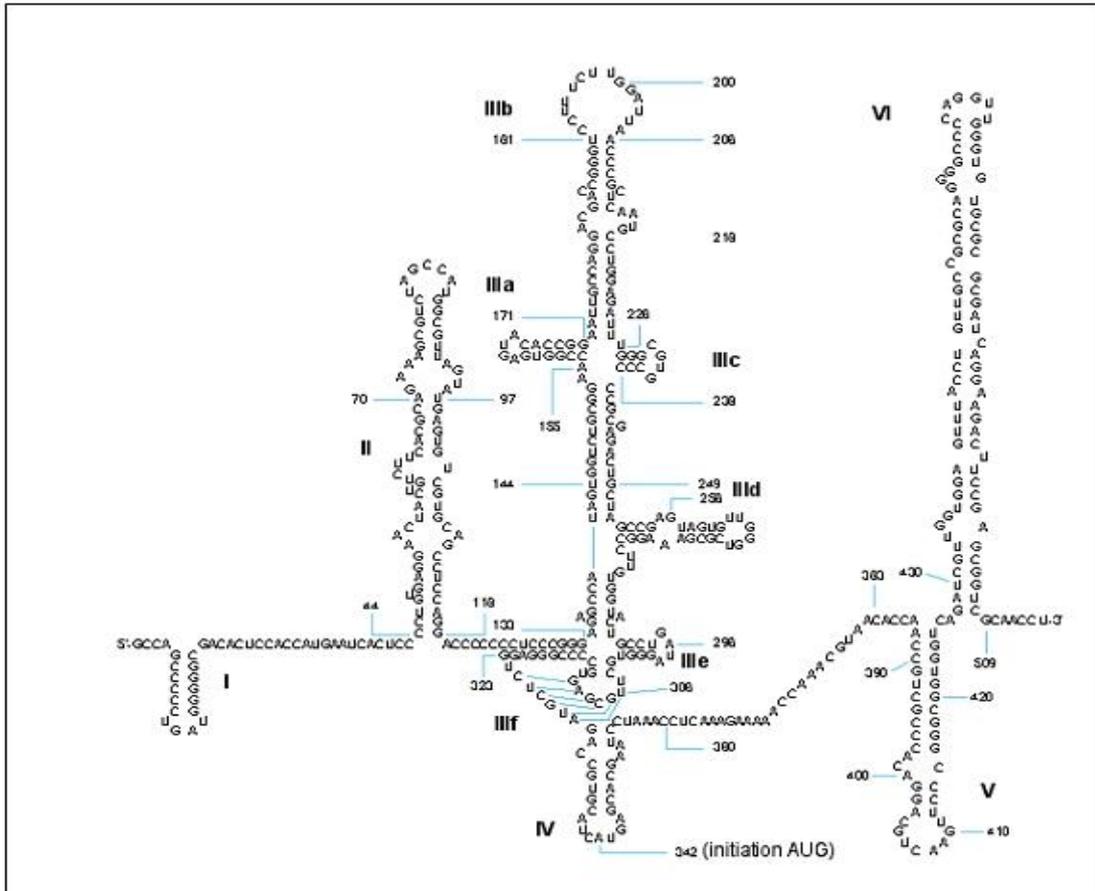


Figure 18 : Structure de la région 5' non codante du génome du VHC [15]

1.2. Région 3' non codante :

La région 3' non codante est constituée de 3 domaines : une structure en tiges-boucles, de 40 nucléotides, suivie d'une queue polyuridine (poly U) de longueur variable (40 à 150 nucléotides). La fonction essentielle de la région 3' non codante est d'initier la réplication virale en assurant la synthèse du brin négatif qu'est l'élément intermédiaire de la réplication (Figure 19). De plus, d'autres rôles ont été imputés à cette région telle que les rôles de stabilisation (queue 3'X) de l'ARN et d'activateur de la traduction virale par interaction directe avec la région 5' non codante.

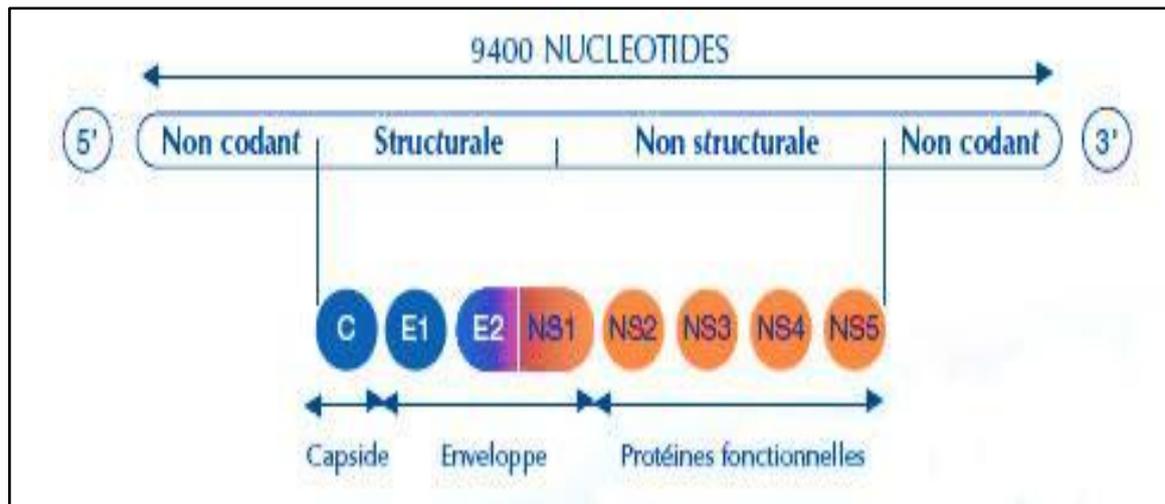


Figure 19 : structure du génome du VHC [16]

1.3. Grand cadre de lecture ouvert :

Il est constitué de deux types de protéines les protéines structurales et les protéines non structurales (figure20)

a) Les protéines structurales :

Le cadre de lecture de l'ARN code pour une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés qui est secondairement clivée par les protéases cellulaires et virales pour générer sept protéines non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) et trois protéines structurales (une protéine de capsid C et deux glycoprotéines d'enveloppe, E1 et E2) (Chooq *et al*, 1991).

a.1. La protéine de la capsid (protéine C) :

La capsid est une phosphoprotéine de 191 acides aminés et de 21 Kda qui est retrouvée au niveau du réticulum endoplasmique des cellules infectées auquel elle se lie par son extrémité carboxylique (COOH). Les molécules de protéines C natives se lient à l'ARN viral ce qui déclenche leur polymérisation indispensable à la construction de la capsid. En plus de son rôle d'emballage des molécules d'ARN viral, la protéine C interagit avec de nombreux constituants cellulaires et interfère avec les récepteurs du TNF impliqués dans les réponses immunes et dans l'apoptose ; elle est également capable de moduler l'expression de certains gènes du cycle cellulaire. En effet, elle active le c-myc (cellulaire myélocytose) et le c-fos (protéine oncogène) et réprime le promoteur de la p.53 et de la p.21. Ce pouvoir oncogène de la capsid C pourrait contribuer à augmenter le risque d'hépatocarcinome dans les infections chroniques au virus de l'hépatite C.

a.2. Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 :

Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2, d'un poids moléculaire respectivement de 30 et 70 Kda sont organisées en complexes hétérodimériques non covalents ancrés dans l'enveloppe virale par leur extrémité carboxy-terminale. Le domaine extracellulaire d'E1, et particulièrement d'E2, semblent jouer un rôle important dans l'interaction du virus avec ses récepteurs et son adsorption sur ses cellules cibles. La partie N terminale d'E2 renferme une région hypervariable appelée HVR1 d'une trentaine d'acides aminés qui renfermerait au moins un des déterminants antigéniques capables d'induire les anticorps neutralisants. Le haut taux de mutation observé au niveau de HVR1 résulterait de la pression de sélection exercée par le système immunitaire et serait à l'origine de variants d'échappement.

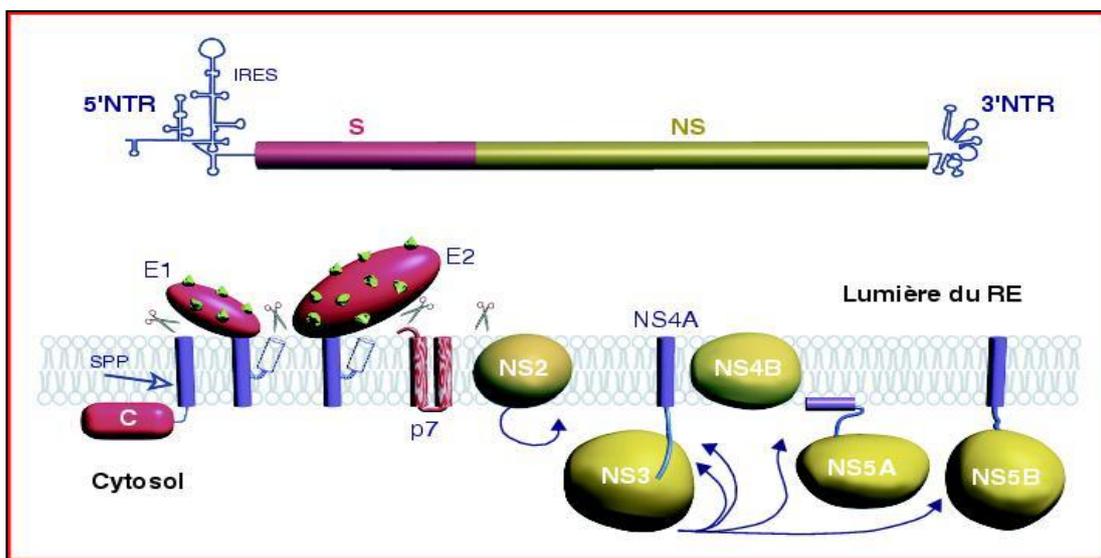


Figure 20 : Distribution des protéines structurales et non structurales sur le génome du VHC [17]

b) Les protéines non structurales :

b.1. La protéine p7 :

C'est un petit peptide de 63 acides aminés, cette protéine se situe au niveau de la membrane plasmique avec des extrémités N et C-terminales orientées vers l'extérieur de la cellule et un petit domaine hydrophile orienté vers la face cytoplasmique. Sa fonction n'est pas encore définie (Zeba, 2009)

b.2. La protéine NS2 :

Cette protéine NS2 possède un poids moléculaire de 23 Kda et est ancrée dans la membrane du réticulum endoplasmique, ses extrémités NH₂ et COOH étant dans la lumière. Son rôle principal est de cliver la jonction NS2/NS3 en association avec NS3 lors des modifications post-traductionnelles de la polyprotéine, ce clivage a lieu entre les nucléotides en position 898 et 1207 et implique un mécanisme zinc dépendant (Zeba, 2009)

b.3. La protéine NS3 :

La NS3 est une protéine de 70 Kda (figure9) qui présente une triple activité enzymatique: une fonction sérine protéase, une fonction hélicase et une fonction ATPase essentielles à la réplication virale (Bartenschlager et Lohmann, 2000). La fonction sérine protéase de la NS3 nécessite la formation d'un complexe stable avec l'extrémité N-terminale de la NS4 qui permet le clivage de toutes les protéines non structurales situées en aval de la NS3 (Zeba, 2009)

b.4. La protéine NS4A :

La NS4A est une petite protéine de 54 acides aminés, elle est impliquée dans plusieurs fonctions et permet l'activation et la stabilisation de la sérine protéinase NS3, l'ancrage de NS3, l'interaction avec la NS5A et la régulation de la phosphorylation de la NS5A (Zeba, 2009)

b.5. La protéine NS4B :

C'est une protéine de 30 Kda dont la fonction est encore inconnue et serait un composant du complexe de réplication (Zeba, 2009)

b.6. La protéine NS5A :

La NS5A est une phosphoprotéine de 56 Kda Sa fonction dans la réplication virale n'est pas connue mais il semblerait qu'elle puisse intervenir dans la résistance du virus à IFN α , cette protéine serait également un puissant inhibiteur de la PKR qui est une protéine kinase à action antivirale induite par l'IFN α en présence d'ARN double brins. En dehors de son action antivirale, la protéine PKR à un rôle suppresseur de tumeur et son inhibition pourrait faciliter la survenue d'un cancer du foie (Zeba, 2009)

b.7 La protéine NS5B :

La NS5B est une protéine de 68 Kda qui correspond à l'ARN polymérase ARN dépendante indispensable à la réplication de l'ARN viral (Zeba, 2009)

2. Génotype et quasi-espèces :**2.1. Variabilité du génome :**

La variabilité du génome est une caractéristique du VHC et elle est la cause de l'émergence au cours du temps de génotypes viraux. Il existe six type principaux (numérotés de 1 à 6) subdivisés en sous-type identifiés par des minuscules (a,b...). Des analyse des séquences nucléotidiques d'un grand nombre de souches de provenances variées a permis de considérer que deux souches appartiennent au même génotype et sous-type si elles ont une homologie de séquences nucléotidique > 90%, au même génotype si l'homologie est de 80% et à 2 génotypes si l'homologie est >80% (Euguen 2004)

2.2. Génotype et épidémiologie :

Certains génotypes prédominent nettement dans certaines régions du monde :

- Les génotypes 1,2 et 4 se rencontrent en Europe centrale et l'Afrique de l'ouest
- Le génotype 5 se trouve en Afrique du sud
- Les génotypes 3 et 6 s'émergent en Chine, Asie du sud-ouest et le sous-continent indien, le reste du monde, en particulier les régions industrialisées, recèle un petit nombre de HCV les sous-types qui pourraient largement s'étendre (Chevaliez et Pawlotsky, 2007) parce qu'ils se sont rencontrés un efficient le trajet de transmission, comme la transfusion sanguine ou l'utilisation intraveineuse de médicaments. Ils incluent des génotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a, 4a et 5a (Figure 21)



Figure 21 : Distribution génotypique du VHC dans le monde [18]

2.3. Génotype et mode de transmission :

Il est admis que certains génotypes sont statistiquement corrélés au mode de transmission : le génotype 1b est en relation étroite avec la transfusion sanguine tandis que les génotypes 1a et 3a sont directement reliés à la toxicomanie (Eugène, 2004)

2.4 Variabilité génomique, quasi-espèces et résistance :

La grande diversité du génome virale permet de comprendre d'une part la distribution en quasi-espèces. Chez un individu donné, le VHC existe sous la forme en équilibre instable avec des variants distincts mais apparentés, cette distribution en quasi-espèces joue un rôle important dans la persistance de l'infection et dans la résistance aux antiviraux. D'autre part la difficulté de mettre au point un vaccin est attribuée à cette grande variabilité génétique (Layachi et Talal, 2008)

IV. Cycle d'infection par le virus de l'hépatite C :

Le cycle de vie de l'VHC est mal connue du fait de l'absence de système de réplication efficace (Pawlotsky 2002), il est supposé par analogie avec les flaviviridues que l'VHC s'attache à son récepteur spécifique et plusieurs molécules candidats ont été suggérées pour jouer un rôle dans le complexe de récepteur en incluant le tetraspanin CD81, le scavenger receptor B type I (SR_BI), les molécules d'adhésion DC-SIGN et L-SIGN et le récepteur d'LDL (Chavaliez et Pawlotsky 2007). Une fois que la reconnaissance de la particule virale par son récepteur est établie, une étape de fusion s'amorce entre les enveloppes virales et cellulaires, cette dernière semble dépendante d'un pH acide qui entraîne un changement conformationnel de l'enveloppe virale en une forme active et permet l'endocytose du virus (Flint *et al*, 1999). L'endosome qui transporte la particule fusionne avec l'enveloppe virale libérant ainsi l'ARN positif (ARN(+)) après décapsidation, ce dernier est par la suite soumis à l'étape de traduction grâce à la machinerie cellulaire (ribosomes, protéines cellulaires) au niveau du RE (figure 22). Les protéines virales matures synthétisées vont former d'une part, le complexe de réplication (NS3 à NS5B) associé à la membrane du RE et d'autre part les protéines structurales enchâssées au niveau de la membrane du RE et de vésicules lipidiques (protéine C). L'ARN (+) sert alors de matrice pour la synthèse de l'intermédiaire de réplication l'ARN(-), qui à son tour va donner naissance à un grand nombre de brins positifs. Les futures particules virales bourgeonnent à partir du RE en internalisant les ARN (+) et les protéines C ; elles passent ensuite par l'appareil de Golgi pour atteindre la maturité avant que les nouveaux virions ne soient libérés par exocytose (Figure 22) (Belnard, 2003 ; Chavaliez et Pawlotsky, 2007)

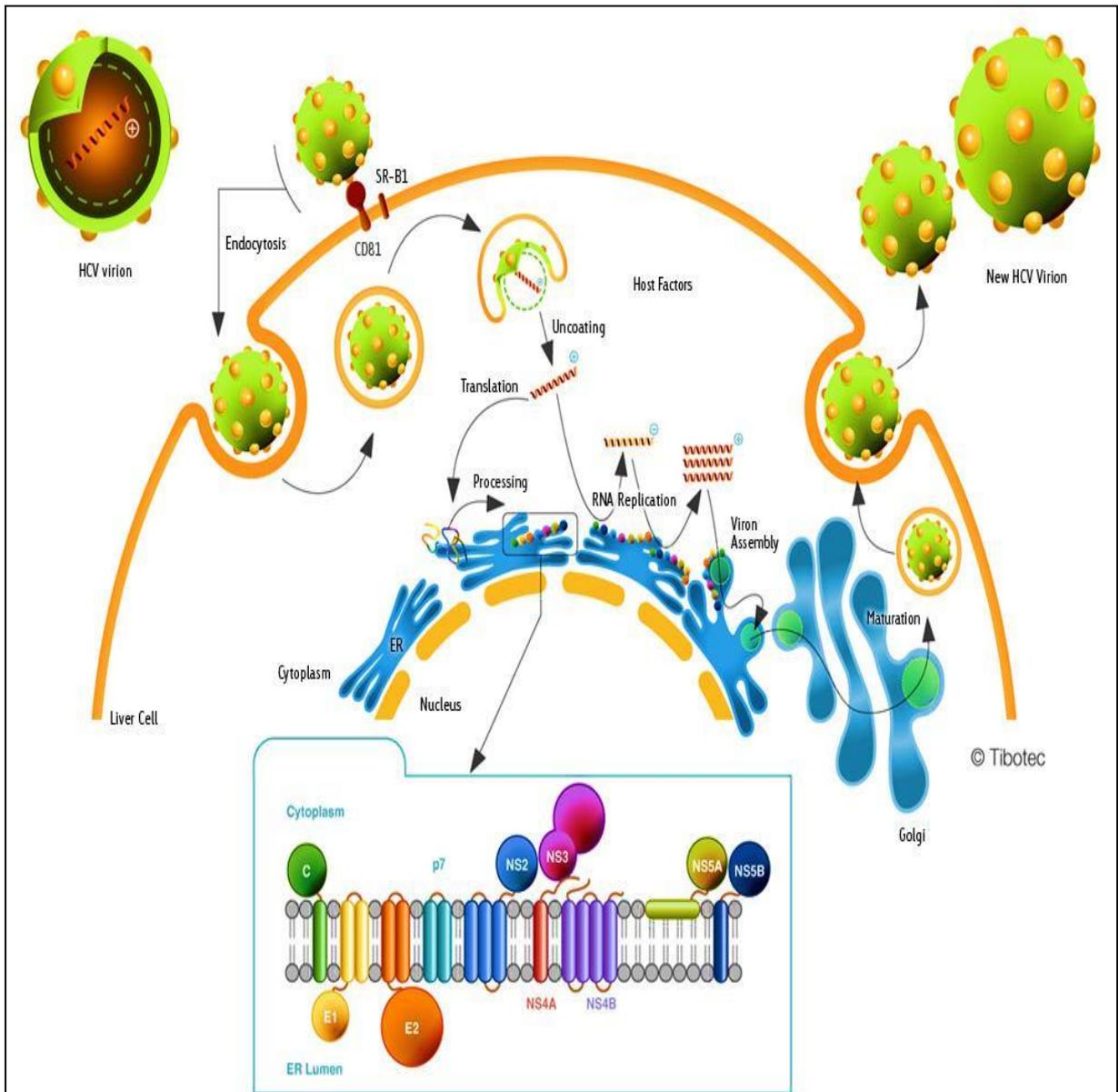


Figure 22 : du cycle de réplication du VHC [19]

V. Mode de Transmission :

Le sang contaminé constitue le véhicule de transmission du VHC, en effet, la voie de contamination par le VHC la plus importante était la transfusion de produits sanguins labiles ou de dérivés du sang comme les immunoglobulines et les facteurs de coagulation, le virus était alors responsable de 75% des cas d'hépatites post-transfusionnelles (Alter *et al*, 1999)

Après la mise au point de tests de dépistage, les cas de contaminations par transfusion sont devenus quasi-inexistants avec une incidence actuelle de 1/200000 cas. Actuellement, la voie de transmission la plus répandue est l'utilisation de seringues ou d'aiguilles souillées responsables d'environ 60% des infections à VHC. Les groupes à risque majeurs sont les

utilisateurs de drogues par voie intraveineuse dont 60 à 80% sont infectés par le VHC ainsi que les hémophiles affichant un taux de contamination de l'ordre de 90%. D'autres voies de contaminations par contact sanguin direct ont été relevées comme les effractions cutanées (matériel contaminé (4 à 8% des cas), mésothérapie, percements, acupuncture, rasages collectifs ou encore certaines techniques de médecine traditionnelle comme les scarifications. La transmission par voie sexuelle est discutée et peu fréquente et serait de l'ordre de 4 à 10 % dans certains groupes à risques (prostituées, personnes à partenaires multiples).

La transmission materno-fœtale représente 3% des cas d'infections mais uniquement chez des mères virémiques. Cependant, certains facteurs de risques liés à la coinfection VIH-VHC seraient à l'origine d'un taux de transmission élevé (Mast *et al*, 2005)

VI. Physiopathologie de l'hépatite C :

1.Évolution de la maladie :

L'hépatite survient en moyenne 7 à 8 semaines après la contamination et reste le plus souvent asymptomatique (90% des infections aiguës) tandis que 10% des cas développent un ictère et des formes fulminantes (rares). L'hépatite aiguë aboutit dans 15 à 20% des cas à une guérison spontanée ce qui implique une évolution très fréquente vers la chronicité (> 80%). La majorité des infections chroniques, soit 90%, aboutissent à des lésions du foie de degrés variables menant à la fibrose, dont 20% évoluent en cirrhose en 25 ans en moyenne puis en carcinome hépatocellulaire (3 à 5%) (Belnard, 2003)

2. Guérison spontané :

En cas d'infection par le virus de l'hépatite C, une guérison spontanée s'observe dans environ 15 à 20 % des cas et plus souvent dans les formes aiguës ictériques (environ 500% des cas) (Eugene, *et al* 2004)

3. Hépatite Aigue :

L'hépatite aiguë survient en moyenne après 8 semaines d'incubation et demeure le plus souvent asymptomatique tandis que les formes symptomatiques durent en général 2 à 12 semaines et se traduisent par des arthralgies, un rash cutané ou de la fièvre. Les signes biologiques montrent une augmentation (10 fois la normale) d'une enzyme hépatique, l'alanine aminotransférase (ALAT) avant l'apparition des symptômes. La guérison spontanée est associée à une normalisation durable des enzymes hépatiques (ALAT, aspartate amino transférase (ASAT) et gamma-glutamyl transpeptidases (gamma GT), l'absence de virémie plasmatique et la présence d'anticorps (Belnard, 2003)

4. Hépatite Chronique :

La plupart du temps asymptomatique, l'hépatite chronique est décelée lors d'examen de routine et se traduit par un taux d'ALAT souvent variable, une virémie plasmatique positive et la présence d'anticorps. Il existe plusieurs formes d'hépatites chroniques souvent

associées aux degrés de lésions du foie. L'hépatite à transaminases normales (25%) se caractérise par des taux d'ALAT normaux, une virémie plasmatique positive et la présence d'anticorps. Cette infection est associée le plus souvent à des lésions minimales du foie (90%) et parfois plus sévères (cirrhose) en présence de facteurs hépatotoxiques tel que l'alcoolisme (Belnard, 2003)

4.1. L'hépatite chronique minime :

Un taux estimé à 50% se caractérise de la même manière que l'hépatite précédente excepté qu'elle est associée à des cas de fibroses minimales évoluant très lentement (Eugène *et al*, 2004)

4.2 .L'hépatite modérée ou sévère :

Un pourcentage de 25% peut être associé à des taux d'ALAT très élevés et à une augmentation des gamma GT. Les lésions hépatiques ont une activité plus importante et les fibroses sont plus ou moins extensives. C'est la forme la plus fréquente chez les patients âgés de sexe masculin, ayant plus de 40 ans, et présentant des facteurs hépatotoxiques (Layachi et Talal, 2008).

4.3. La cirrhose :

20% des hépatites chroniques peut se manifester par une hypertension portale ou une insuffisance hépatique et aboutit dans 3 à 5% des cas au décès et 3 à 10% des cirrhoses peuvent se compliquer en cancer du foie (Belnard, 2003)

4.3.1 -Facteurs de risque de cirrhose :

Les facteurs de risque de survenue d'une cirrhose sont les suivants:

-durée d'évolution :

Le délai moyen est de 20 ans, mais il comporte d'importantes variations en fonction de la présence ou non d'autres facteurs de risque. (Layachi et Talal, 2008).

-facteurs environnementaux :

Tel que la consommation d'alcool qui constitue un facteur très important, le risque existe même pour une consommation modérée (supérieure à 30g/j) (Eugène *et al*, 2004)

-activité de la maladie :

L'activité de la maladie est plus ou moins reflétée par le degré d'élévation des transaminases qui semble être plus élevé en cas d'hépatite active ou de cirrhose qu'en cas d'hépatite minime, il est corrélé à l'intensité de la nécrose parcellaire pré portale et péri septale de la nécrose lobulaire et de l'inflammation (Layachi et Talal, 2008)

-facteurs épidémiologiques et génétiques :

L'âge au moment de la contamination (après 40ans) et sans doute le sexe masculin constituent également des facteurs de risque, le phénotype HLA a été aussi impliqué (Eugène *et al*, 2004)

-immunodépression :

Dans une situation d'immunodéficience, l'évolution vers la cirrhose est plus rapide. Ainsi, dans une étude comparant des malades infectés par le VHC à des malades co-infectés (VHC+VIH) on a observé qu'après 10 ans d'évolution, le pourcentage de cirrhose était plus élevé en cas de co-infection (15% versus 2,5%) et que le délai d'apparition de la cirrhose était plus court (7ans versus 23ans) chez le transplanté hépatique infecté par le VHC, l'incidence d'une fibrose extensive ou d'une cirrhose est de 10 à 5ans (Eugène *et al*, 2004)

Tableau 2 : Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse virologique durable (Zaidi et al, 2010)

Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse virologique durable
Génotype 1
Co-infection avec le VIH (virus de l'immunodéficience humaine)
Stade de fibrose avancé
Âge > 45 ans
Sexe male
Charge virale élevé
Poids, stéatose, diabète

VII. Manifestation extra hépatique :**1. Cryoglobulinémies mixtes :**

Les cryoglobulinémies se caractérisent par la présence d'immunoglobulines ayant la propriété de précipiter au froid dans le sang circulant. On sait aujourd'hui que le VHC est l'agent étiologique principale des cryoglobulinémies mixtes de types II et III dans 20% des cas il s'agit d'une cryoglobulinémie mixte de type II et de 70 à 80% d'une cryoglobulinémie de type III. Cette maladie pourrait être plus fréquente lorsque l'infection est plus ancienne et chez les malades ayant une cirrhose cependant le génotype viral ne semble pas jouer de rôle particulier.

Les mécanismes d'apparition des cryoglobulinémies mixtes au cours des infections par le VHC sont assez bien connus. Chez les malades infectés par le VHC, un titre anormalement élevé de facteur rhumatoïde est observé dans environ 70 % des cas. L'analyse des cryoglobulines circulantes a montré la présence d'ARN viral à une concentration 1 000 fois supérieure à celle du sérum et d'anticorps anti-VHC à une concentration 10 fois supérieure à celle du sérum associés à une IgM monoclonale ayant une activité facteur rhumatoïde. Cette IgM porte dans 65 à 84 % des cas l'idiotype cross-reactif polyclonal WAXid, les cryoglobulines associées aux infections par le VHC semblent donc constituées de complexes immuns associant virions, lipoprotéines et IgG spécifiques anti VHC, relié entre eux par des pentamères IgM ayant une activité facteur rhumatoïde, capable de les fixer spécifiquement. (Angello *et al*, 1992)

2. Glomérulonéphrites membrano-prolifératives :

Les manifestations rénales sont fréquentes au cours de l'hépatite chronique C. Une protéinurie est en effet détectée dans 10 à 30 % des cas et parfois associée à une hématurie. Dans la majorité des cas, les lésions rénales sont caractéristiques d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative liée au dépôt de complexes immuns dans les glomérules. L'analyse de ces dépôts en microscopie électronique montre souvent des aspects évocateurs de complexes cryoglobulinémiques (Pawlotsky, 2001)

3. Production d'auto anticorps :

Si la production de cryoglobulinémie mixte est de loin l'anomalie biologique la plus fréquemment retrouvée chez les patients infectés par le VHC, ceux-ci produisent également de façon excessive certains auto-anticorps : anticorps antinucléaires (20 à 40%), anti muscle lisse (20 à 22%), anti thyroglobuline (8 à 12%), et anticardiolipine (20 à 22%). Cette production exagérée d'auto-anticorps ne semble être pas liée à une activation polyclonale lymphocytaire B non spécifique par le VHC lui-même. La présence de ces auto-anticorps ne s'accompagne pas d'autres manifestations cliniques ou biologiques de connectivite (Cacoub, 2001)

4. Autres manifestations :

D'autres atteintes immunologiques ont été décrites au cours des hépatites chroniques C, telles que lichen plan, panartérite noueuse, neuropathies, diabète, arthrites, ulcères de cornée et fibrose pulmonaire et le rôle du VHC dans ces manifestations n'a pas été établi avec certitude (Pawlotsky, 2001)

VIII. Réponse immunitaire :

La majorité des infections humaines sont le fait de virus. L'immunité antivirale innée est basée sur la production d'interféron de type 1 et l'activation des cellules NK. Les cellules T cytotoxiques et les anticorps neutralisants sont les principales réponses immunitaires acquises qui assurent une protection à long terme contre les virus. Le taux de mutation élevé des virus, particulièrement des rétrovirus, et la capacité des virus pathogènes d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte sont les principaux facteurs responsables

de notre incapacité à établir une protection durable contre la réinfection par certains virus (Defranco *et al*, 2009)

1. Réponse immunitaire non spécifique à l'infection :

La première barrière non spécifique de défense de l'organisme contre le VHC intervient au cours des premières heures aux premiers jours de l'infection mais elle n'a pas été étudiée. Le rôle des cellules NK, des neutrophiles, des macrophages et celui de la sécrétion précoce de cytokines dans le contrôle de l'infection ne sont donc pas étudiés (Pawlotsky, 2001). Des arguments indirects suggèrent que l'infection pourrait être évitée à un stade très précoce. En effet, les lymphocytes de sujets ou de chimpanzés exposés à une infection virale C peuvent montrer une réactivité à la stimulation par des antigènes du VHC en l'absence d'anticorps anti-VHC circulants et de réplication virale. Ces sujets pourraient toutefois avoir perdu leurs anticorps spécifiques et conservé la mémoire lymphocytaire après la guérison d'une hépatite C aiguë de nombreuses années auparavant (Pawlotsky, 2001)

2. Réponses immunitaire cellulaires :

2.1. Réponse cellulaire T CD4-positif :

Une réponse cellulaire T CD4-positif spécifique restreinte par le système HLA de classe II est observée au niveau des lymphocytes périphériques au cours de l'infection. Les protéines de capside NS3 et NS4A semblent les plus antigéniques et des cellules T CD4-positives sont également présentes au niveau du foie. Des clones spécifiques de certains antigènes du VHC comme ceux de la capside, de la glycoprotéine d'enveloppe E1 ou de NS4 sont présents bien qu'ils ne semblent pas majoritaires. La réponse CD4-positif apparaît compartimentée, en effet les réactivités des cellules T CD4-positives intra hépatiques et périphériques étant qualitativement et quantitativement différentes. La clairance virale spontanée semble être associée à une réponse CD4-positif forte et maintenue surtout dirigée contre des épitopes des protéines virales non structurales en particulier, la reconnaissance concerne un épitope immunodominant de la protéine NS3 situé entre les acides aminés 1251 et 1259 et semble être associée à une évolution favorable de l'infection. La clairance virale spontanée est d'autant plus probable que la réponse CD4-positif est de type Th1, c'est-à-dire que sont produits de l'IL-2 et de l'interféron- γ , cytokines capables d'activer à la fois les réponses CTL et les cellules NK. A l'inverse, les malades chez qui l'infection évolue vers la persistance développent une réponse CD4-positif quantitativement plus faible et principalement de type Th2 et est caractérisée par la production préférentielle d'IL-4 et d'IL-10, ou Th0. Au stade chronique de l'infection, la réponse CD4-positif est forte, en particulier au niveau du foie et est principalement de type Th1 mais n'empêchent pas la persistance de l'infection et concourt à l'évolution des lésions hépatiques (Pawlotsky, 2001)

2.2. Réponse cellulaire T cytotoxique CD8-positif :

Des réponses CTL spécifiques du VHC, restreintes par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I sont présentes en périphérie et dans le foie des malades ayant une hépatite C. Les CTL spécifiques des épitopes du VHC semblent se compartimenter au niveau du foie où ils seraient beaucoup plus nombreux qu'en périphérie et où ils constituent la majorité des CTL activés. A ce niveau, les épitopes immunodominants semblent principalement localisés sur les protéines virales structurales, capside et enveloppe. La vigueur de la réponse cytotoxique semble inversement corrélée à la charge virale au cours de l'infection. L'action des CTL sur la clairance virale pourrait être le résultat de la lyse des cellules infectées par apoptose et/ou de l'action de certaines cytokines telles que l'interféron- γ ou le TNF- α , capables d'inhiber la réplication intracellulaire du virus, le granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ou l'IL-8. Des résultats préliminaires ont suggéré que la réponse CTL spécifique du VHC était plus large et plus forte chez les malades ayant une infection aiguë virale C guérissant spontanément que chez ceux développant une infection persistante. Au stade d'hépatite chronique C, une réponse CTL spécifique adaptée est présente au niveau du foie bien que relativement faible mais elle est incapable d'empêcher la persistance de l'infection virale (Pawlotsky, 2001)

2.3. Réponses immunitaire humorales :

L'infection par le VHC est à l'origine de la production de très nombreux anticorps dirigés à la fois contre des épitopes des protéines structurales et non structurales du virus. Le rôle de ces anticorps dans le contrôle de l'infection est mal connu cependant leur production d'anticorps est indispensable à la neutralisation des particules virales libres et à l'inhibition de leur pénétration dans les cellules permissives (Pawlotsky, 2001).

Lorsque le virus a pénétré ces cellules, les réponses humorales peuvent contribuer à limiter la transmission virale de cellule à cellule mais leur effet sur les virus intracellulaires est lié à la cytotoxicité dépendante du complément et à la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) qui reste très modeste par rapport à l'effet des réponses cellulaires (Weiner *et al*, 1992 ; Farci *et al*, 1994). De nombreux anticorps sont produits au cours de l'hépatite C. Une des cibles principales des anticorps neutralisants semble être la région hypervariable 1 (HVR1) qui est constituée de 27 acides aminés située à la partie N-terminale de la glycoprotéine d'enveloppe E2 et relativement tolérante aux mutations amino acidiques. De nombreux arguments plaident pour la production d'anticorps neutralisants au cours de l'infection virale C. L'infection *in vitro* de lignées cellulaires lymphoïdes peut être inhibée par l'adjonction de sérum provenant de malades ayant une hépatite chronique C. Des sérums hyperimmuns obtenus après immunisation de des lésions hépatiques (Figure 23) (Pawlotsky, 2001)

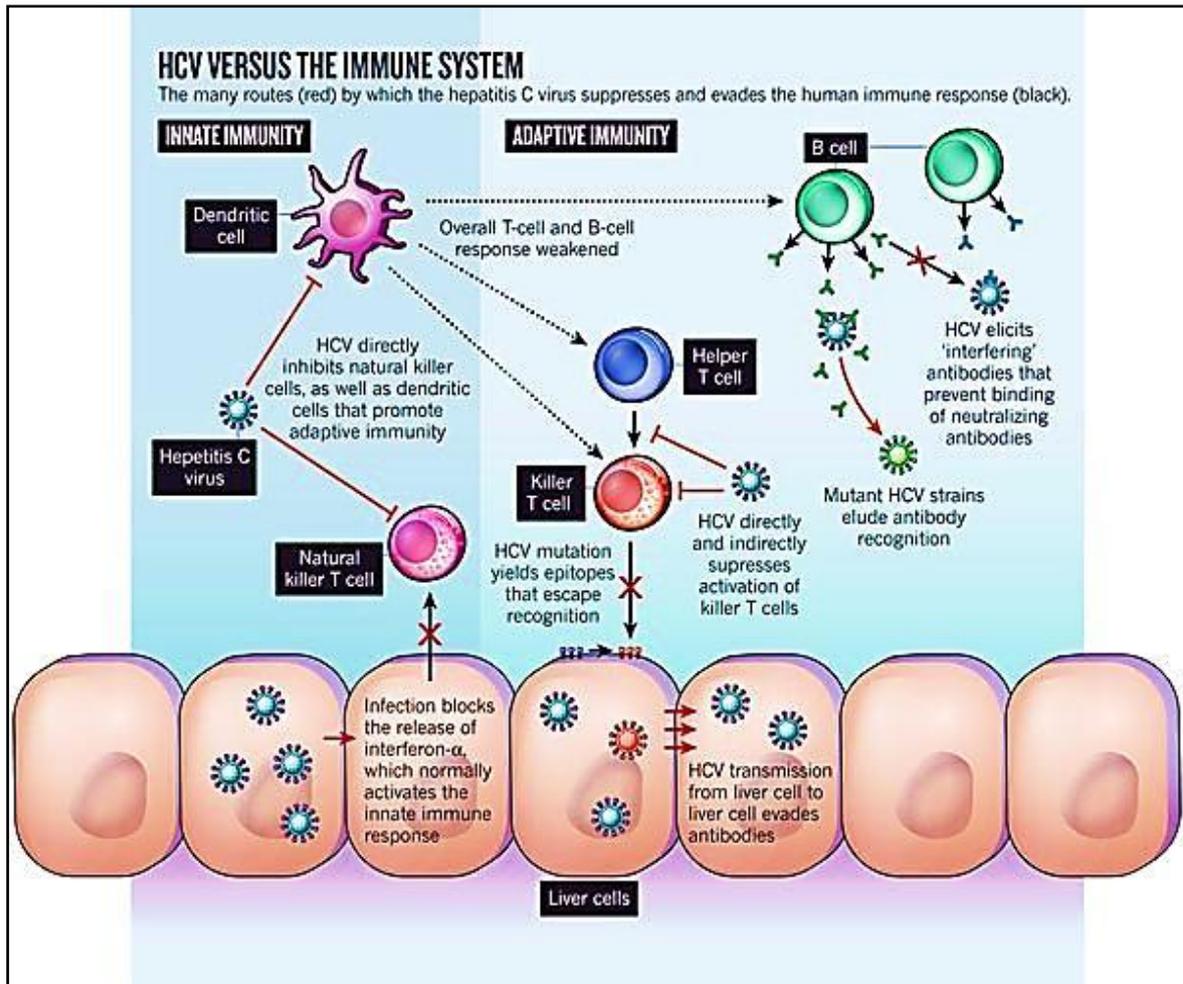


Figure 23 : Réponse immunitaire de l'hôte contre le VHC [20]

IX. Mécanismes d'échappement du virus de l'hépatite C :

La persistance de l'infection après une hépatite aiguë résulte de l'incapacité de réponses immunes adaptées a priori à éliminer l'infection virale, cette incapacité ne dépend pas seulement de la vigueur et de la diversité de ces réponses mais aussi des caractéristiques propres du VHC qui influencent l'interaction, ce virus a des cinétiques de réplication très rapides : la demi-vie moyenne des particules virales dans la circulation générale a été estimée à moins de 3 heures avec une production, clairance quotidienne de l'ordre de 1012 particules virales par jour, ce taux de réplication, extrêmement rapide, pourrait déborder les cinétiques d'apparition de la réponse immune dans les premiers jours de l'infection en particulier celles des réponses cytotoxiques et ce d'autant plus si l'inoculum de départ est important. La persistance de l'infection virale semble être associée à des réponses cellulaires T CD4-positives et CTL qualitativement et quantitativement plus faibles que la guérison. Les raisons pour lesquelles de telles différences existent entre les sujets infectés sont mal connues (Pawlotsky, 2002). On ne peut toutefois éliminer un rôle direct du virus ou de ses composants qui atténueraient les réponses immunes spécifiques en interagissant avec elles a fin de favoriser la persistance virale. Ainsi, diverses hypothèses difficiles à

confirmer expérimentalement ont été émises, le VHC pourrait induire une tolérance immune par des mécanismes inconnus et les CTL spécifiques, normalement activés au niveau des organes lymphoïdes périphériques, pourraient ne pas l'être en l'absence de signaux co-stimulants dans le foie. L'infection de sites sanctuaires peu ou pas accessibles aux réponses immunes, l'inhibition de la présentation d'antigènes par le virus, la régulation négative de l'expression des gènes viraux, une immunosuppression sélective ou la survenue de mutations sur les gènes viraux empêchant la reconnaissance des antigènes par les cellules T spécifiques du virus pourraient également jouer un rôle. (Pawlotsky,2001), Le VHC semble toutefois capable d'échapper assez facilement aux réponses immunes, en effet, la présence d'anticorps, en particulier d'anticorps neutralisants, ne protège pas des malades préalablement infectés guéris ou porteurs chroniques du virus d'une infection par une souche virale homologue ou hétérologue. De plus des mutants d'échappement aux réponses cytotoxiques ont également été décrits. Du fait de sa variabilité génétique, liée aux propriétés de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN, le VHC a une distribution en « quasi espèce », il circule sous la forme d'un mélange hétérogène de populations virales en équilibre instable constitué de variants viraux génétiquement distincts bien qu'apparentés, cette particularité permet à chaque instant l'échappement de variants viraux mutés aux réponses immunes. Ce phénomène est illustré par le fait qu'un patient ayant une infection chronique par le VHC produit des anticorps neutralisants mais ces derniers ne sont généralement capables de neutraliser que les variants majoritaires présents au moment de leur isolement et non pas des variants isolés plusieurs années plus tard qui constituent probablement des variants d'échappement.(Pawlotsky,2001) L'échappement de variants viraux mutés aux réponses neutralisantes et éventuellement aux réponses cytotoxiques pourrait être un mécanisme important de la persistance virale et pourrait toutefois également survenir sous la pression des réponses humorales et cellulaires chez des patients développant une infection persistante pour d'autres raisons sans que ce mécanisme joue le moindre rôle. L'échappement aux réponses humorales pourrait également jouer un rôle favorisant, bien que non essentiel, dans l'évolution chronique de l'infection. (Pawlotsky, 2001)

X. Diagnostique de l'hépatite C :

Le diagnostic des infections par le VHC repose sur deux types de tests : les tests indirects qui mettent en évidence les anticorps dirigés spécifiquement contre le virus, et les tests directs fondés sur les techniques de biologies moléculaires et permettent de déterminer les constituants de la particule virale.

1. Test biochimique :

Il s'agit essentiellement de la détection des transaminases (ALAT) mais il faut cependant bien garder à l'esprit que le taux des transaminases peut fluctuer dans le temps et il faudra donc disposer de plusieurs dosages avant de parler d'hépatite C à transaminases normales (Eugène *et al*, 2004)

2. Test sérologique :

La plupart des infections aiguës étant asymptomatiques, le diagnostic a lieu souvent lors de la phase chronique. Le dépistage est une recherche d'Ac par le test ELISA de troisième génération qui implique les protéines C, NS3, NS4 et NS5 du VHC. L'intervalle important entre l'infection et l'apparition des anticorps ne permet de détecter que 50 à 70% des patients atteints d'hépatite aiguë tandis que 95% des patients infectés de manière chronique sont détectés (Belnard, 2003)

3. Test virologique :

Les techniques de biologie moléculaire appliquées au diagnostic des infections par le VHC peuvent être classées en trois catégories : les méthodes de détection de l'ARN du VHC, les méthodes de quantification de l'ARN et les méthodes de génotypage.

3.1. Détection qualitative de l'ARN du VHC :

L'ARN du VHC est présent en quantités trop faibles dans le sérum et les tissus pour être détecté par les techniques d'hybridations classiques donc une étape d'amplification préalable est nécessaire et de ce fait les techniques dites d'amplification de la cible permettent de fabriquer après transcription inverse de l'ARN viral en ADN complémentaire et grâce à une réaction enzymatique, un grand nombre de copies ADN doubles-brins au cours de la réaction de chaîne polymérase (PCR) et ARN simples-brins au cours de la transcription à médiation par amplification (TMA), qui deviennent visibles soit par électrophorèse et coloration spécifique de l'ADN, soit par hybridation spécifique sur microplaques. Les techniques de PCR qualitative sont aujourd'hui les plus sensibles pour la détection de l'ARN du VHC (Zeba, 2009)

3.2. Quantification de l'ARN du VHC :

La quantification de l'ARN du VHC (ou mesure de la charge virale) mesure le niveau de répllication virale dans l'organisme, c'est une manipulation qui repose sur deux types de techniques : les techniques d'amplification de la cible (PCR ou TMA) et les techniques d'amplification du signal (Zeba, 2009)

3.3. Le génotypage :

Le génotypage viral permet de prédire le résultat du traitement et influence le choix de la thérapie (Georg, *et al* 2001). Les techniques utilisées sont fondées sur une amplification initiale par PCR. En routine, on peut utiliser les techniques d'analyse du polymorphisme de restriction des fragments amplifiés RFLP (restriction fragments length polymorphism analysis) ou des techniques standardisées d'hybridation inverse, fondées sur l'utilisation de sondes oligonucléotidiques spécifiques des différents génotypes et sous-type du VHC (Zeba, 2009)

XI. Thérapie de l'hépatite C :

L'objectif primaire du traitement est l'éradication virale qui conduit à la résolution des symptômes et à l'arrêt de la progression vers la cirrhose, si elle ne peut être obtenue, l'objectif secondaire du traitement est d'arrêter la progression vers la fibrose sinon de retarder le développement d'un carcinome hépatocellulaire. Si la cirrhose est déjà constituée, le traitement repose alors sur l'association d'interféron pégylé et ribavirine. (Zaidi *et al*, 2010)

1. Interféron pégylé :

C'est une cytokine endogène qui possède une action antivirale directe, un effet immunomodulateur, une action antifibrosante et un effet antiprolifératif. Deux types d'interféron pégylé ont été approuvés dans le traitement de l'hépatite C chronique : le Viraferonpeg® (interféron alpha-2b + PEG 27 000 kDa) et le Pegasys (interféron alpha-2a + PEG40 000 kDa) (Ghany, *et al*, 2009)

1.1. Interféron alpha 2b :

Cette molécule est administré une fois par semaine par voie sous-cutanée à la dose de 1,5µg /kg en association avec la ribavirine donnée par voie orale à raison de 800 mg. Pour le génotype 1, la dose de ribavirine est en fonction du poids : si le poids est inférieur à 65 kg, la dose est de 800 mg, entre 65 et 85 kg, elle est de 1000mg, entre 85 et 105 kg, 1200mg et si le poids est supérieur à 105 kg, la dose est de 1400 mg (Zaidi *et al*, 2010)

1.2. Interféron alpha 2a :

Son utilisation est préconisée une fois par semaine par voie sous-cutanée à la dose de 180 µg, en association avec la ribavirine à la dose de 800 mg. Pour le génotype 1, la dose de la ribavirine est de 1000 mg si le poids est inférieur ou égal à 75 kg et de 1200 mg si le poids est supérieur à 75 kg. La durée standard de traitement pour les patients infectés par un VHC de génotype1 actuellement recommandée est de 48 semaines mais elle est de 24 semaines dans les cas d'infection par les génotypes 2 et 3 du VHC.

Cependant les données disponibles sur le traitement des génotypes 4, 5 et 6 sont rares, les patients sont généralement traités par peginterféron et ribavirine pour une durée de 48 semaines (Zaidi *et al*, 2010)

2. La ribavirine :

C'est un analogue de la guanosine dont le mécanisme d'action reste encore en partie non élucidé. Cette molécule possède une action antivirale et immunomodulatrice. L'administration simultanée de ces deux molécules a confirmé leur synergie d'action (Zaidi *et al* 2010)

10. Prévention contre l'hépatite C :

La connaissance des modes de transmission du virus de l'hépatite C permet de développer des mesures préventives efficaces.

1. Prévention primaire :

Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. mais il est possible de réduire le risque d'infection en évitant:

- Les injections inutiles ou à risque.
- Les produits sanguins à risque.
- La collecte et l'élimination dans des conditions dangereuses des objets tranchants ou piquants.
- La consommation de drogues illicites et le partage du matériel d'injection.
- Les rapports sexuels non protégés avec des personnes infectées par le VHC.
- Le partage d'objets personnels tranchants ou piquants pouvant être contaminés par du sang infecté.
- Les tatouages, les piercings et les actes d'acupuncture pratiqués avec du matériel contaminé.

2. Prévention secondaire et tertiaire :

Si des personnes sont infectées par le virus de l'hépatite C ils doivent :

- Se renseigner sur les possibilités de soins et de traitement.
- Se faire vacciner contre les hépatites A et B pour éviter une co-infection par ces autres virus hépatiques et protéger leur foie.
- Assurer une prise en charge médicale rapide et adaptée, comprenant un traitement antiviral si nécessaire. [21]

Matériel et méthodes

I. Matériel et méthode :

1. Investigation et collecte des données :

Cette étude a été effectuée dans la wilaya de Guelma au niveau du service des maladies infectieuses ainsi que le laboratoire de bactériologie au sein du centre hospitalier « Ibn Zohr ». La partie pratique de notre travail s'est étalée de janvier jusqu'à avril 2013 ; par ailleurs, des investigations traitant des dossiers des malades atteints du VHC ont été menées de janvier 2011 à avril 2013 afin d'obtenir une idée exhaustive et plus précise de l'épidémiologie de cette pathologie dans la wilaya choisie.

Le nombre de fiches consultées était de 105 réparties entre 10 et 80 ans et appartenant aux deux sexes, des fiches techniques (annexe 1) ont été établies en relevant les éléments suivants :

- Nom et prénom du patient
- Age
- Sexe
- Facteur de risque
- Evolution de la maladie
- Bilan
- Traitement

Ces données ont été traitées statistiquement pour mettre en évidence l'ampleur et l'évolution du VHC de l'année 2011 jusqu'au premier trimestre de l'année 2013.

2. Dépistage de l'hépatite C :

Le dépistage de l'hépatite C est réalisé grâce à l'examen sérologique du sang prélevé (10ml) par ponction veineuse au pli du coude et récupéré dans un tube sec puis centrifugé. Pour la réalisation de notre test de détection des anticorps anti-VHC on utilise des bandelettes contenant l'antigène VHC (Figure 24, 25, 26), cette dernière est plongée dans le sérum obtenu après centrifugation du sang qui diffuse le long de la bandelette et les résultats apparaissent sous forme de traits au bout de 5 à 10 min.

Le premier trait sert à la confirmation de la diffusion du sérum alors que le deuxième trait révèle la positivité du test ce qui traduit la formation de complexe immun AC anti_VHC présent dans le sérum avec les antigènes du VHC qui se trouvent dans la bandelette. Cette technique repose sur le principe de chromatographie par adsorption.

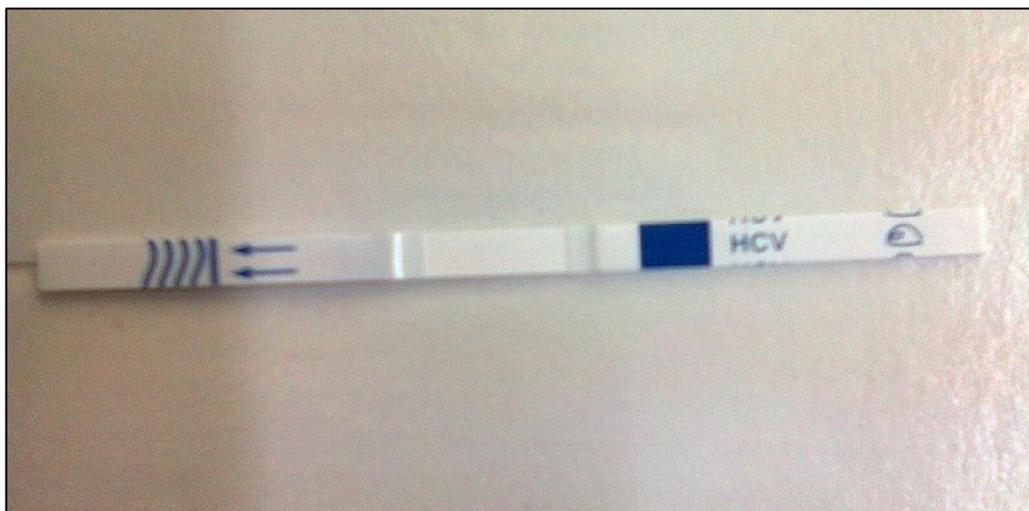


Figure 24 : Bandelettes utilisés dans le Test sérologique du dépistage de l'hépatite C



Figure 25 : Test de dépistage du VHC négatif



Figure 26 : Test de dépistage du VHC positif

Résultats et Discussion

I. Résultats :

1. Tests sérologiques :

L'épidémiologie de l'hépatite C dans la wilaya concernée a été évaluée grâce à la réalisation d'un ensemble de tests sérologiques qui ont permis la mise en évidence d'un seuil de positivité égale à 63% contre 37% de résultats négatifs, (Tableau 3, Figure 27)

Tableau 3 : Résultats de l'ensemble des tests sérologiques réalisés dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

Résultats	Effectif	Taux (%)
Positif	12	63,16
Négatif	7	36,84

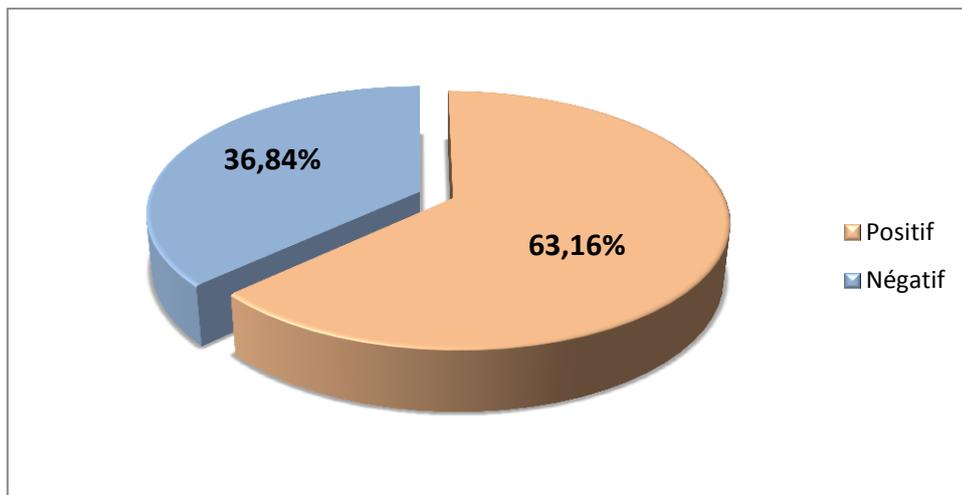


Figure 27 : Résultats de l'ensemble des Tests sérologique réalisés dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

2. Détermination de la charge virale du virus de l'hépatite C au sein de la population guelmoise :

L'analyse des résultats de l'examen de la charge virale des sérums de divers patients indique que 74% des cas (Tableau 4, Figure 28) présentent une charge virale positive alors que 26% n'ont montré aucune charge.

Tableau 4 : Charge virale du VHC dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

Charge virale	Effectif	Pourcentage
Positive	14	73,68
Négative	5	26,32

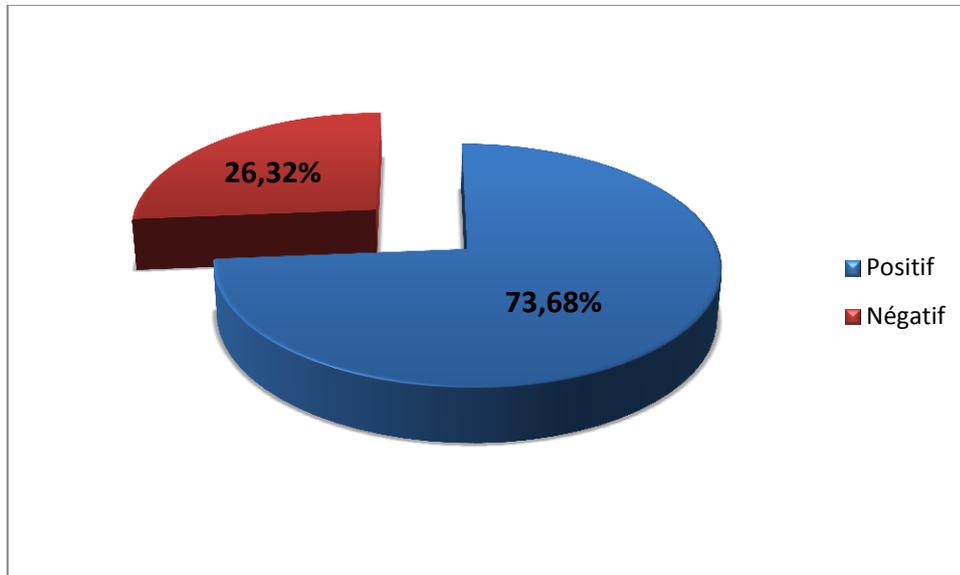


Figure 28 : charge virale du VHC dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

3. Fréquence de l'infection par le VHC par rapport aux autres types d'hépatites dans la wilaya de Guelma :

Au départ de notre étude, nous avons réalisé une comparaison des taux d'infection par les différents types d'hépatites dans la wilaya de Guelma. Les résultats obtenus durant la période d'étude montrent que l'hépatite B se place dans la première position avec 78,9% suivi de l'hépatite C avec 20,96% ; cependant, aucun cas d'hépatites A, D ou E n'a été enregistré durant les trois années d'étude (Tableau 5, Figure 29).

L'année 2011 constitue la période où le taux d'infection par le VHB le plus élevé a été signalé, par ailleurs, l'année 2012 marque le taux le plus important pour l'hépatite C.

Tableau 5 : Fréquence de l'infection par le VHC par rapport aux autres types d'hépatites dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

Types d'hépatites	A	B	C	D	E	Totale
2011	0	85,23	14,37	0	0	100
2012	0	73,95	26,05	0	0	100
2013	0	77,52	22,48	0	0	100

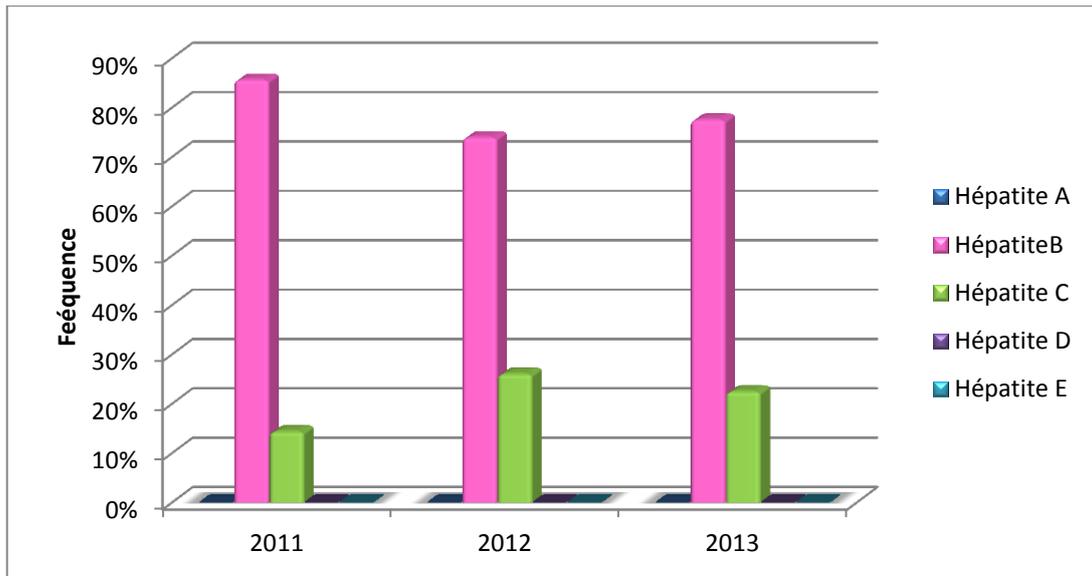


Figure 29 : Fréquence de l'infection par le VHC par rapport aux autres types d'hépatites dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

4. Prévalence de l'infection par le VHC dans la wilaya de Guelma :

Les résultats obtenus indiquent que le taux d'infection par le VHC le plus élevé est enregistré en mois de janvier 2013 avec 19 patients ; par ailleurs, un nombre maximal de 10 et 6 cas d'atteinte par l'hépatite C ont été signalé en janvier 2012 et juin 2011 respectivement. (Tableau 6, Figure 30)

Tableau 6 : Prévalence du VHC dans la région de Guelma durant la période de 2011-2013

Mois	2011	2012	2013
Janvier	3	10	19
Février	2	5	2
Mars	5	2	3
Avril	1	4	5
Mai	0	6	/
Juin	6	1	/
Juillet	0	2	/
Août	1	8	/
Septembre	1	0	/
Octobre	4	5	/
Novembre	2	4	/
Décembre	1	3	/
Totale	26	50	29

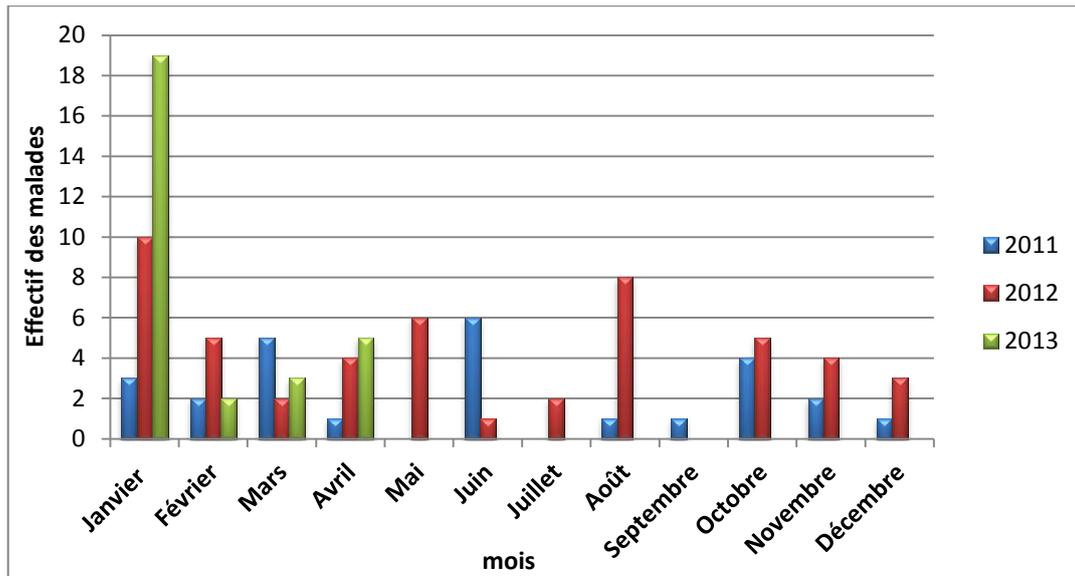


Figure 30 : Prévalence de l'infection par le VHC dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

5. Répartition des malades atteints par le VHC en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma :

L'étude des différents strates d'âge révèle que les tranches les plus touchées sont celles situées entre 40-50 ans et 30-40 ans avec 23 et 24 malades respectivement, suivies par les strates de 60-70 ans et 50-60 ans représentées par 18 et 17 cas pris dans cette ordre, et enfin celle de 20-30 ans avec 11 cas atteints (Tableau 7, Figure 31) ; cependant les malades âgées de 10-20 ans, 20-30 ans et 70-80 ans ne représentent que 3, 11 et 8 cas d'atteintes par le VHC dans la population guelmoise (Tableau 7, Figure 31) et les vieillards de plus de 80 ans constituent les sujets les plus épargnés de l'infection du virus de l'hépatite C.

Tableau 7: Répartition des malades en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

Age (Années)	Effectif
0-10	0
10-20	3
20-30	11
30-40	23
40-50	24
50-60	17
60-70	18
70-80	8
≥80	1

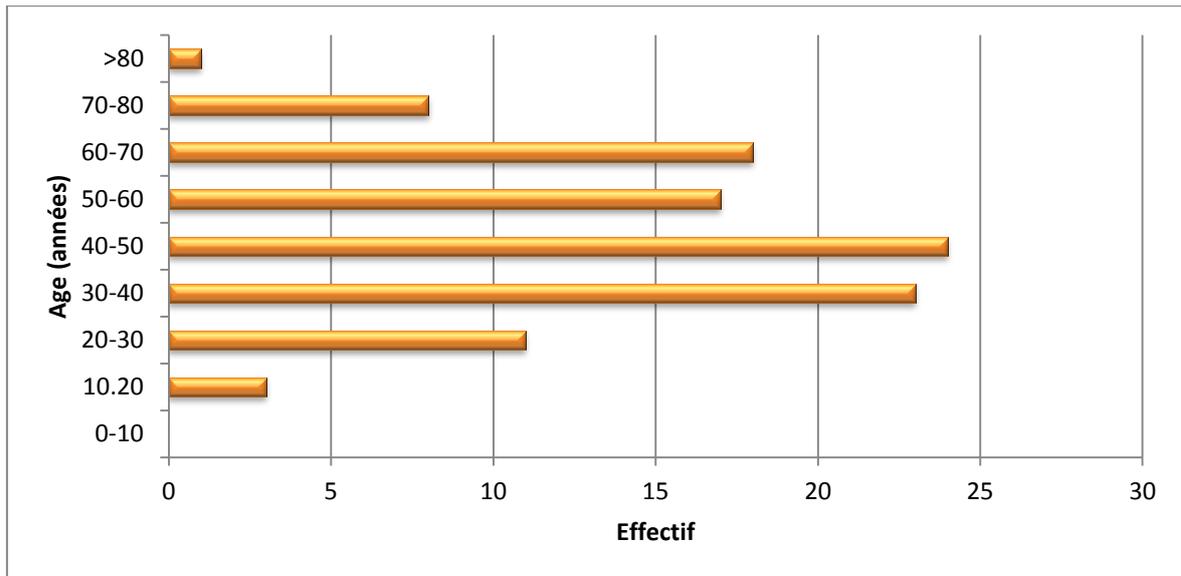


Figure 31 : Répartition des malades en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

6. Répartition des malades en fonction du sexe dans la wilaya de Guelma :

La comparaison des taux d'atteinte par l'hépatite C entre les deux sexes indique que les hommes et les femmes montrent des prévalences d'infection rapprochées avec une légère dominance féminine estimée à 52%. (Tableau8, Figure32)

Tableau 8 : Répartition des malades atteints par le VHC en fonction du sexe dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

Sexe	Homme	Femme
Taux d'atteinte par le VHC (%)	47,62	52,38

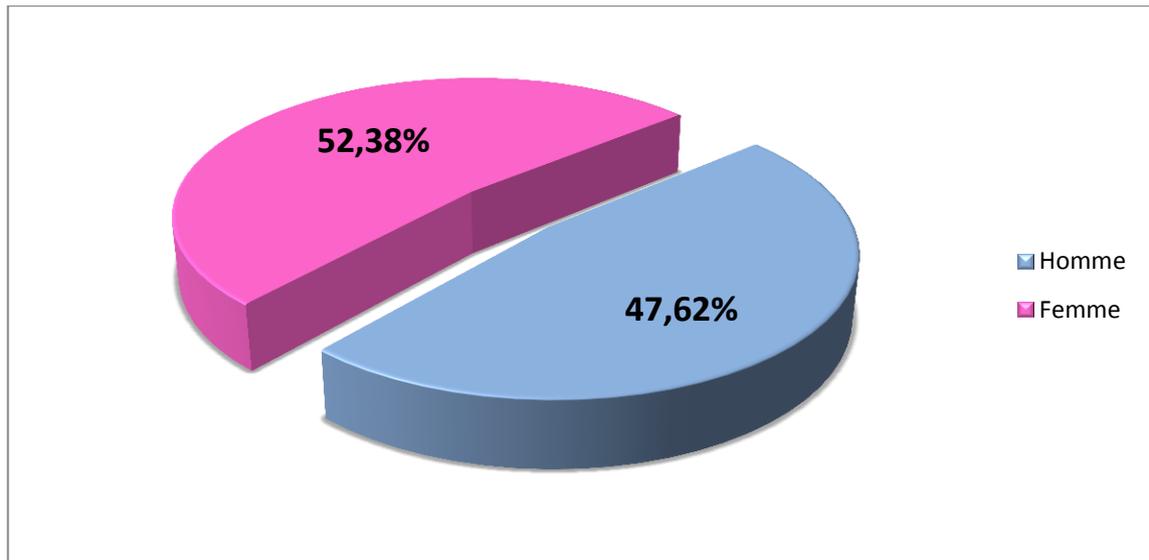


Figure 32 : Répartition des malades atteints par le VHC en fonction du sexe dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

7. Fréquence des génotypes du VHC chez les patients :

L'étude des dossiers des malades admis dans le service infectieux de l'hôpital Ibn Zohr révèle que le génotype dominant dans l'infection par le VHC est le 2a/2c avec un taux de 62% suivi du génotype 1b avec 23% et enfin le génotype 4(a/b/c) avec 15% (Tableau 9, Figure 33).

Tableau 9 : Fréquences des génotypes du VHC chez les patients dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

Types du génotype	Effectif	Taux (%)
1b	3	23,08
2a/2c	8	61,54
4(a/b/c)	2	15,38

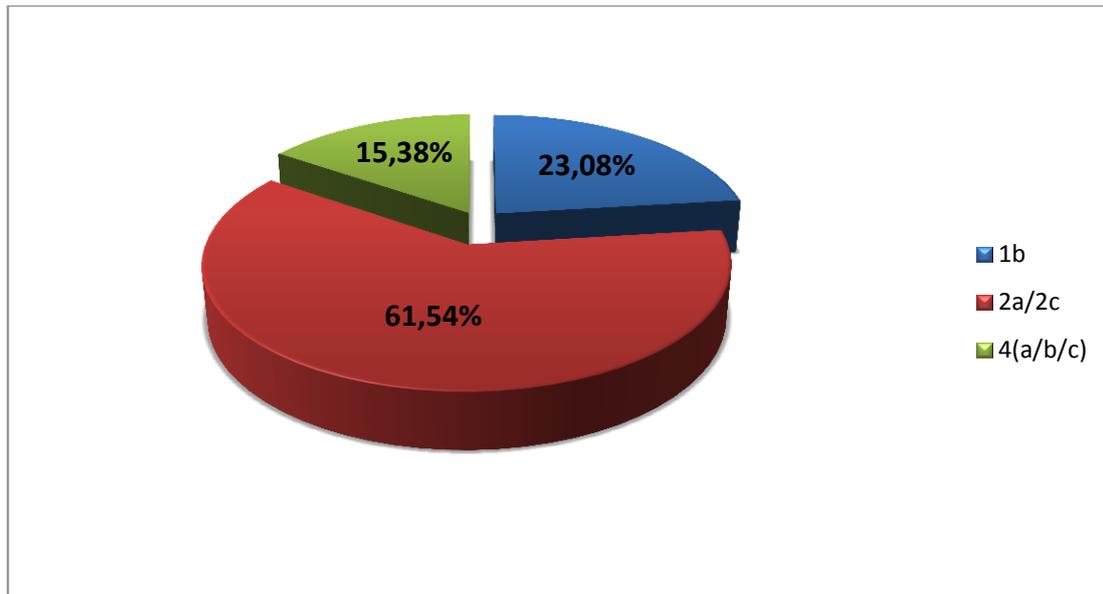


Figure 33 : Fréquences des génotypes du VHC chez les patients dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

8. Répartition des malades en fonction des facteurs de risque :

L'étude des données relatives à l'impact de l'exposition à des facteurs de risque sur l'infection par le VHC révèle un effet significatif. En effet un taux de 77% a été corrélé avec la présence de facteurs de risque alors que 22% seulement des patients atteints n'a été soumis à aucun facteurs favorisant l'infection (Tableau 10, Figure34)

Tableau 10 : Répartition des malades en fonction des facteurs de risque dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

Malades	Effectif	Taux (%)
Sans facteur de risque	5	22,73
Avec facteur de risque	17	77,27

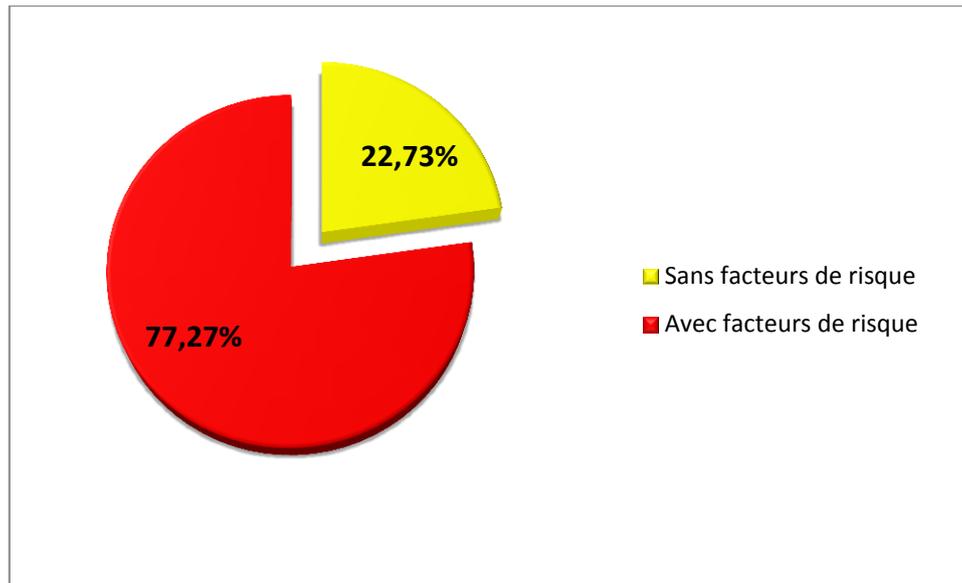


Figure 34 : Répartition des malades en fonction des facteurs de risque dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

De plus, l'analyse de la fréquence des différents facteurs de risques a permis de classer l'hémodialyse en tête de liste avec 35%, les soins dentaires et l'intervention chirurgicale ont la même fréquence qui est de l'ordre de 29% ; cependant, les rapports sexuelles ne représentent qu'un taux de 6% (Tableau 11, Figure 35)

Tableau 11 : Fréquence des différents facteurs de risque et infection par VHC dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

Facteurs de risque	Effectif	Taux (%)
Hémodialyse	6	35,30
Soins dentaires	5	29,41
Intervention chirurgicale	5	29,41
Rapport sexuelle	1	5,88
Totale	17	100

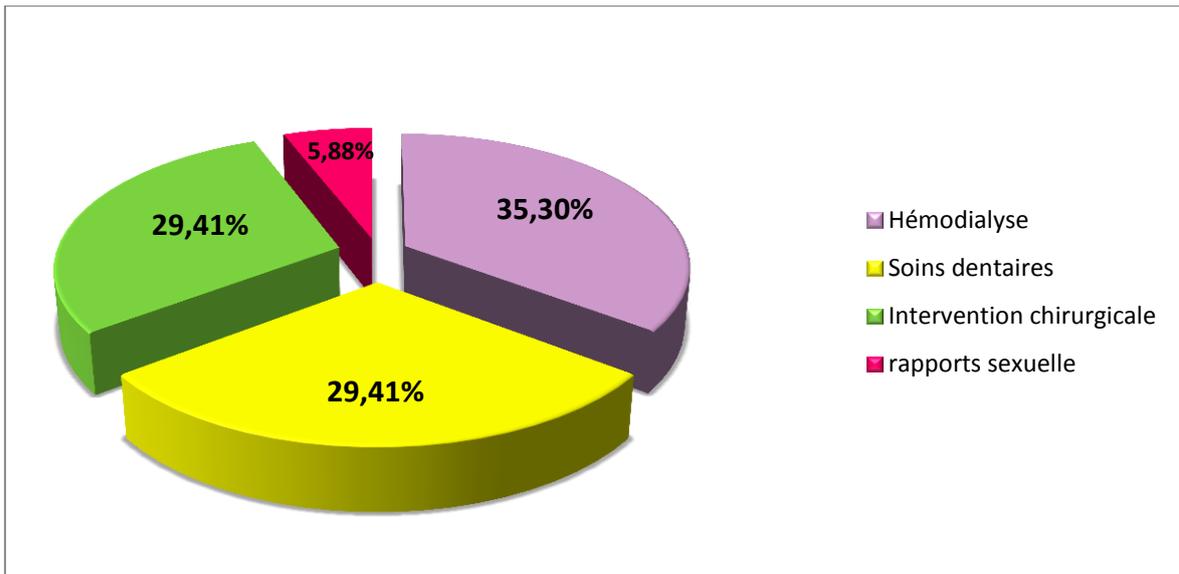


Figure 35 : Fréquence des différents facteurs de risque et infection par le VHC dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

9. Répartition des cas selon leur chronicité :

Les différents cas recensés dans notre étude montrent une évolution vers des hépatites chroniques dans 91,67% des cas alors 9% des patients ont manifesté des cirrhoses. Aucun cas de fibrose ou encore d'hépathopathies tumorales n'a été enregistré durant notre période d'étude (Tableau 12, Figure 36)

Tableau 12 : Répartition des cas d'infection par le VHC selon leur chronicité dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

Evolution	Effectif	Taux (%)
Chronique	11	91,67
Cirrhose	1	8,33
Fibrose	0	0
Cancer	0	0

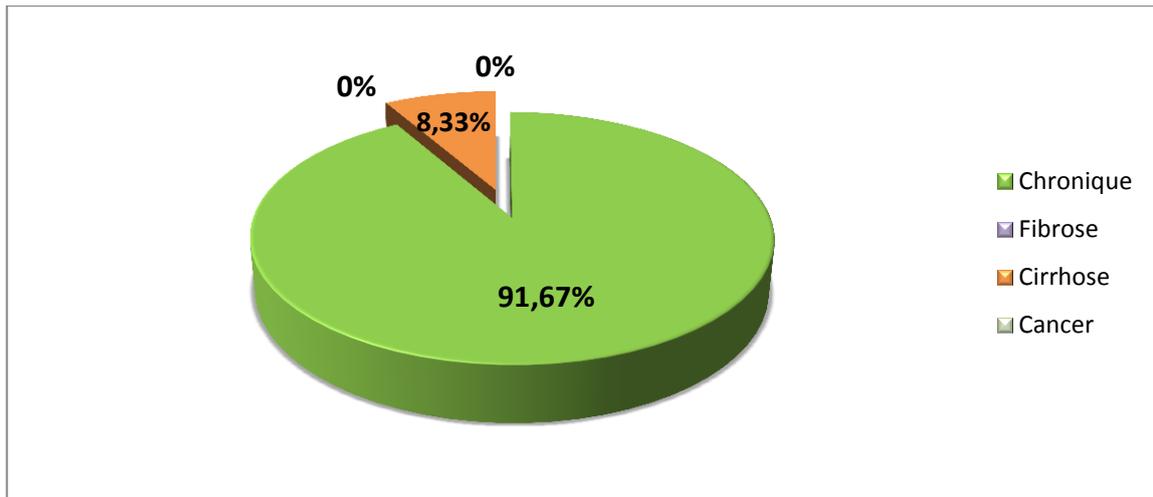


Figure 36 : Répartition des cas d'infection par le VHC selon leur chronicité dans la wilaya de Guelma durant la période de 2011-2013

II. Discussion :

1. Statut de l'hépatite C au sein de la population guelmoise :

L'objectif de notre travail est d'étudier l'épidémiologie de l'hépatite C dans la wilaya de Guelma, pour ce faire, des tests sérologiques ont été réalisés, cette technique indique que 63% des cas sont positifs et 37% restant sont négatifs ; cependant ce test reste insuffisant et peu fiable car il est utilisé qu'en première intention et doit être confirmé par des tests de validation (François et Christopher, 2003). En effet ce test permet de détecter la présence d'Ac anti-VHC dans le sang et joue un rôle primordiale dans le dépistage et le diagnostic de l'infection mais il a un certain nombre de limites à savoir :

- Absence de signification en répllication virale.
- Il existe des hépatites aiguës par les VHC séronégatif, exceptionnellement chez les sujets immunocompétents mais relativement fréquentes chez les sujets immunodéprimés et hémodialysés.

Ces limites rendent indispensable l'utilisation de tests virologiques « direct » reflétant la répllication du VHC dans l'organisme (Inserm, 1997)

2. Fréquence de l'hépatite C dans la wilaya de Guelma :

L'investigation menée sur l'hépatite C au sein de la population guelmoise a permis de positionner cette dernière après l'infection par l'hépatite B et ceci durant toute la durée d'étude avec un taux de 78,9% pour le VHB et de 20,96% pour le VHC. Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus dans une étude réalisée au niveau de la wilaya d'Annaba qui signale que l'incidence du VHB est plus importante que celle du VHC avec 67,85% et 25,11% respectivement (Layachi et Talai, 2008) ; ceci s'explique forcément par leur mode

de transmission ; en effet le VHB se transmet par le sang ainsi que les liquides corporels (sperme et sécrétions vaginales) ou encore par contact sexuel ce qui facilite sa plus grande dispersion au sein de la communauté. Alors que le VHC se transmet exclusivement par un contact sans à sang (Horn, 2005)

3. Prévalence de l'hépatite C dans la wilaya de Guelma :

Dans la wilaya de Guelma et pour les années 2011, 2012 et le premier trimestre du 2013 le nombre de personnes porteurs de VHC et de 26, 50 et 29 personnes respectivement, la comparaison de nos résultats avec une étude menée dans la même région en 2008 permet de mettre en évidence une importante augmentation car l'effectif été de 21 cas enregistrés (Amyar *et al*, 2009)

4. Répartition des malades en fonction de l'âge et le sexe :

La répartition des patients selon le sexe montre une légère prédominance féminine avec 52,38% et 47,62% pour les hommes. Contrairement a une étude effectuer à Annaba ou on remarque une nette dominance masculine avec 56% contre une atteinte féminine estimée a 44% (Layachi et Talai, 2008).

La tranche d'âge la plus touchée et celle de 30 à 50 ans alors qu'une étude dans la région de fécamp en France révèle que la tranche d'âge la plus touchée par le VHC est celle de 40-74 ans (Merel *et al*, 1999)

5. Facteurs de risque :

Notre étude à révéler que 77% des patients qui sont séropositifs au VHC ont été exposés au moins a un facteur de risque. Layachai et Talai (2008) rapportent aussi que les facteurs de risques sont présent chez 56,2% des patients bonois alors qu'ils sont imprécis chez 43,8%.

A la tête de ces facteurs de risques vient l'hémodialyse avec 27%, une étude au Maroc en 2008 à montrer que la séroprévalence de l'hépatite C en hémodialyse est de 35,5% (El youbi *et al*, 2009), alors qu'une étude similaire menée en Tunisie à révéler que 14% des patients hémodialysé possèdent des AC anti- VHC positifs (Bizid *et al*, 2009). Une autre étude en France à révéler que l'infection par le VHC est fréquente chez les hémodialysés avec une prévalence variante entre 10 et 65% en fonction des zones géographiques et de la durée de l'hémodialyse (Fontaine, 2002).

Les résultats obtenu montrent qu'après l'hémodialyse vient les soins dentaires et les interventions chirurgicales avec 23% pour chaque, en effet une étude effectuée en Australie en 2001 à montrer que 85,2% de 54 personnes infecté par le VHC ont subi une extraction dentaire (Trasancos *et al*, 2001) tandis que une étude coréenne réalisée en 2002 sur 178 patients à VHC positif révèle que les soins dentaires ne constituent pas un facteur de risque dans la transmission des génotypes 1b et 2a du VHC (Kim ys *et al*, 2002). L'issue des infections virales dans la chirurgie dentaire est importante mais jusqu'à présent le rôle des traitements dentaires dans la transmission des hépatites virales n'est pas encore

déterminé s'il est de patient à patient, de dentiste à patient ou vice versa (Mabloobi *et al*, 2013)

6. Fréquence des génotypes :

Le VHC est caractérisé par sa variabilité génomique ce qui lui permet d'échapper au système immunitaire, les résultats obtenus à l'issue de notre étude démontrent qu'il y a une dominance claire et nette du génotype 2(2a/2c) avec 62% suivi du génotype 1(1b) avec 23% et enfin vient le génotype 4(4a/4b/4c) avec 15%. Une étude en Corée a révélé que les génotypes dominants sont 1b et 2a avec des proportions de 3,4 et 8,10 respectivement, les autres génotypes sont extrêmement rares (Young-suk, 2009). Une autre étude réalisée dans le même pays révèle que les génotypes dominants sont 1b et 2a/2c avec 47,7% et 35% respectivement (Deokja oh *et al*, 2012).

Résumé

Résumé :

Une étude menée à l'hôpital Ibn Zohr de ville de Guelma a concernée des patients reçus dans le service infectieux suspectés d'atteints hépatique virales.

A l'issu des tests sérologiques du VHC des 150 cas vus en consultation ,12 personnes soit 63% ont été diagnostiqués séropositifs .La tranche d'âge la plus touchée est celle située entre 40 et 50 ans avec une très légère dominance féminine. Le génotype virale prévalent été le 2a /2c. Un taux de 77% des patients séropositifs est corrélé avec la présence d'un facteur de risque dont le plus important été l'hémodialyse.

Abstract

A conducted study has the hospital « Ibn Zohr » of the town of Guelma concerned in the infection service suspected of reached viral hepatitis.

Has the issu of tests serologic VHC of 105 cases seen in consultation people is 63% were diagnosed VHC positive. The most touched slice of old is that located between 40and 50 years with a very light female predominance. The genotype viral prevails be the 2a/ 2c .A rate of 77% of the positive patients is correlated with the presence of risk factors of which the most important was hemodialysis.

المخلص

دراسة اجريت في مستشفى "ابن زهر" الواقع بمدينة قالمة ،المتعلقة بالمرضى الواردين على قسم الامراض المعدية المشتبه بإصابتهم بمرض التهاب الكبد الفيروسي .

نتائج التحليل المصلي للالتهاب الكبدي الفيروسي ج ل 105 مصاب تمت معاينتهم، 12شخص بنسبة 63% ذوي عينة ايجابية

الفئة العمرية الاكثر تضررا هي ما بين 20 و 50 سنة مع سيادة طفيفة للجنس الانثوي ، النمط الجيني السائد هو 2a/2c

نسبة 77%من المرضى اصابتهم مرتبطة بوجود عامل مسبب في اغلب الحالات هو غسيل الكلى .

References

Amyar, L. Elaggoune, S. et Soudani, Z. 2009. Hépatite virale : Étude épidémiologique dans la commune de Guelma (2005-2008). Université de 8 mai 1945, mémoire d'ingénieur d'état en biologie.62.

Angello, V.; Chung, RT. ET Kaplan, LM. 1992. A Role for Hepatitis C Virus Infection In Type II Cryoglobulinemia, *New England Journal of Medicine*; 21, (327). 1490 -1495.

Alter, H. 1999. Discovery of non-A, non-B hepatitis and identification of its etiology. *American Journal of Medicine*.6, (107), p16-20.

Averhff ,FM;Glass ,N. et Holtzman ,D. 2012. Global burd of hepatitis C: Consideration healthcare providers in the United States. *Oxford journals*; 1, (55):10-15.

Bartenschlager, R. Et Lohmann, V. 2000. Replication of hepatitis C virus. *J. Gen.Virol*, 81, p131–1648.

Benhamou, JP. Et Erlinger, S. 2008. Maladie du foie et des voies biliaires 5ème Édition. Paris : Flammarion médecine science, p220.

Belnard, M. 2003. Étude de l'évolution du polymorphisme génétique et de la réponse humorale du virus de l'hépatite C(VHC) chez des patients avec coïnfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et asymptomatiques a long terme (ALAT). Diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, Ecole pratique des Hautes Études : Sciences de la Vie et de la Terre, Paris, p44.

Berkane, S. 2012. Prise en charge de l'hépatite chronique virale. *Santé-Mag*, 02,36-37,

Bizid, S; Kraiem, T., Belhadj, R., Mohamed, G.; Ammar, N. ; Ghazzi, D. ; Antit, H. et Bouali, R. 2009 . Epidémiologie de l'infection virale C chez l'hémodialysé chronique en tunisie : étude multicentrique à propos de 1231 cas. *Gastroenterol clin Biol*, 33 : 353-354.

Bourlière, M. 2006. Comment évaluer la fibrose hépatique en dehors de la PBH ?, *Marseille*;135-148,

Brechot, C. et Pol, S. 1993 Hépatites Virales. ESTEM, Paris, p171.

Cacoub, P. 2001. Manifestations extrahépatiques associées au virus de l'hépatite C. *Néphrologie* ; 6, 22, 295-296.

Chevaliez, S. ET Pawlotsky, JM. 2008. Diagnostique and Management of Chronique Viral hepatitis: antigens, antibodies and Viral Genomes. *Best practice And Research in clinical Gastroenterologie*, 22, (6), 2-39

Choo, Q.L. Richman, K.H., et Han, J.H. 1991. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Biochemistry*, 88:2451-2455,

Collier, L. et Oxford, J. 2004. *Virologie humaine*. Flammarion-Médecine-Science, Paris, p326.

Elyoubi, R. ; Maaroufi, C. ; Benzakour ,K. ; Fatim, Z.B.et Mbarki ,H. ; Arrayhani, M. et Sqalli,T. 2009. Les hépatites virales chez les hémodialyses chroniques. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 3 :57-59.

Eugène, C. Costentine, L. et Beaulieu ,S. 2004. *Les hépatites virales*. MASSON, Paris, p194.

Farci, P.; Alter, HJ.; Wong, DC.; Miller, RH. ; Govindarajan ,S. et Engle, R. 1994. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees after antibody-mediated in vitro neutralization, *Proc Natl Acad Sci USA*, 91 :6-7792.

Fontaine,H. 2002. L'hépatite C dans certaines population de maladies : les enfants, les hémophiles et les thalassémiques, les hémodialyses et les transplantés rénaux. *Gastroenterol clin Biol* , 26 :91-104.

Fortin, C. 2012. Les marqueurs des hépatites virales : au-delà de l'ABC !, *Le Médecin du Québec*, 4, 47:29-34.

Horn .LW, 2005. *Hepatitis*, Chelsea House publishers.USA, p121.

Institut national de la santé et de la recherche médicale. 1997. Hépatites virales: dépistage, prévention, traitement : synthèse et recommandations. INSERM, France, p29.

Isa, K. Mushahwar, 2004. *Viral hepatitis: Molecular, Biology, diagnosis, epidemiology .Perspectives in medical virology*, Io, p 152

Krieger, S. 2009. contribution à l'étude du rôle de l'apolipoprotéine E et de la protéine de jonction Claudine 1 comme nouvelle cible thérapeutique au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C .thèse de doctorat en biologie moléculaire et cellulaire. Strasbourg. Université de Strasbourg.177.

laurenceau, T.et marcellin, P. 2004. *Comment vit-on avec une hépatite*, FRISON-Roche, Paris, p255.

Layachi, F. et Talai, S. 2008. L'hépatite C hémoglobinopathies. Thèse de doctorat en médecine. Université Badji mokhtar. Annaba, 114.

Lim .YS, 2009. Current status of liver disease in Korea: Hepatitis C, *Korean J Hepatol*; 15, (6):25-28.

Lunel-Fabiani, F.et Payan. C, 2003. Outils virologiques dans le diagnostique et le suivi des hepatitis C.*Gastroenterol clin Biol* ; 27,718-726.

- Mahboobi, N. Porter,S. Karayiannis ,P. et Alavian,S. 2013.** Dental treatment as a risk factor for hepatitis B and C viral Infection, A review of the recent literature. *Gastrointestin Liver Dis*, 1(22): 79-86.
- Manaouil,C. ; Capro,D. Nguyen-Khac,É. et Jardé ,O. 2007.** Indemnisation des hépatites C chronique, nosocomiale ou transfusionnelle, *Gastroenterol clin Biol* , 31 :185-194.
- Mast, E.E.; Hwang, L.Y.; Seto, D.S.Y. 2005.** Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C Virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy, *J. Infect. Dis*, 192:961-880.
- Maxime, C. 2009.**prévention de l'hépatite B dans les populations migrantes originaires de zones de forte endémie : Afrique Subsaharienne et Asie, Doctorat en Médecine, Université Paris 7 – Denis Diderot : 194.
- Merle, V. ; Gorla, O. ; Gourier-Frery, C. ; Benguigui,C. ; Michel,P. Huet,P. ; Gzernichow ,P. ; et Colin ,R. 1999.** Facteur de risque de contamination par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol clin Biol*, 23 :439-446.
- Natter, FH. 2004.** Atlas d'anatomie humaines 3 édition Masson, paris, p542.
- Oh, DJ. ; Park,M Y. Seo ,YI.; Lee ,JS.; et Lee,JY. ; 2012.** Prevalence of Hepatitis C Virus Infections and Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes among Korean Blood Donors, *Transfusion Medicine*, 3(32), 210-215.
- Pawlotsky, J.M. 2001.** Virus de l'hépatite C et réponse immunitaire, *Hépatopathie Chronique*, *Gastroenterol Clin Biol*, 25:123-133.
- Pawlotsky, J.M.2002.** Le virus de l'hépatite C. *Med. Sci*, 18:14-303
- Perrault,M. et Pecherur ,EI. 2009,** the hépatits C virus and its hepatic Environement: a toxic but finely tuned partenership .*biochem*, 423:303-314.
- Péron, J.M. 2011.** Hépatite aiguë E autochtone : une maladie émergente, *Post'U*, 5 :225-230.
- Pol,S. 2006.** Le traitement de l'hépatite B : stratégies actuelles. *Cedex* , 15 :91-106.
- Sherwood, L. 2006.**Physiologie humaine, de Boech. Espagne, p768.
- Pereira, S. 2010.** Facteurs prédictifs de repense au traitement de l'hépatite C : étude rétrospective au chu de Grenoble, obtention du titre de Docteur en Pharmacie, France : Université Joseph Fourier .p134.
- Segondy, M. 2005.**Diagnostique et suivi biologique des hépatites virales, cours (Module de Base 3. Microbiologie), Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes,1- 17.
- Weiner, AJ. ; Geysen, HM. ; Christopherson , C. ;Hall, JE. ; Mason, TJ. et Saracco, G. 1992.** Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative

envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections. Proc Natl Acad Sci USA, 89:72-3468,

Yves, D. 2005. Anatomio- Physiologie du Foie, cour, Univ-Rennes1-Polycopié Médecine M2-Sémiologie du Foie et des Voies Biliaires, 1-7.

Zaidi, L. Issaad, S. El Baz, H. Nadir, S. et Cherkaoui, A. 2010. Les actualités thérapeutiques de l'hépatite virale C. HÉPATOLOGIE, Espérance Médicale ,169(17) :356-360.

Zarski, JP. 2005. Les hépatites virales, Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble, 2-6.

ZEBA, T. et Moctar, A. 2009. Coïnfection du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les femmes enceintes au centre médical Saint-Camille de Ouagadougou. Diplôme d'Etudes Approfondies en Biochimie/ Biologie Moléculaire, Université de Ouagadougou, Ouagadougou. p91.

Web graphie:

- [1]- <http://www.chuv.ch/transplantation/cto-emplac-foie.jpg> consulté le:(15-05-2013)
- [2]- <http://angiocholite.blogspot.com/2009/05/le-foie.html> consulté le:(15-05-2013)
- [3]- <http://www.hepatoweb.com> consulté le:(10-03-2013)
- [4]- <http://mapageweb.umontreal.ca/cabanat/bio2412/Chapitre14.html> 172 consulté le:(20-03-2013)
- [5]-<http://www.chb.aphp.fr/foieEtMaladies/maladies/cirrhose/index.phtml> consulté le:(23-03-2013)
- [6]-<http://anapath-paris7.aphp.fr/imagerie/images/diapo009.jpg> consulté le:(13-03-2013)
- [7]-http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Cirrhose+Du+Foie&lang=4 consulté le:(13-03-2013)
- [8]-http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_Virologie/co/05_diagnostic_indirect.html consulté le:(13-03-2013)
- [9]- <http://toutsavoir-ist.fr/hepatite-b> consulté le:(11-02-2013)
- [10]-http://www.memoireonline.com/02/12/5408/m_Hepatite-virale-B-intert-de-l-utiliation-des-echantillons-de-sang-seche-dans-l-extraction-d4.html consulté le:(13-03-2013)
- [11]- <http://hepatites.be/hepatite-c/> consulté le:(05-04-2013)
- [12]- <http://rms.medhyg.ch/numero-261-page-1656.htm> consulté le:(05-04-2013)
- [13]- <http://www.aids.gov.br/en/pagina/hepatitis-e> consulté le: (05-04-2013)
- [14]- <http://www.stmi.org.tn/docs/7congres03/virushepslim.htm> consulté le:(09-04-2013)
- [15]- <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/23276/ch01.html> consulté le: (09-04-2013)
- [16]- http://www.ccr.fr/sites/hepatite_C/site/maladie.htm consulté le: (12-04-2013)
- [17]-http://www.jle.com/en/revues/bio_rech/vir/e-docs/00/04/1E/35/article.phtml?fichier=images.htm consulté le:(12-04-2013)
- [18]-<http://www.hepatites.net/index.php?name=PNphpBB2&file=printview&t=16160&start=0> consulté le:(25-04-2013)
- [19]-http://www.jle.com/fr/revues/bio_rech/vir/e-docs/00/03/FD/DD/article.phtml?fichier=images.htm consulté le: (22-04-2013)

[20]-<http://www.jle.com/e-docs/00/04/3A/5B/article.phtml?fichier=images.htm>
consulté le:(03-05-2013)

[21]-<https://apps.who.int/inf-fs/fr/am164.html> consulté le: (15-04-2013)

Abréviation

Ac: Anticorps

Ac Anti HBe: Anticorps antiHBe

ADCC: Antibody-dependent cellular cytotoxicity (cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps)

ADN: Acide désoxyribonucléique

Ag: Antigène

ALAT: Alanine aminotransférases

ARN: Acide ribonucléique

ASAT: Aspartate aminotransférase

ATPase: Adenosine triphosphatase

C_ myc: cellulaire myélocytose

CMH I: Complexe majeur d'histocompatibilité I

CMH II: Complexe majeur d'histocompatibilité II

COOH: Carboxyle

CTL: Cytotoxic T lymphocyte(s) (lymphocyte(s) T cytotoxique(s))

DC-SJGN: molécule d'adhésion

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

Gamma GT: Gamma-glutamyl transpeptidases

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

GpE1: Glycoprotéines d'enveloppe E1

GpE2: Glycoprotéines d'enveloppe E2

HBc Ag: Antigène HBc

HBe Ag: Antigène HBe

HBs Ag : Antigène HBs

HLA : Human leucocyte antigen (antigène leucocytaire humain)

HVR1: Région hypervariable1 (Hyper variable region1)

IFN α : Interféron α

IgA: Immunoglobuline A

IgG: Immunoglobuline G

IgM: Immunoglobuline M

IL-4: Interleukine 4

IRES: Internal ribosomal entry site (Site Interne d'Entrée des Ribosomes)

Kb: kilo base

Kda: kilo Dalton

LDL: Low density lipoprotein

NK: Natural killer

NS: Non Structurale

NS2: Nonstructural region 2

NS3: Nonstructural region 3

NS4A: Nonstructural region 4A

NS4B: Nonstructural region 4B

NS5A : Nonstructural region 5A

NS5B: Nonstructural region 5B

p7: Protéine 7

PCR: Polymerase chain reaction (réaction en chaîne par polymérase)

PKR: Protéine kinase R

RE: Réticulum endoplasmique

RFLP: Restriction fragments lenght polymorphism analysis

RT-PCR: Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction

SR-BI: Récepteur Scavenger B de type I

TCR $\gamma\delta$: T cell receptor $\gamma\delta$

TCR α : T cell receptor α

TGO: Transaminase Glutamo Oxaloacétique

TGP: Transaminase Glutamo Pyrovique

Th1: T helper 1

Th2: T helper 2

TMA: Transcription mediated amplification

TNF: Tumor Necrosis Factor (facteur de nécrose tumorale)

TNF: Tumor Necrosis Factor α

UDI: Utilisateurs de drogues par voie intraveineuse

UI/L: Unité International par Litre

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

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine