

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université- Abbas Laghrour de Khanchela

Institut des sciences de la nature et de la vie

Département : de biologie moléculaire et cellulaire

**Mémoire Présenté pour l'obtention du diplôme de
Master 2**

Option : Microbiologie

Thème

**Caractérisation de l'hépatite virale C.
Prise en charge diagnostique et thérapeutique à
Khanchela**

Présenté par :

BOUKERKAR RABIA

BENHACENE YASMINA

Devant le jury :

Présidente : ***A .Bouakkez*** Université- Abbas laghrour de Khanchela

Examinatrice : ***R. Djemil*** Université- Abbas laghrour de Khanchela

Rapporteur : ***F. Derouiche*** Université- Abbas laghrour de Khanchela

Session : 2011/2012.

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier vivement notre encadreur et enseignante Faouzia Derouiche pour ses précieux conseils, son aide et suivi durant toute la période de ce travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury la présidente madame : Amel Bouakkez, l'examinatrice madame : Randa Djemil, pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant avec plaisir d'examiner notre travail.

Nos sincères remerciements s'adressent également à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.

Enfin nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenues et encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à toute personne qui a aidé de loin ou de près.

Dédicace

Je tiens à dédier ce modeste travail à mon père qui m'a tout donné sans hésitation ni relâche.

Je le dédie aussi à ma chère mère qui nous a donné de la tendresse et sacrifié sa jeunesse, sa santé, sa vie pour nous.

QUE DIEU les gardent et nous donne la force de lui rendre au moins le peu de ce que nous ont donné.

Il est dédié également :

A mes chères frères : Abbas, Nassim, Samir, Slimane, sa femme Khadija et les jumeaux Malek et Darine sans oublier le bon charmant Iyad.

A mes sœurs : Asma et la petite Saliha.

A toute la famille BENHACENE, et GHADI

Mes Particulières dédicaces vont pour Mme DEROUICHE FAOUZIA, notre encadreur qui nous a toujours accueilli avec bienveillance et qui nous a consacré beaucoup de son temps, Je ne manquerais pas de lui présenter toute ma gratitude pour ses orientations et son aide précieux.

A ma chère amie Naziha qui j'ai vécu de très bons moments et les instants difficiles.

Enfin, A toute personne qui m'a prêté mains forte à la réalisation de ce travail.

Yasmina

Remerciements

Dédicace

A la mémoire de mon père

A toute ma famille.

A mon mari et ma fille.

A tous ceux qui ont m'aider à réaliser ce modeste travail.

Introduction

L'hépatite est une inflammation du foie (en grec ancien, "itis" veut dire "inflammation" et "hepat" signifie "qui est en rapport avec le foie"). Elle peut avoir diverses causes, y compris l'infection (virus, bactéries, champignons et parasites), les médicaments ou les produits chimiques. Une forme courante d'hépatite associée à une consommation chronique et excessive d'alcool est appelée « hépatite alcoolique ». **(1,2)**

Les virus sont les principaux responsables de l'hépatite infectieuse. La période qui se situe immédiatement après l'infection par un virus est appelée "phase aiguë". Si l'infection persiste au-delà de six mois consécutifs, elle devient "chronique". Plusieurs types de virus peuvent provoquer une hépatite (virus de l'hépatite A, B, C, D ou E). Cependant, seuls les virus des hépatites B, C et D risquent d'entraîner des infections virales chroniques du foie. **(3,4)**.

L'hépatite C est l'une des maladies virales hépatiques les plus courantes (après l'hépatite B), elle est due au virus de l'hépatite C (VHC). Le virus de l'hépatite C a été identifié par des chercheurs en 1989. Auparavant, les médecins savaient qu'il existait une maladie infectieuse indéterminée, transmissible par le sang, qu'ils appelaient "hépatite non A non B", parce qu'elle provoquait une inflammation du foie, tout en étant différente de l'hépatite A et de l'hépatite B qu'ils connaissaient déjà.

Généralement, l'hépatite C ne s'élimine pas spontanément pendant la phase aiguë de l'infection. Elle devient alors chronique, ce qui signifie que le virus peut continuer à endommager le foie pendant de longues années (décennies). L'hépatite C peut être présente dans l'organisme sans que son porteur n'ait aucun symptôme (porteur asymptomatique), c'est pourquoi elle est souvent appelée "épidémie silencieuse". Dans certains cas, l'hépatite C reste asymptomatique même si le foie est déjà bien endommagé **(4)**.

Il est possible que le porteur d'une hépatite C souffre déjà de la forme avancée de la maladie avant même que des symptômes apparaissent. La rapidité avec laquelle le foie se détériore dépend de l'ancienneté de la contamination par le virus de l'hépatite C, de l'âge du patient au moment de l'infection, de sa race, de son sexe, de son mode de vie, de la durée de l'infection, de la présence éventuelle d'une autre infection (hépatite B, VIH), ou du fait d'avoir suivi un traitement ou non. Bien souvent, l'hépatite C touche davantage les hommes que les femmes, mais cette différence est peut-être due à divers facteurs de risque liés au mode de vie.

Depuis la découverte de ce virus, la recherche sur l'hépatite C a fait beaucoup de progrès. On sait par exemple aujourd'hui qu'il existe différents types de virus de l'hépatite C déterminés en fonction des variations génétiques, et que les infections dues à certains d'entre eux répondent diversement au traitement. Les différents types génétiques sont appelés génotypes (par exemple génotype 1), et chaque génotype peut aussi contenir un certain nombre de sous-types (par exemple, génotype 1, sous-type a) (1).

La présente étude a pour but de montrer les caractéristiques de ce virus (structure, génome, réplication etc.), son mode de transmission, son diagnostic biologique et par conséquent traitement et prévention et tout particulièrement, nous avons mené dans la partie pratique une évaluation de l'hépatite C à la wilaya de Khenchela en ce qui concerne en particulier son diagnostic biologique, statistiques et conséquences thérapeutiques possibles.

Liste des figures

FIGURE 01 : Micrographie du virus de l'hépatite C	3
FIGURE 02 : Schéma du virus de l'hépatite C.....	5
FIGURE 03 : Capside icosaédrique à symétrie cubique.....	5
FIGURE 04 : Organisation génomique et protéique du virus de l'hépatite C..	7
FIGURE 05 : Arbre phylogénétique des souches virales HCV construit à partir du génome complet du HCV disponibles en 2010	9
FIGURE 06 : Répartition géographique des principaux génotypes et sous-types du HCV.....	10
FIGURE 07 : Modèle de l'entrée du HCV dans ses cellules cibles.....	12
FIGURE 08 : Diagramme simplifié du cycle de réplication du virus de l'hépatite C.....	14
FIGURE 09 : Diagnostic de l'hépatite	31
FIGURE 10 : Fibrose du foie F1 au microscope électronique.....	32
FIGURE 11 : Fibrose du foie F4 au microscope électronique.....	33
FIGURE 12 : Carcinome hépatocellulaire bien différencié.....	35
FIGURE 13 : L'évolution du cancer du foie.....	36
FIGURE 14 : Séquelles possibles de l'exposition au VHC	38
FIGURE 15 : La sérologie du foie.....	45
FIGURE 16 : Nombre de patients traités par an.....	68
FIGURE 17 : Répartition selon l'âge	69
FIGURE 18 : Répartition selon le sexe.....	70
FIGURE 19 : Répartition selon les cirrhotiques et les porteurs chroniques... 	70
FIGURE 20 : Répartition de la cirrhose selon l'hypertension portale	71
FIGURE 21 : Répartition de cirrhose et carcinome hépatique selon l'âge	72
FIGURE 22 : Resultat de la fibrotest (actitest) et la biopsie hépatique.....	73
FIGURE 23 : Les complications VHC.....	74
FIGURE 24 : Les résultats des génotypes à khenchela	74

FIGURE 25 : Résultats de traitement a khanchela	75
Liste des tableaux	
TABLEAU 01 : Variabilité génétique.....	8
TABLEAU 02 : Hépatites virales.....	27
TABLEAU 03 : Score A (activité).....	44
TABLEAU 04 : Score F (fibrose)	44
TABLEAU 05 : Effets indésirables	47
TABLEAU 06 : Conversion entre le fibrotest et le stade de fibrose	65
TABLEAU 07 : Conversion entre l'Actitest et le grade d'activité.....	66
Liste des photos	
PHOTO 01 : Cirrhose du foie.....	34
PHOTO 02 : L'évaluation de la fibrose hépatique de l'hépatite chronique C.	43
PHOTO 03 : L'appareil ELISA.....	54
PHOTO 04 : L'appareil de la PCR.....	58
PHOTO 05 : Geste de la ponction hépatique.....	64
PHOTO 06 : La ponction Biopsie Hépatique la « carotte »	64

Liste d'abréviation

AA :	Acide Aminé
AASLD :	American Association for the study of liver Diseases
Ac :	Anticorps
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AgHBs :	Antigène HBs
ALAT :	Alanine Transférase
ARN :	Acide ribonucléique
ARNm :	Acide ribonucléique messenger
ARNt :	Acide ribonucléique transfert
ATP :	Adénosine triphosphate
ATPase :	Adénosine triphosphatase
AUG :	Adénine Uracile Guanine
BVDV :	Virus de la Diarrhé Virale Bovine
C° :	Degré Celsius
CD81 :	
CDC :	Centers for Diseases Control and Prévention
CMH :	Complexe Major d'histocomptabilité Humaine
CSFV :	Virus de la peste porcine classique
EASLD :	Association Européenne pour l'étude de foie
EDTA :	Acide Ethylène Diamine Tétracétique
ELISA :	Enzyme Linked immunosorbent assay
eIF3 :	Facteur d'initiation de la traduction
g :	Gramme

GDP :	Guanosine diphosphate
GTP :	Guanosine triphosphate
H ₂ SO ₄ :	Acide sulfurique
HLA :	Antigène Leucocytaire Humain
HVR :	Région Hypervariable
ISDR :	International Strategy for Disaster Reduction.
IFN :	Interferon
IgE :	Immunoglobuline de type E
IgM :	Immunoglobuline de type M
IRES :	Internal Ribosomal Entry Site
Kd :	kilo Dalton
L :	Litre
LDL :	Lipoprotéine de Faible Densité
L-SIGN :	Le Recepteur Scavenger type B Clsse 1
mg :	Milligramme
min :	Minute
ml :	Millilitre
mmol :	Millimol
µg :	Microgramme
nm :	Nanomètre
NK :	Naturel Killer
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PKR :	Protéine Kinase
RE :	Réticulum Endoplasmique

RIBA :	Radio Immunoblot Assay
RVS :	Réponse Virologique
RNase :	
rldl :	Receptor of Low density lipoprotéine
SRBI/c1a-1	Le récepteur scavenger type B classe 1
TGO :	Transaminase glutamino-oxaloacétique
TGP :	Transaminase glutamyl-pyruvique
TNFa :	Tumor Necrosis Factor
TMB :	
UI :	Unité international
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
VLDL :	Lipoprotéine de très basse densité

Sommaire	
Résumé	I
Liste d'abréviation	II
Liste de tableaux et figures	V
Sommaire	VII
Introduction	1
Chapitre I : Virus de l'hépatite C	
1-Définition et classification	3
2-Caractéristiques du virus	4
2-1- Caractères physicochimiques	4
2-2-Structure	4
2-2-1-L'enveloppe	4
2-2-2-La capside	5
3-Organisation génomique	6
4- Variabilité génétiques de VHC	7
4-1- Les génotypes	7
4-2-Les quasi-espèces	8
4-3- Répartition géographique des génotypes	9
5- Le tropisme du HCV	10
6-Les récepteurs biologiques du HVC	11
6-1-Les récepteurs CD81	11
6-2-Les récepteurs des lipoprotéines de basse densité (rLDL)	11
6-3-Le récepteur scavenger type B classe 1 (SRB1/Cla-1)	11
6-4- Les lectines L-SIG	11
6-5-les glycosaminoglycanes	11
7- La réplication du VHC	12
Chapitre II :L'hépatite C	
1-Historique	15
2-Les hépatites virales	15
2-1-Généralités	15
2-2- L'hépatite virale A	16
2-3-L'hépatite virale B	18
2-4-L'hépatite virale C	20
2-5-L'hépatite virale E	23
2-6-L'hépatite virale G	25
3-La co-infection	28
4-Mode de transmission de l'hépatite C	28
5- L'évolution de la maladie	29
5-1-Hépatite aigue	29
5-1-1-Diagnostic de l'hépatite aigue	29
5-2- Hépatite chronique	29
5-2-1-Hépatite chronique avec transaminase normales	30
5-2-2-Hépatite chronique minime	30
5-2-3-Hépatite chronique modérée ou sévère	30
5-2-4-Diagnostic de l'hépatite chronique	30
6-Complications hépatiques	31
6-1-La fibrose hépatique	32
6-2-Cirrhose	33
6-3-Le carcinome hépatocellulaire	34
6-4-Complications extra-hépatiques	36

6-5-Le Lymphome.....	37
6-6-Manifestations extra-hépatiques fortuites.....	37
Chapitre III: Diagnostic et traitement de l'hépatite C	
1-Techniques biologiques de diagnostic du VHC.....	39
2-Tests de l'hépatite C.....	39
2-1-Tests sérologiques de détection des anticorps anti-VHC.....	39
2-2-Tests sérologiques de détermination du génotype.....	39
2-3-Tests de mesure de la charge virale.....	40
2-3-1- <i>Techniques d'amplification de la cible</i> PCR (polymerase chain reaction) ou TMA.....	40
2-3-2- <i>Techniques d'amplification du signal</i>	40
2-4-Tests moléculaires de détermination du génotype.....	41
2-5-Tests de détection et de quantification de l'antigène de capsid du VHC.....	42
3-La biopsie du foie.....	42
3-1-Manipulation de la biopsie.....	42
4-La fibrose hépatique.....	43
5-Tests biochimiques et fonctionnels du foie.....	44
6-Le traitement de l'hépatite chronique C.....	45
6-1-Effets indésirables psychiatriques.....	47
6-2-Le traitement de l'hépatite C chez les greffés du foie.....	47
7-L'interféron pégylé et la ribavirine.....	48
8-Les inhibiteurs de protéase.....	48
9-Les effets secondaires non sévères de l'interféron alpha.....	49
10- Manifestations générales précoces.....	49
11- Manifestations générales tardives.....	49
12-ACTUALITES:.....	50
12-1-Mise à disposition de Pegasys en stylo auto-injecteur à usage unique.....	51
13-Mesures de précaution pour éviter la contamination.....	51
14-Prophylaxie.....	51
15-Précaution pour la personne infectée par le VHC.....	52
Partie pratique	
Matériel et Méthodes.....	53
1- Population concernée.....	53
2- Echantillonnage.....	53
3-Matériel physique.....	53
4-Réactifs.....	53
5-Méthodes.....	54
5-1- Tests sérologiques (ELISA).....	54
5-1-1- Domaine d'application.....	54
5-1-2 Principe de la méthode.....	54
5-1-2-1-Méthode opératoire.....	55
5-1-2-2- Calcul et interprétation des résultats.....	55
5-2-PCR (Polymerase chain Reaction).....	56
5-2-1-Principe.....	56
5-2-2-Mode opératoire.....	57
5-3-Techniques biochimiques.....	58
5-3-1-Test enzymatique et colorimétrique de la glycémie.....	58
5-3-2-Mesure de la concentration en cholestérol.....	60
5-3-3- Mesure de la concentration en Triglycérides.....	61
5-3-4-Dosage des enzymes sériques.....	62
5-4-Techniques hématologiques.....	62

5-5-Techniques histologiques.....	63
5-6- Techniques immunologique.....	66
6-Résultats.....	68
7-Conclusion des résultats.....	75
Discussion.....	77
Conclusion.....	80
Références bibliographiques.....	83
Abstract /Molakhasse.....	XI

1- Définition et classification

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un petit virus hématogène (1) enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre, dont le génome est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive d'environ 9400 nucléotides. Contenu dans une capsidie icosaédrique. (1,2) il est classé dans le genre *Hepacivirus* au sein de la famille des *Flaviviridae*, le VHC est non cultivable in vitro. (3)

La comparaison des séquences du génome du HCV avec les séquences virales connues a permis de le classer dans la famille des *Flaviviridae*. Cette famille comporte trois genres : le genre *Hepacivirus* auquel appartient le HCV, le genre *Pestivirus* comprenant des virus responsables d'infections chez l'animal comme le virus de la peste porcine classique (classical swine fever virus, CSFV) et le virus de la diarrhée virale bovine (bovine viral diarrhoea virus, BVDV) et le genre *Flavivirus* comportant de nombreux virus comme le virus de la dengue, le virus de la fièvre jaune ou le virus de l'encéphalite japonaise. Les GB virus A, B et C appartenant à la famille des *Flaviviridae* n'ont été classés dans aucun de ces 3 genres. (4)

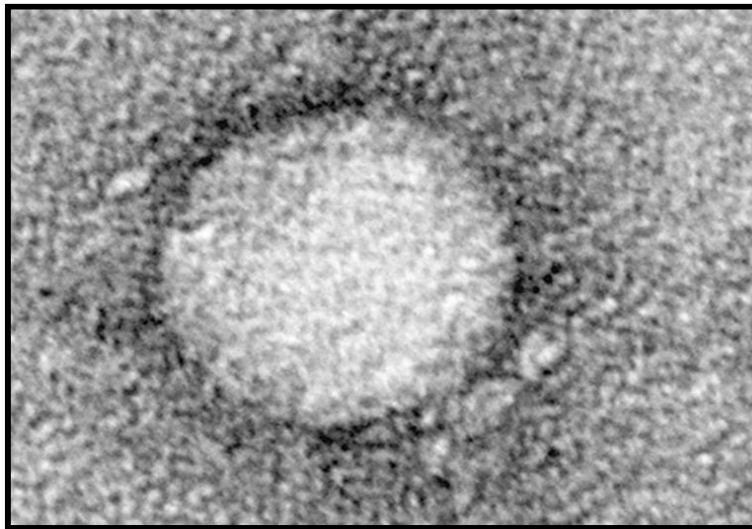


Figure 1 : Micrographie du virus de l'hépatite C.

(http://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patite_C)

2- Caractéristiques du virus

2-1- Caractères physicochimiques

- Résistant aux UV.

- Survivrait plusieurs semaines à l'extérieur de l'hôte dans du sang séché. Une étude réalisée en 2010 a évalué la viabilité du VHC dans différents types de seringues. La survie du virus varie selon le type de seringue et la température, pouvant atteindre plusieurs semaines.

- Sensibilité aux désinfectants : les données sur la sensibilité du VHC aux désinfectants sont limitées. Etant donné que le VHC est un virus enveloppé, les mesures générales d'inactivation contre le virus de l'hépatite B peuvent s'appliquer au VHC : hypochlorite de sodium 1% éthanol 70%, glutaraldéhyde à 2%, formaldéhyde 27% (5).

2-2- Structure

2-2-1- L'enveloppe

L'enveloppe virale est de nature lipidique (3) provenant des membranes de la membrane du réticulum endoplasmique (RE) (2) de la cellule hôte sur laquelle sont ancrées deux glycoprotéines virales transmembranaires, E1 et E2; (3) qui participent à la pénétration cellulaire du HCV en se fixant aux récepteurs cellulaires et en induisant la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes cellulaires de l'hôte. La protéine E2 est la cible préférentielle de la réponse immune. Trois régions hypervariables (HVR) ont été identifiées dans la séquence E2: la région HVR1, est constituée de 27 AA, la région HVR2 constituée de 9 AA et plus récemment la région HVR3, comprise entre les régions HVR1 et HVR2, constituée de 35 AA. Cette dernière est moins variable que les 2 autres. D'un point de vue conformationnel, la région HVR1 est très conservée ce qui est cohérent avec le rôle qu'elle joue en tant que cible de la réponse immune et dans l'attachement du virus à la cellule. (2)

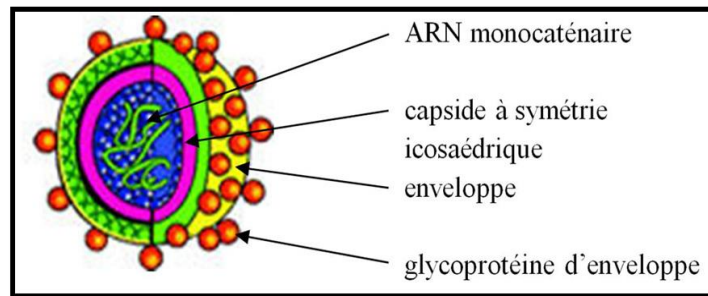


Figure 2 : Schéma du virus de l'hépatite C

(<http://www.microbiologie-medicale.fr/virologie/systematiquevirale.htm>)

2-2-2-La capside

Structure protéique tire son nom du grec (CAPSA) qui signifie boîte. Elle protège et facilite le transfert de l'information génétique à la cellule ; ces unités de structure s'organisent en une capside icosaédrique à symétrie cubique (5). L'icosaèdre est constitué de 20 faces triangulaires, 12 sommets et 30 arêtes. Les unités de structure sont regroupées en capsomères (2) qui peuvent contenir 5 pignons sur chacun des 12 sommets de l'icosaèdre et 6 hexons sur les faces et les arêtes. Dans la capside la structure compacte formée par l'assemblage de la capside autour du génome s'appelle nucléocapside. (6)

La capside du VHC est constituée d'une protéine en hélice alpha appelée protéine de capsid C qui comporte à son tour trois domaines :

-Domaine N-terminal D1 constitué de 117 acides aminés

-Domaine D2 constitué de 169 acides aminés

-Domaine D3 constitué de 20 acides aminés. (4)

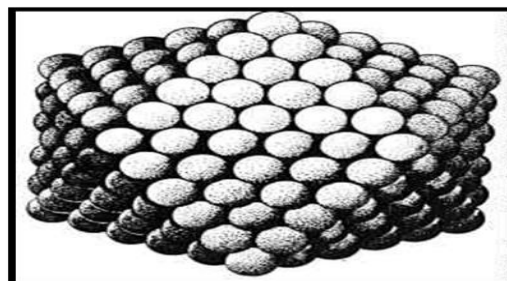


Figure 3 : Capside icosaédrique à symétrie cubique (4)

3-Organisation génomique

Le génome de VHC contient un seul cadre de lecture ouvert d'environ 9100 nucléotides, codant 10 protéines virales ; structurales, (capside, enveloppe) et non structurales qui commence par une :

Extrémité 5' non codante (7) d'environ 341 nucléotides comporte 4 domaines

en structure tige boucle numérotés I à IV. Les domaines II, III et IV constituent le site d'entrée pour la sous-unité 40S du ribosome (IRES, internal ribosomal entry site). Le codon d'initiation de la traduction est situé au niveau du domaine IV. (3)' à cheval sur la région 5' NC et le gène de capsid C. Région la plus conservée entre les différents types de VHC. (16)

-Région structurale : comporte 3 gènes codant les protéines structurales

A)- Gène C : code la protéine de capsid ou de core (21 Kd). Protéine de Capsid qui a un rôle probable dans l'induction de la stéatose hépatocytaire (fréquente lors de l'hépatite C) et un rôle de signal de localisation nucléaire. (7)

B)- Gènes d'enveloppe (E1, E2): codent les glycoprotéines transmembranaires de l'enveloppe virale E1, E2. La partie N-terminale de la protéine E2 a une grande variabilité en acides aminés et par conséquent région hypervariable HVR1. Cette dernière contient des épitopes neutralisants et à ce niveau existe un mécanisme de pression immunitaire pouvant aboutir à la sélection de mutants d'échappement. (7)

C) La protéine p7

La protéine p7 est une petite protéine de membrane de 63 acides aminés. Sa fonction est mal connue. (7)

-Région non structurale : gènes NS 2, 3, 4,5 codant :

□**A)- Protéine NS2 :** forme, avec une partie de la protéine NS3, la protéase NS2/3, qui nécessite la présence de zinc pour agir. (7)

B) -□Protéine NS3 : inclut la protéase à sérine, une NTPase (triphosphatase nucléotidique) et l'activité de l'ARN hélicase. Rôle de NS3 dans le développement du carcinome hépatocellulaire (transformation cellulaire et développement de tumeur chez la souris nude). (7)

C) -□Protéine NS4A : cofacteur de l'activité NS3 □essentiel pour clivage NS3/NS4A, NS4B/NS5A et également pour clivage NS4A/4B et 5A/5B. NS4A : dirige et stabilise les protéines vers les membranes, sites de protéolyse. La protéine NS4A est importante pour le développement de thérapeutiques anti VHC (inhibiteurs de protéase NS3). (7)

D)- Protéine NS5A : rôle dans le cycle viral et crucial au cours de l'infection. La région ISDR de la protéine NS5A a une influence sur la sensibilité à l'interféron par son action inhibitrice sur la protéine kinase PKR induite par l'interféron (PK : rôle important dans l'action antivirale de l'IFN (phosphorylation du facteur eIF-2) (7), donc inhibition de l'action de l'interféron produit au cours de l'infection par conséquent persistance de l'infection virale. (4)

E)- Protéine NS5B : activité ARN polymérase-ARN dépendante, assurant la réplication virale. Un site de fixation de l'ARN a été identifié sur la séquence de la protéine.

-Extrémité 3' non codante : une région non traduite en 5' et poly-U de longueur variable qui a un rôle dans la régulation de la traduction des protéines virales. (7)

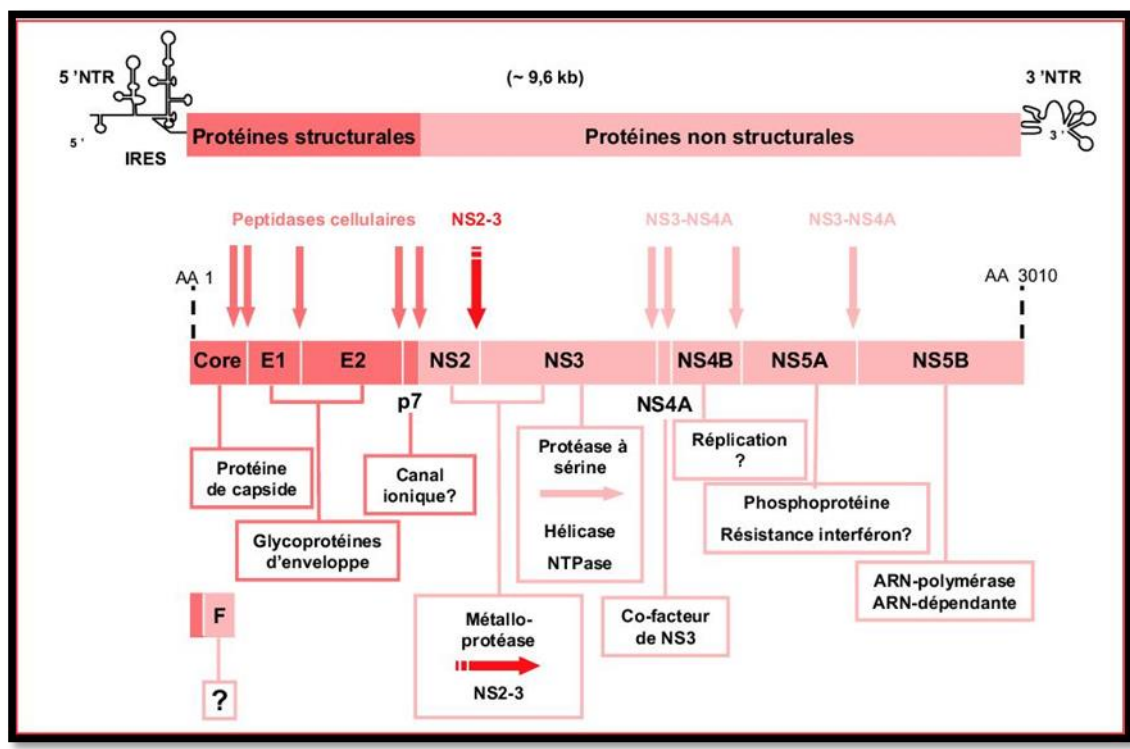


Figure 4 : Organisation génomique et protéique du virus de l'hépatite C. IRES : *internal ribosomal entry site* ; NTR : *non translated region* ; NS : *non structural proteins* ; E1, E2 : *envelope glycoproteins* ; F : *F protein*. (7).

4-Variabilité génétique du HVC

La variabilité génétique est une caractéristique commune à tous les virus dont le génome est un ARN ou qui utilisent un ARN comme intermédiaire de réplication. Elle résulte de l'absence d'activité correctrice des erreurs de l'ARN polymérase virale (7). Ces erreurs sont à l'origine de mutations qui peuvent s'observer sur la totalité du génome. (1)

Toutefois, la région 5'NC est très conservée. L'accumulation des mutations au cours du temps, la sélection des mutants les mieux adaptés à l'environnement et leur transmission au sein des populations, ont conduit à l'émergence des principaux types de VHC. Par la suite le brassage des populations, et l'introduction d'autres modes de transmission (transfusion sanguine, toxicomanie) ont été à l'origine de la diffusion rapide du virus, et à la diversification des sous types. (1)

Tableau 1 : Variabilité génétique (2)

	Population toxicomane	Population post-tranfusionnelle
Génotype 1a	26 %	13 %
Génotype 1b	21,8 %	52,6 %
Génotype 2	3,3 %	11,4 %
Génotype 3a	43,2 %	11,9 %
Autres génotypes	16,7 %	10,1 %

4-1- Les génotypes

Le VHC est composé de 6 génotypes différents (1 à 6) auxquels sont associés plus de 100 sous-types, figurés en lettres minuscules (2), attribuées par ordre de découverte. On définit en général deux génotypes différents lorsqu'ils ont moins de 65% d'homologie de séquences nucléotidiques et deux sous-types différents au sein d'un même génotype lorsqu'il y a entre 65 et 80% d'homologie. Plus de 80% d'homologie signifie une appartenance à un même sous-type (1). Il n'y a pas de génotype plus grave qu'un autre. La différence est que selon la souche contractée, la réponse au traitement et la longueur du traitement seront différents. (8)

4 – 2 - Les quasi-espèces

C'est un ensemble de variant génétiquement proches (plus de 95% d'homologie de séquence) coexistant et persistant au sein d'un même organisme sous la forme d'un équilibre dynamique qui évolue au cours du temps. Le VHC se caractérise par un taux de production virale très important et, par conséquent, un taux de mutations très élevé. (1)

La distribution en quasi-espèces du virus favorise sa survie. En effet la présence simultanée de variants viraux différents et la rapidité avec laquelle de nouveaux variants émergent permettent la sélection rapide et continue des variants les mieux adaptés à l'environnement au sein duquel le virus se réplique. La capacité d'adaptation des quasi-espèces virales aux modifications de l'environnement joue un rôle important dans la physiopathologie de l'infection, aussi bien dans les mécanismes de persistance virale que dans la résistance aux traitements antiviraux. (4)

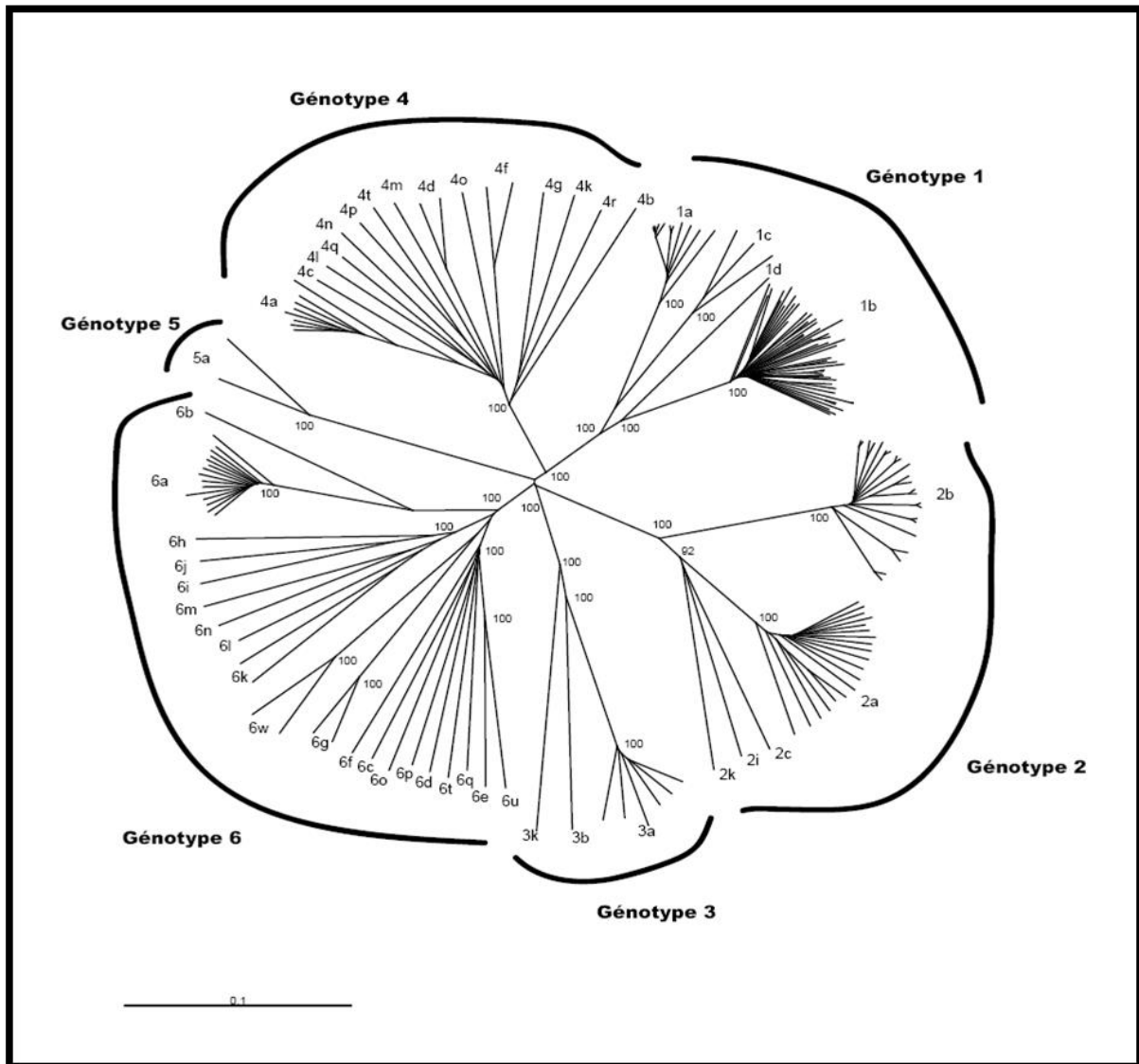


Figure 5 : Arbre phylogénétique des souches virales HCV construit à partir du génome complet du HCV disponibles en 2010 (2).

4 - 3- Répartition géographique des génotypes

La distribution des génotypes varie d'un pays à l'autre, mais les différentes caractéristiques épidémiologiques telles que l'âge, le sexe, et le mode de contamination influencent aussi sur la répartition des génotypes (7).

Les génotypes du VHC se répartissent inégalement dans le Monde de la façon suivante :

- Amérique du Nord : Génotypes 1a, 1b, 2 & 3
- Amérique Latine : Génotypes 1a, 1b & 3a
- Europe du Nord : Génotypes 2b & 3a
- Europe Occidentale : Génotypes 1b, 2a & 3a et maintenant 4

- Moyen-Orient & Afrique Centrale : Génotype 4
- Afrique du Sud : Génotype 5
- Europe Orientale & Asie Centrale : Génotype 1b
- Asie du Sud : Génotype 3
- Asie de l'Est Génotype 1b
- Asie du Sud-Est : Génotypes 6, 1 & 2
- Australie : Génotypes 1a, 1b & 3 (18)

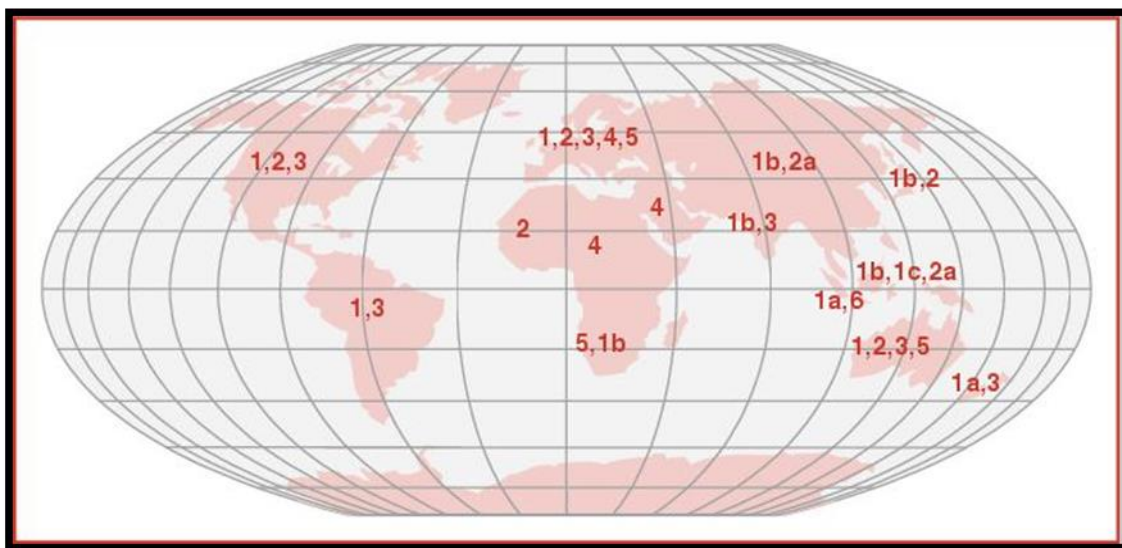


Figure 6 : Répartition géographique des principaux génotypes et sous-types du HCV.(7).

5- Le tropisme du HCV

Le tropisme est essentiellement hépatocyttaire mais des sites de répllication extra-hépatiques ont été retrouvés au niveau des cellules mononuclées du sang périphérique, tel que les lymphocytes) et les cellules dendritiques au niveau du système nerveux central et dans la moelle osseuse .Une compartimentation au niveau des cellules mononuclées a été également démontrée .Cependant, des études menées par plusieurs laboratoires ont montré que l'entrée des HCVpp dans les cellules mononuclées activées ou non n'était pas détectable .(4)

6-Les récepteurs biologiques du HVC

6-1-Les récepteurs CD81

Les molécules CD81 appartiennent à la famille des tétraspanines et sont exprimées à la surface des cellules de mammifères à l'exception des hématies et des plaquettes. Ces molécules sont impliquées dans de multiples fonctions cellulaires telles que l'adhésion et l'agrégation moléculaires. Elles interagissent avec la glycoprotéine d'enveloppe E2, responsable de la fixation du VHC aux cellules cibles. Elles interviendraient également dans la prolifération et la fonction immunitaire des cellules. (9)

6-2-Les récepteurs des lipoprotéines de basse densité (rLDL)

Des études sur le VHC et les lipoprotéines ont montré que les virus contenus dans les plasmas ou sérums VHC positifs étaient fortement associés aux lipoprotéines de basse densité (LDL) ou aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Ainsi, il a été proposé que ce complexe LDL-VHC puisse se fixer aux rLDL cellulaires par le biais de son ligand naturel, les LDL. (10)

6-3-Le récepteur scavenger type B classe 1 (SRB1/Cla-1)

Le SR-B1 (Human Scavenger Receptor class B type 1) est une glycoprotéine de 82 Kda. C'est un récepteur physiologique des lipoprotéines de haute densité qui facilite les mouvements cellulaires de cholestérol. (11)

6-4- Les lectines L-SIGN

(Liver/Lymph node specific intracellular adésion molecule-3- grabbing non integrin) ou CD209L et DC-SIGN (Dendritic cell specific intracellular adésion molecule-3-grabbing non integrin) ou CD209 : la glycoprotéine E2 se lie à ces deux récepteurs. (12) L-SIGN est exprimée sur les cellules épithéliales des sinusoides du foie et DC-SIGN sur les cellules de Küpffer mais pas au niveau des hépatocytes. Ceci suggère que la fixation à ces récepteurs contribue *in vivo* à la capture et à la transmission du HCV dans les cellules hépatiques. (13)

- Une autre lectine exprimée sur le parenchyme hépatique a été décrit : le récepteur des asialoglycoprotéines. (14)

6-5-Les glycosaminoglycanes

La protéine E2 se lie aux héparanes sulfates avec une affinité élevée. Ces molécules ont une distribution ubiquiste à la surface des cellules, elles pourraient servir d'attachement à la cellule avant un « transfert » vers un autre récepteur. (4)

- Un autre candidat récepteur a été décrit récemment, il s'agit de la claudine-1. (15) Cette protéine impliquée dans les jonctions serrées cellulaires est fortement exprimée dans le foie.

(4) L'utilisation d'anticorps anti-claudine-1 suggère que la claudine-1 agit à un niveau tardif du processus d'entrée, après l'attachement du virus et l'interaction avec un corécepteur tel que le CD81. (4)

- D'autres molécules de la famille des claudines, claudine-9 et 6 sont aussi impliquées dans l'entrée du HCV. Elles sont exprimées au niveau hépatique mais aussi chez des cellules ne comportant pas claudine-1 à leur surface membranaire telles que les cellules mononucléées du sang périphérique. (16)

7- La réplication du VHC

7-1-L'entrée virale : Les particules du VHC se lient d'abord aux récepteurs des LDL et des scavengers (SR-BI) ;

- Par les lipides associés aux virions ou les sucres d'E2 (SR-BI).
- Les virions sont transférés au CD81 qui interagit avec E2.
- CD81 migre alors vers la jonction de la cellule et transfère le virion aux récepteurs Claudin et Occludin qui permettent alors l'entrée par invagination.
- Le contenu est alors acidifié et le virus est relâché dans le cytoplasme.
- Le virus peut également entrer par DC-Sign ou L-Sign sur les cellules épithéliales du foie .
- Le virus présent dans les exosomes peut entrer dans la cellule grâce au CD81 présent sur les membranes. (17)

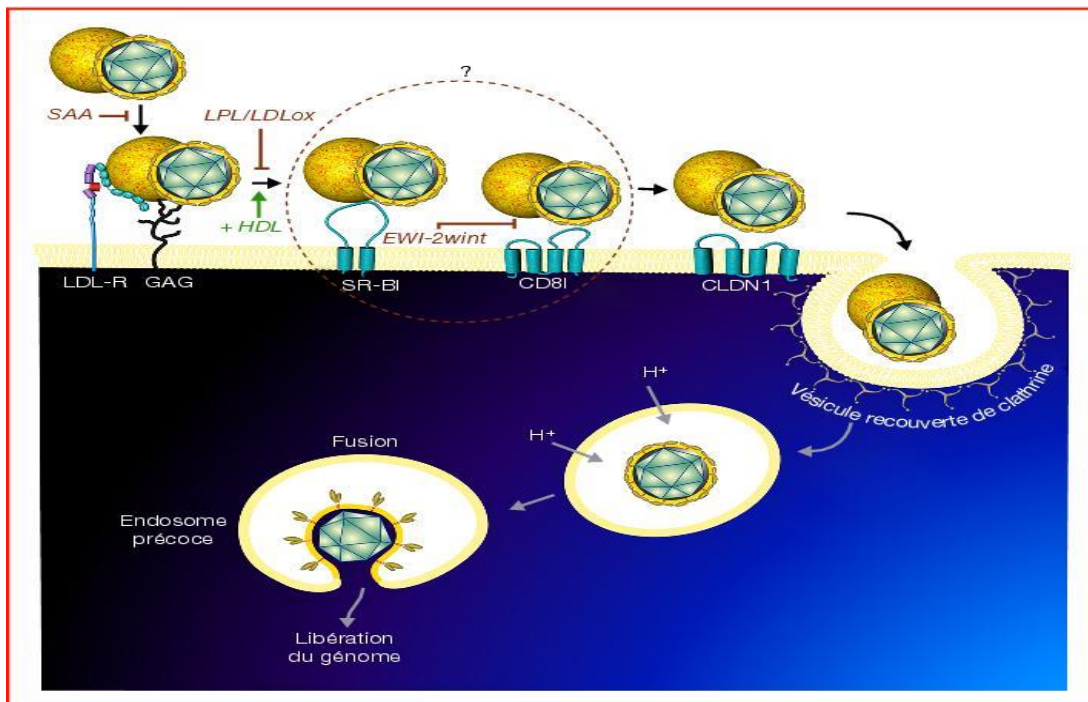


Figure 7 : Modèle de l'entrée du HCV dans ses cellules cibles.

(<http://www.jle.com/e-docs/00/04/3D/4B/article.phtml?fichier=images.htm>)

7-2-La traduction : La traduction est initiée grâce à l'IRES au niveau du codon AUG en position 342, dans la région 5'NC, où se fixent les sous-unités 40S des ribosomes. Le facteur d'initiation de la traduction 3 (eIF3) se fixe à la fois à l'IRES et à la sous-unité ribosomique 40S pour former un complexe ternaire. A ce complexe ternaire se joignent l'eIF2, l'ARNt qui se fixe au niveau du site P de la sous-unité 40S, et le GTP (Guanosine triphosphate). Tous ces éléments réunis forment le complexe 48S appareillé au niveau du codon d'initiation de la traduction de l'ARNm. Après l'hydrolyse du GTP, le facteur eIF2 se libère de l'ARNt initiateur et quitte donc le complexe. Une seconde hydrolyse du GDP (guanosine diphosphate) impliquant le facteur d'initiation eIF5B permet alors à la sous-unité 60S de rejoindre le complexe, formant le ribosome fonctionnel 80S. C'est ce ribosome qui amorce la traduction de la polyprotéine. Cette étape de traduction a lieu dans le réticulum endoplasmique rugueux. La polyprotéine précurseur formée est ensuite clivée par des protéases cellulaires et virales et donne naissance aux protéines virales fonctionnelles. (17)

7-3-La réplication : La réplication semble se faire en deux étapes catalysées par l'ARN polymérase ARN dépendante : elle synthétise un brin d'ARN négatif à partir du génome, ce brin sert ensuite de matrice pour la synthèse de nombreux brins d'ARN positifs qui seront encapsidés et enveloppés pour devenir les génomes des particules virales néoformées, ou qui serviront de nouveaux messagers pour la synthèse des protéines virales. (17) Structurales ou non structurales.

Les protéines structurales sont constituées par la protéine de capsid C et les deux glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2.

Les protéines non structurales sont des protéines enzymatiques intervenant dans le cycle de réplication: protéases, hélicase, ARN polymérase. (17)

7-4-Assemblage et libération des virions : Comme pour les autres étapes du cycle de réplication du VHC, les connaissances sur l'assemblage et la sécrétion des virions du VHC sont encore partielles du fait de l'absence de système de culture cellulaire productive. L'assemblage semble néanmoins être déclenché par l'interaction entre l'ARN génomique et la protéine de capsid. Les nucléocapsides ainsi formées pourraient ensuite s'envelopper par bourgeonnement dans les membranes du réticulum endoplasmique et du Golgi. Les particules virales nouvellement produites semblent ensuite quitter la cellule hôte par exocytose. L'interaction des nucléocapsides formées avec le métabolisme cellulaire des lipides pourrait également jouer un rôle dans la

maturation des virions. Cela expliquerait le fait que les virions VHC circulants soient fortement associés aux lipoprotéines. (17)

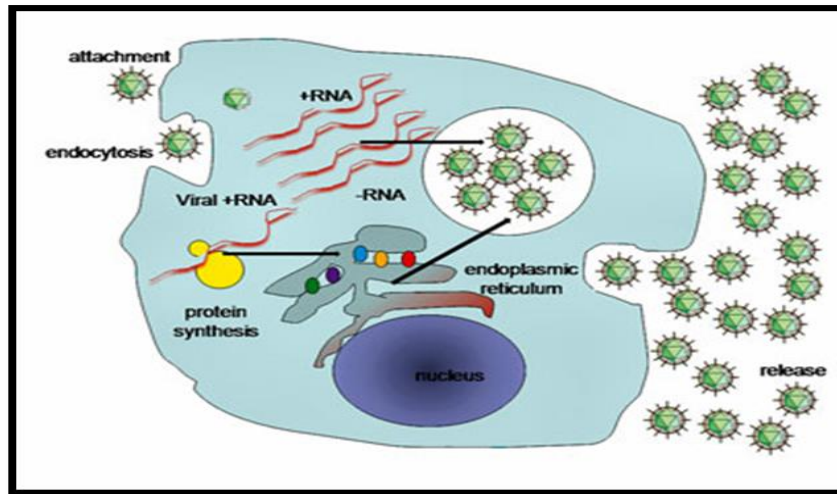


Figure 8 : Diagramme simplifié du cycle de réplication du virus de l'hépatite C © (Graham Colm Wikipedia Domaine Public)

1-Historique

Au milieu des années 1970, Harvey J. Alter, responsable de la section des maladies infectieuses au département de médecine transfusionnelle du National Institutes of Health, a démontré avec son équipe que la plupart des cas d'hépatite post-transfusionnelles n'étaient pas dus au virus de l'hépatite A ni à celui de l'hépatite B. Malgré cette découverte, les efforts de recherche coordonnés au niveau international pour identifier le virus responsable de cette maladie, initialement baptisée *hépatite non A non B* (NANBH en anglais), sont restés sans résultat pendant une décennie. En 1987 Michael Houghton, Qui-Lim Choo, et George Kuo de la Chiron Corporation, en collaboration avec le D^r DW Bradley du CDC, ont utilisé une nouvelle approche de clonage moléculaire pour identifier l'organisme inconnu. En 1988, l'existence du virus a été confirmée par Alter. **(18)**

En 1989, une équipe américaine de la société Chiron et des Centers for Disease Control and Prévention (CDC) (cet organisme est une agence du département de la santé américain) démasque enfin le virus* dont on soupçonnait l'existence depuis les années 1970. En 1990, la loi française impose un contrôle biologique draconien des produits sanguins. Le nouveau virus apparaît alors dans de nombreuses publications. Longtemps appelé non A - non B, il change de nom et devient le virus de l'hépatite C. **(5)**

2-Les hépatites virales

2-1-Généralités

L'hépatite désigne toute inflammation aiguë ou chronique du foie. Les formes les plus connues étant les formes virales (notées de A à G) et alcoolique. Mais l'hépatite peut aussi être due à certains médicaments (hépatite médicamenteuse).

Un trouble du système immunitaire de l'organisme (hépatite auto immune). Les inflammations du foie résultent toujours plus fréquemment du dépôt des graisses (dû au surpoids) et d'une alimentation déséquilibrée. Plus rarement, les hépatites sont la conséquence d'une infection par d'autres microorganismes, en particulier chez les personnes immunodéprimées. **(19).**

Les hépatites virales regroupent les infections provoquées par des virus, qui infectent les cellules du foie aussi appelées hépatocytes.

Les cellules infectées se voient alors obligées de participer au métabolisme viral, à savoir fabriquer sans fin des copies du virus en question. L'hépatocyte, gonflé par une production non régulée de virus, finit par exploser, caractérisant ainsi la cytolyse hépatique, avec les perturbations de bilan hépatique habituelles.

Il existe en réalité 6 à 7 formes d'hépatites (A, B, C, D, E, F, G), les agents pathogènes responsables de ces formes d'hépatites sont des virus différents qui se transmettent de plusieurs façons. (19)

2-2- L'hépatite virale A

❖ Epidémiologie et prévalences

L'épidémiologie de cette infection est liée au développement des conditions socio-économiques et de l'hygiène. A travers le monde, l'hépatite A survient sur un mode sporadique ou épidémique. Quatre niveaux d'endémicité sont différenciés en fonction de l'incidence de l'infection et de la prévalence des anticorps anti-VHA dans la population. On distingue les pays de haute endémicité (pays en voie de développement, enfants de moins de 10 ans les plus touchés donc prédominance des formes asymptomatiques, rares épidémies), d'endémicité moyenne (pays à développement rapide d'Asie du Sud-Est, adolescents/jeunes adultes plus souvent touchés donc formes symptomatiques plus fréquentes, épidémies potentielles), d'endémicité faible (France) et très faible (pays scandinaves). Pour les pays d'endémicité faible et très faible, les adultes à risque sont les voyageurs, les usagers de drogues et les homosexuels, et les épidémies sont rares. (20)

Un rythme de cycles épidémiques survenant tous les cinq à 10 ans a été décrit dans les pays développés, mais en raison de la baisse d'incidence, cette cyclicité s'est atténuée. D'autre part, un pic saisonnier en fin d'automne/début d'hiver a été observé dans certains pays au climat tempéré mais moins prononcé dans les pays tropicaux ou semi-tropicaux (http://www.invs.sante.fr/publications/2009/guide_hepatite_a/fiche2.pdf)

Répandu dans le monde entier, sous forme sporadique ou épidémique (20 à 25 % des cas d'hépatites dans le monde) : environ 1,4 million de nouvelles infections par le VHA chaque année. (20)

❖ **Etiologie**

Le virus de l'hépatite A (HAV) est un picornavirus. Il s'agit d'un virus à ARN sans enveloppe et entouré d'une capsidie protéique. Il existe un seul sérotype du virus. Très résistant dans le milieu extérieur et aux agressions physico-chimiques. (21)

❖ **Transmission**

Il se transmet par voie digestive oro-fécale soit directe (manuportée) soit indirectement par l'eau souillée, contaminée par des selles infectées par le virus d'où une plus forte incidence dans les pays où les réseaux d'eau potable et les stations d'épuration sont de qualité insuffisante. (20)

❖ **Diagnostic**

Le diagnostic d'hépatite A aiguë repose essentiellement sur la sérologie par la mise en évidence d'IgM anti-VHA par méthode immuno-enzymatique.

Les anticorps anti-VHA de classe IgM apparaissent précocement et sont détectables dans le sérum dès les premiers signes cliniques chez 99 % des malades. Ils restent à un titre élevé pendant environ 1 mois pour décroître progressivement et disparaître en 6 mois chez la plupart des patients.

Les anticorps de type IgG apparaissent rapidement après l'apparition des IgM, persistent à un titre élevé pendant de longues années, et témoignent d'une immunité spécifique (IgG anti-VHA), solide et durable. (21)

❖ **Prévention**

La prévention de l'hépatite A repose sur l'hygiène personnelle et collective, en particulier l'hygiène des mains. Les mesures de prévention primaire, l'hygiène de base, sont à rappeler : se laver les mains après être allé aux toilettes, après avoir changé la couche d'un bébé, avant de préparer les repas, avant de manger, avant de donner à manger aux enfants. (20)

❖ **Vaccination**

Le vaccin contre l'hépatite A, (noms commerciaux Havrix et Avaxim), est un vaccin contre le virus de l'hépatite A. Le vaccin protège contre la maladie dans plus de 95 % des cas et assure une durée de protection contre le virus d'au moins dix ans. Le vaccin contient des virus de l'hépatite A inactivés et procure une immunité active contre une infection ultérieure. (<http://www.nrtdoc.co.uk/medicines/100003051.html>.12-03-2007)

2-3-L'hépatite virale B

❖ Epidémiologie et prévalence

Dans le monde, on estime à 2 milliards le nombre de personnes infectées par le virus de l'hépatite B, soit 1/3 de la population mondiale. Parmi eux, 360 millions de personnes souffrent d'une hépatite chronique. Le pourcentage de personnes infectées varie selon la zone géographique et il existe schématiquement 3 zones (21) :

- Les régions de faible endémicité ou moins de 2 % de la population générale a une infection chronique. Elles sont représentées essentiellement par l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord et le Japon.

- Les régions de forte endémicité ou plus de 8 % de la population générale à une infection chronique sont essentiellement les pays en voie de développement (Afrique, Chine, Asie du Sud-est).

- Les régions d'endémicité moyenne ou 2 à 7 % de la population générale est porteuse d'une infection chronique, recouvrent le pourtour méditerranéen, l'Europe de l'Est et l'Amérique Latine.

❖ Etiologie

Le VHB est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) appartenant au groupe des hepadnavirus . L'ADN du VHB est partiellement bicaténaire et mesure 3,2 kb. (22)

❖ Transmission

La transmission de la maladie résulte d'une exposition au sang infectieux ou à des liquides organiques contenant du sang. Parmi les voies possibles de transmission, il est noté (mais la liste n'est pas limitative) :

- transmission par transfusions sanguines ou administration de produits sanguins (rare depuis l'exclusion des donneurs AgHBs + et Ac anti-HBc +).

- transmission iatrogène par matériel non stérilisé (chirurgie, exploration invasive, acupuncture, mésothérapie, soins dentaires) ; L'évolution des règles de stérilisation et la généralisation de l'utilisation de matériel à usage unique permettent de l'éviter.
- transmission par toxicomanie intraveineuse, tatouage, piercing.
- transmission sexuelle. (Les préservatifs sont ici un bon moyen de protection).
- transmission de la mère à l'enfant (transmission verticale); le dépistage de l'Ag HBs durant la grossesse permet la sérovaccination du nouveau-né (dans les premières 48 heures). (23)

❖ Diagnostic

Le diagnostic spécifique d'hépatite virale à VHB repose sur la détection de certains marqueurs sériques :

- anticorps : IgG anti-HBs, IgG anti-HBe, IgM et IgG anti-HBc
- antigènes : HBs et HBe
- ADN du VHB

La détection des antigènes se fait via des tests RIA (Radio Immuno Assay). La recherche d'ADN du VHB sérique se fait par des techniques d'hybridations moléculaires (PCR). (24)

❖ Prévention

Elle repose sur la vaccination mais aussi sur la détection des porteurs de virus et sur certaines mesures destinées à empêcher la diffusion de ce dernier. Ainsi le dépistage chez tout donneur de sang a entraîné une baisse très sensible de ce mode de contamination, de même les programmes d'échanges de seringues chez les toxicomanes. Dans certains cas, une immunothérapie par injection d'immunoglobulines spécifiques chez le sujet récemment contaminé peut prévenir la survenue de l'hépatite. (25)

❖ Vaccination

Un vaccin à base d'antigènes de surface PréS2 et S produit par la levure induit des titres en anticorps protecteurs après 2 injections chez 80 à 91 % des sujets qui n'avaient pas été

protégés auparavant avec un vaccin « conventionnel ». Un autre vaccin renfermant les antigènes PréS1, PréS2 et S (vaccin Hepa-Gene-3) a été testé sur des sujets souffrant d'insuffisance rénale et non répondeurs au vaccin classique. Au bout d'un an, 70 % d'entre eux avaient des titres d'anticorps protecteurs.

D'autres approches existent et sont en cours de recherche comme les vaccins à base d'ADN plasmidique. (www.essentialdrugs.org/emed/archive/200702/msg00052.php. Extraits du sommaire de la revue *Prescrire*, 2007(18 février) n° 280, p18. **Porteuses de l'antigène HBs. Vacciner les nouveau-nés.**)

2-4-L'hépatite virale C

❖ Epidémiologie et prévalence

- Afrique de l'ouest : types 1 et 2

Grande diversité des sous-types

Existence de sous-types non retrouvés ailleurs

- Asie du sud-est, Indonésie : type 1 prédominant

Mais nombreux sous-types du type 3

Types intermédiaires (3 à 6) également rencontrés (Génotype 6a: essentiellement présent à Hong-Kong)

- Egypte et Afrique centrale : 4a
- Afrique du sud : 5a
- Pays industrialisés : 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a et 4a
- France : type 1 (60 à 65% des contaminations)

Sous-type 1a (usage de drogue IV) et 1b (transfusions sanguines) 3a : 20% des malades (usage de drogue IV)

Il existe au moins 6 génotypes, dans le monde, avec prédominance des génotypes 1,2 et 3. En Algérie le génotype 1 représente 78% des cas. (17)

❖ **Etiologie**

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un petit virus à ARN d'environ (60 nanomètres de diamètre), simple brin de polarité positive d'environ 9 400 bases. Avant sa découverte par biologie moléculaire en 1989, il était appelé hépatite « non-A-non-B ». Il s'agit d'un virus enveloppé (l'enveloppe provient de la cellule hôte) et sa capsid est icosaédrique de symétrie cubique. Son genome est un ARN qui possède :

1. des gènes structuraux (C, protéine de core ; E, glycoprotéine d'enveloppe)
2. des gènes non structuraux (NS1 à NS5)

Le virus a été classé dans la famille des Flaviviridae. (17)

❖ **Transmission**

La majorité des transmissions ont donc été constatées par usage de drogue intraveineuse (échange de seringue) ou par transfusion sanguine (avant le dépistage systématique en 1992 du VHC chez les donneurs de sang); Les rapports sexuels protégés sont également recommandés en cas de partenaires multiples. Le contact avec du sang infecté est possible dans d'autres circonstances : n'importe quelle piqûre ou contact d'une plaie, même minime, avec un instrument infecté peut transmettre le virus (tatouage, piercing, sniff, partage du petit matériel d'injection autre que la seringue...).

Les autres précautions à prendre pour éviter la contamination de son entourage consistent à protéger les plaies et coupures immédiatement après désinfection, éviter le partage d'objets en contact avec du sang (certains objets de toilette comme le coupe-ongles, le rasoir, la pince à épiler, brosse à dent...). Le risque de transmission dans ces conditions est alors très faible. (18)

❖ Diagnostic

Les anticorps: Encore compliqué à réaliser et à confirmer il y a quelques années, le test de dépistage de l'hépatite C s'est considérablement amélioré. Une simple prise de sang, et la recherche d'anticorps spécifiques du virus peut être réalisée. (17)

La PCR qualitative (ou ARN qualitatif) : La technique la plus sensible pour apporter la preuve que le virus se multiplie et qu'il est donc certainement actif contre le foie est la technique dite de PCR qualitative. Il s'agit de rechercher l'ARN du virus dans le sang. L'ARN sert au virus à se multiplier, on parle de répllication virale. Si l'on retrouve de l'ARN à un certain taux dans le sang. (17)

La charge virale: Une fois que l'activité du virus est démontrée, il s'agit de connaître l'intensité de sa répllication. Pour cela, il faut mettre en œuvre une technique délicate de PCR quantitative. (17)

Le typage du virus: Il n'existe pas une mais plusieurs hépatites C. Ces différents génotypes, comme les membres d'une même famille, se ressemblent mais ont des particularités propres. Six génotypes différents existent. Il est important de connaître le type de virus qui infecte les patients. (17)

❖ Prévention

Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. La seule protection possible est d'éviter le partage de seringues et toute pratique impliquant des piqûres ou des lésions avec du matériel mal stérilisé ayant pu être contaminé par du sang.

L'hépatite C peut aussi être transmise par des rapports sexuels entraînant des blessures génitales ou anales. Le respect systématique de la première règle, pas *de pénétration sans préservatif*, est donc particulièrement importante. (18)

❖ Vaccination

Il n'existe aucun vaccin à l'heure actuelle contre l'hépatite C. Ainsi, le moyen le plus efficace de lutter contre l'hépatite C réside en la maîtrise du risque de transmission nosocomiale du VHC (transfusions sanguines, injections à risque, etc.) et la politique de réduction des risques chez les usagers de drogues injectables. Le dépistage des personnes à risque, notamment des personnes ayant reçu des produits sanguins avant 1992, constitue également un élément important de la lutte contre cette infection. (17)

2-5-L'hépatite virale E

❖ Epidémiologie et Prévalence

L'hépatite E est très répandue dans la plupart des pays en développement et fréquente dans tous les pays au climat chaud. Elle est très répandue en Asie du Sud-est, en Afrique du Nord et du centre, en Inde et en Amérique centrale. Elle se propage principalement par le biais de la contamination fécale de l'approvisionnement en eau ou en nourriture. Des épidémies d'hépatite E se produisent le plus souvent après de fortes pluies et après les moussons en raison de la perturbation de l'approvisionnement en eau qu'elles entraînent ;Les principaux foyers se situent à New Delhi, en Inde, en Birmanie. (4) L'incidence de l'hépatite E est plus élevée chez les adultes entre 15 et 40 ans. Bien que les enfants contractent aussi souvent cette infection, ils présentent moins souvent une infection symptomatique. Les taux de mortalité sont généralement faibles, car l'hépatite E est une maladie auto-immune "à guérison spontanée", dans la mesure où elle disparaît généralement d'elle-même et que le patient retrouve la santé sans traitement. (26)

❖ Etiologie

Les particules virales ont un diamètre de 27 à 34 nanomètres, n'ont pas d'enveloppe et contiennent un seul brin d'ARN et long d'environ 7300 bases. Ce génome est dit « de polarité positive » qui signifie que le génome viral est directement traduit par la machinerie cellulaire et sert directement d'ARN messager. Les particules virales ont été mises en évidence pour la première fois en 1983 mais sa structure moléculaire a été clonée en 1990 seulement.

Il a été classé initialement dans la famille des caliciviridae. Toutefois, son génome ressemble de très près à celui du virus de la rubéole. Il est maintenant classé comme membre unique du genre Hepevirus, lui-même unique genre de la famille des Hepeviridae. (26)

❖ **Transmission**

- Exposition à de l'eau ou à des produits alimentaires contaminés par le VHE (excréments contenant le virus).
- La transmission interpersonnelle (transmission horizontale) est peu fréquente.
- La transmission par une mère à son nouveau-né (transmission horizontale) est possible.
- Aucune preuve de transmission par le partage d'articles personnels contaminés par le virus.
- Aucune preuve de transmission à la suite d'activités sexuelles. (26)

❖ **Diagnostic**

Comme il n'y a pas de distinction clinique entre l'hépatite E et les autres types d'hépatite virale aiguë, le diagnostic résulte d'examens sanguins mettant en évidence des taux élevés d'anticorps spécifiques de l'hépatite E dans l'organisme ou des fragments de matériel génétique par un test appelé RT-PCR qui malheureusement n'est pas largement disponible.

On doit suspecter l'hépatite E en cas de flambée d'origine hydrique dans un pays en développement, surtout si l'affection est plus grave chez la femme enceinte ou si l'hépatite A a été exclue. (4)

❖ Prévention

La quasi-totalité des infections à HEV étant propagées par la voie féco-orale, une bonne hygiène personnelle et des normes élevées de qualité concernant l'approvisionnement en eau et l'évacuation des eaux usées sont les interventions les plus importantes concernant la santé publique pour la prévention de l'hépatite E.

Pour les voyageurs qui se rendent dans des zones à forte endémicité, les précautions d'usage en matière d'hygiène concernant l'eau et les produits alimentaires sont recommandées. Il s'agit notamment d'éviter l'eau de boisson et/ou la glace de qualité inconnue et de consommer des fruits de mer crus et des fruits ou des légumes crus qui ne sont pas pelés ou apprêtés par le voyageur lui-même.(4)

❖ Vaccination

Il n'existe actuellement aucun vaccin disponible dans le commerce permettant d'éviter l'hépatite E. Plusieurs études en vue de la mise au point d'un vaccin efficace sont cependant en cours. (4)

2-6-L'hépatite virale G

❖ Epidémiologie et prévalence

Les études réalisées chez les donneurs de sang constituent un reflet de la diffusion de ce virus dans la population générale. Aux États-Unis une prévalence de l'ordre de 2 % a été mise en évidence chez les donneurs de sang. Deux catégories de sujets sont fréquemment infectées par le VHG/VHGB-C :

- Les sujets polytransfusés, hémophiles, hémodialysés...
- Les sujets infectés par un virus transmissible par le sang (VHC, virus de l'hépatite B ou VHB, VIH). (17)

❖ **Etiologie**

L'HGV, comme l'HCV, a été mis en évidence par des techniques de biologie moléculaire ayant permis d'isoler des séquences génomiques dans du sérum de sujet infecté. Ce nouveau virus est proche de l'HCV et se classe dans la famille des *Flaviviridae*. Il est largement répandu (4 % de la population générale, donneurs de sang compris). Son pouvoir pathogène est en première analyse très limité et il ne semble pas hépatotrope. Mieux vaudrait donc l'appeler virus G plutôt que HGV. (17)

❖ **Transmission**

- Le virus se transmet par le sang ou les produits sanguins infectés.
- Le VHG/VGB-C peut se transmettre par le partage d'articles personnels contaminés et par d'autres comportements analogues (transmission parentérale). Il peut aussi être transmis par une mère à son nouveau-né lors de l'accouchement (transmission verticale) ou par diverses activités sexuelles. (17)

Diagnostic

Le diagnostic d'une infection à VHG/VHGB-C repose actuellement sur la détection de l'ARN viral dans le sérum par des techniques de biologie moléculaire basées sur l'amplification génique : *polymerase chain reaction* (PCR). (17)

❖ **Prévention**

Les personnes qui viennent régulièrement en contact avec le sang ou les produits sanguins d'autres personnes doivent s'efforcer de se protéger en portant des gants afin de réduire le risque de propagation des virus. Les personnes qui font usage de drogues injectables doivent veiller à utiliser des aiguilles propres et stérilisées. Le fait de partager avec d'autres personnes des aiguilles, des seringues ou d'autres équipements liés à l'utilisation de drogues constitue un risque d'infection. (17)

- ❖ **Vaccination** Il n'existe pas de traitement recommandé contre l'hépatite G. (17).

Tableau 2 : hépatites virales. (27).

Caractéristique	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE	VHG
-Virus						
-famille	<i>Picornavirus</i>	<i>Hépadnavirus</i>	<i>Flavivirus</i>	<i>Viroïde</i>	<i>Calicivirus</i>	<i>Flavivirus</i>
-Genre	<i>Hépatovirus</i>	<i>Orthohepadnavirus</i>	<i>Hepcivirus</i>	<i>Deltavirus</i>	/	
-Taille	27	42	50	28-35	32-34	
-Enveloppe	-	+	+	+	-	
-Symétrie	Icosaédrique	Icosaédrique	Icosaédrique	Sphérique	Icosaédrique	
-Acide nucléique	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN	
-Taille de génome	7,5KB	3,2 KB	9,5	1,7 KB	1,7 KB	
Détection	Sérologie	Antigénémie Sondes ADN Sérologie	Antigénémie Sondes ADN Sérologie	Antigénémie Sondes ADN Sérologie	Par exclusion des 4 autres	/
Source humain	Selle (essentiellement)	Sang et dérivés, salive, sperme	Sang et dérivés	Sang et dérivés	Selles	/
Transmission	Fécale Orale	-Transfusés -Toxicomanes -Contacts intimes -Percutanée verticale	Transfusés Toxicomanes Contacts intimes	Fécale Orale	Sanguine (sexuelle ?) Fécale - orale	Sanguine sexuelle
Incubation	15 – 45 j	60 – 80 j	40-100 j	20- 50 j	20 – 55 j	/
Mortalité	Très faible	Importante	Importante	Très importante (coinfection VHB)	Possible (femme enceinte)	/
Passage à Chronicité	Non	Environ 10% (cirrhose, cancer)	Supérieur 10%	Supérieur VHB	Apparemment non	Faible
Traitement Curatif	Non (une évolution favorable est la règle)	+/- (interféron) très onéreux	+/- (interféron) très onéreux	Non	Non	/
Vaccin	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non

3-La co-infection

La co-infection VIH/ VHC ou VHB est fréquente du fait des voies de transmissions communes à ces trois virus. Actuellement, on connaît les interactions délétères entre ces virus notamment l'accélération de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC et le VHB par le VIH (1, 3-6) il est donc urgent d'assurer une prise en charge thérapeutique correcte des patients co-infectés VIH/VHC ou VHB. **(27)**

4-Mode de transmission de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C (VHC) se propage par voie sanguine et peut être transmis des façons suivantes :

- lors d'échanges de seringues pour l'usage clandestin de drogues illicites.
- lors de l'utilisation d'instruments et de seringues non stériles pour les tatouages et les piercings.
- lors de la transplantation d'un organe (rein, foie ou pancréas) reçu d'un donneur infecté par le VHC. Cependant, les donneurs d'organes au Canada et aux États-Unis sont soumis à des tests de dépistage de l'infection par le VHC. Ainsi, le risque est faible d'être infecté par le virus après une transplantation d'organe.
- lors d'une transfusion sanguine. C'était autrefois une des principales causes de propagation du virus de l'hépatite C. Mais, de nos jours, les tests de dépistage pratiqués sur tous les échantillons de sang donné ont presque fait disparaître ce canal de propagation du virus.
- lors d'échanges d'articles d'hygiène personnelle, tels que rasoirs, ciseaux, coupe-ongles ou brosse à dents, avec une personne infectée.
- lors de comportements sexuels à risque élevé (rapports sexuels avec plusieurs partenaires ou sans faire usage de préservatifs).
- Chez environ 30% des sujets infectés aucun facteurs de risque n'est retrouvé mais une transmission par voie percutanée (soins dentaires, endoscopies, acupuncture). **(18)**
- Les formes sporadiques (sans source de contamination connue) sont fréquentes représentées 20% des hépatites . **(27)**

5- L'évolution de la maladie

5-1-Hépatite aiguë

Quand elle entre en contact avec l'organisme l'hépatite est appelée « aiguë ». La période d'incubation et la sévérité de l'hépatite aiguë seraient liées à l'importance de l'inoculum.

La période d'incubation moyenne est de 2 à 26 semaines. (Moyenne:7 à 9 semaines).

15 % des personnes infectées ont une guérison spontanée en rejetant le virus de leur organisme. (2) 80% des personnes présentent une hépatite aiguë anictérique (sans jaunisse, avec peu ou pas de symptômes). 20% ont une hépatite ictérique. Fatigue, nausées, perte d'appétit, douleurs du côté droit au dessus de l'abdomen, puis urines foncées et jaunisse.

La maladie dure de 2 à 12 semaines. Les transaminases s'élèvent avant l'apparition des symptômes (ils peuvent atteindre 10 fois la normale). Les anticorps anti-VHC ne sont pas toujours détectables au stade aiguë de l'hépatite. La séroconversion survient dès fois tardivement, une ou plusieurs semaines après le pic des transaminases. Les hépatites aiguës C fulminantes sont rares et observées chez moins de 1% des patients. (2)

5-1-1- Diagnostic de l'hépatite aiguë

La réplication virale est détectable une à deux semaines après la contamination. Au moment de l'hépatite aiguë, les anticorps anti-VHC ne sont présents que dans 50 % à 70 % des cas. Chez les autres malades, ils apparaissent trois à six semaines après l'épisode aiguë (3) (4) (5). Au cours d'une hépatite aiguë, les anticorps anti-VHC et l'ARN du VHC doivent être recherchés, respectivement par un test ELISA et par une technique moléculaire sensible, en même temps que les autres marqueurs d'hépatites virales. (27) En l'absence de tout marqueur sérologique d'hépatites virales, la présence de l'ARN du VHC permet le diagnostic d'hépatite aiguë C qui sera confirmé quelques semaines plus tard par une nouvelle recherche d'anticorps anti-VHC montrant la séroconversion. (27) L'absence d'anticorps et d'ARN viral rend le diagnostic d'hépatite aiguë C hautement improbable. Lorsque les anticorps anti-VHC et l'ARN viral sont simultanément présents, il est difficile de faire la différence entre une hépatite aiguë C, l'exacerbation d'une hépatite chronique C ou une hépatite aiguë d'autre cause survenant chez un porteur chronique du VHC.

5-2- Hépatite chronique

Après 6 mois dans l'organisme l'hépatite devient chronique. Elle évolue lentement, souvent sans symptôme mais elle peut causer des dommages aux cellules du foie en provoquant des fibroses (cicatrices), évoluer en cirrhose, et mener à un cancer. (20% des personnes infectées développeront une cirrhose, 3% un cancer du foie.

On dit que c'est une maladie silencieuse car à part une grande fatigue quotidienne et un manque d'énergie constant, beaucoup n'ont pas d'autres troubles. Pourtant certaines personnes se plaignent de douleurs et ou de démangeaisons du côté du foie, de sueurs nocturnes, de nausées constantes, de douleurs articulaires et musculaires. (28)

5-2-1- Hépatite chronique avec transaminases normales

Environ 25% des patients avec transaminases normales mais ARN détectable. Ces patients sont souvent détectés lors d'un dépistage. Ils n'ont généralement aucun symptôme, mais 90% d'entre eux ont des lésions hépatiques chroniques à la biopsie.

Ces lésions sont généralement minimales (surtout en l'absence d'antécédents alcooliques ou infection VIH). Cela nécessite une surveillance des transaminases 2 fois par an. (28)

5-2-2- Hépatite chronique minime

Transaminases modérément élevées. A la biopsie, lésions d'activité et fibrose minime. Ce groupe représente environ 50% des patients. Phase asymptomatique, généralement les patients se plaignent de fatigue anormale. (28)

5-2-3- Hépatite chronique modérée ou sévère

Ce groupe représente environ 25% des patients atteints. Difficile à différencier de l'hépatite chronique minime (c'est la biopsie qui va faire la différence), bien que les transaminases soient plus élevées (ce qui n'est pas un facteur pronostic pour un malade donné). A la biopsie, lésions plus marquées d'activités et une fibrose + ou - extensive. C'est une phase plus sévère, généralement asymptomatique, la fatigue n'étant pas reliée à l'intensité de la maladie. (28)

5-2 -4-Diagnostic de l'hépatite chronique

Les anticorps anti-VHC doivent être recherchés par un test ELISA chez tout malade ayant une hépatopathie chronique. S'ils sont présents, l'ARN viral doit être recherché par une technique sensible et la mise en évidence de la réplication virale permet le diagnostic d'infection chronique par le VHC (28). L'ARN viral doit également être recherché par une

technique moléculaire sensible lorsque l'étiologie virale C d'une hépatopathie chronique est suspectée malgré l'absence d'anticorps anti-VHC. L'hépatite chronique C " séro-négative " est cependant très exceptionnelle chez les sujets immunocompétents. Avec les tests sérologiques actuels, elle peut se voir, mais rarement, chez certains hémodialysés ou en cas d'immunodépression profonde (28). Chez ces malades, les anticorps anti-VHC peuvent réapparaître au cours du suivi, au gré des fluctuations de l'immunité, donnant l'impression d'une séroconversion chez d'authentiques porteurs chroniques du virus.

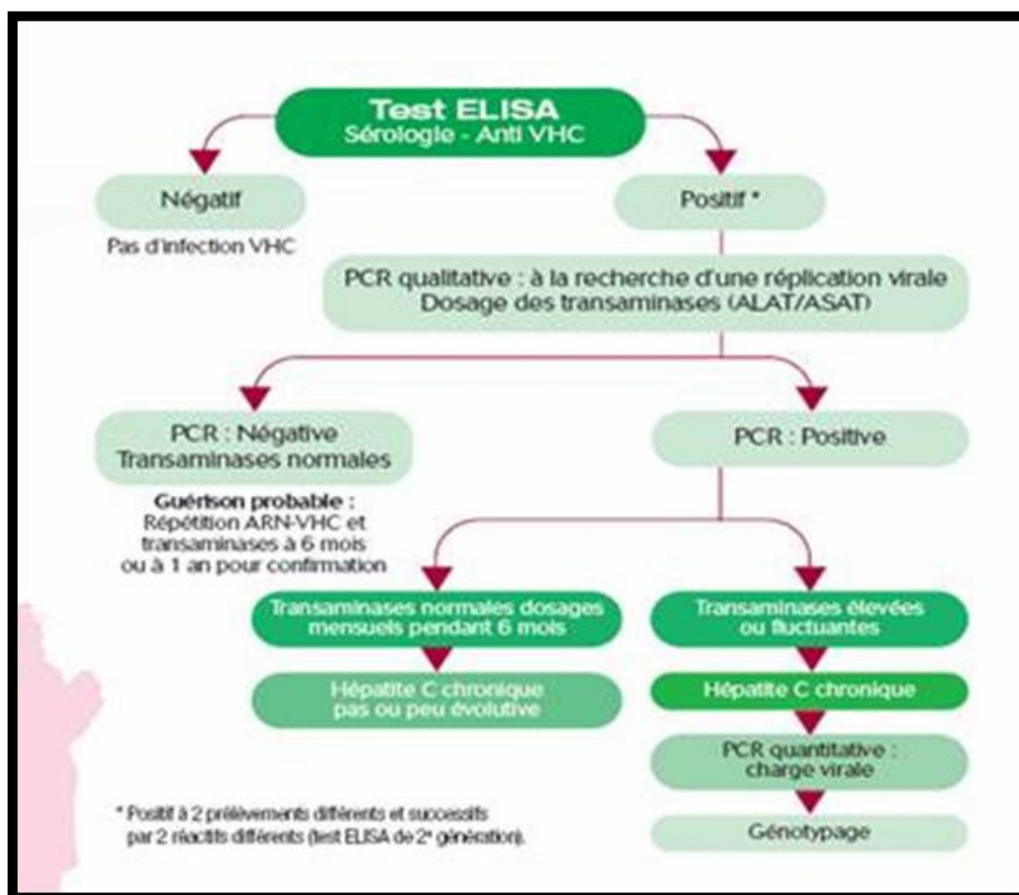


Figure 9 : Diagnostic de l'hépatite (28).

6-Complications hépatiques

Les complications de l'infection par le VHC sont nombreuses. L'apparition et l'évolution des lésions sont liées au virus et à l'intensité de la réplication virale, la réponse immunitaire de l'hôte joue un rôle prépondérant ainsi dans l'évolution de la maladie. Ces agressions aboutissent au développement d'une fibrose qui elle-même contribue à l'installation de la cirrhose. (17)

6-1-La fibrose hépatique

La fibrose hépatique est la résultante commune aux maladies chroniques du foie, caractérisée par l'accumulation anormalement élevée de constituants de la matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique. Elle perturbe les échanges métaboliques entre secteur vasculaire et hépatocytes, concourant au développement de l'insuffisance hépatique et de l'hypertension portale.

Sa progression peut conduire à la cirrhose (28). Le diagnostic et l'évaluation du degré de la fibrose hépatique, essentiels à la prise en charge des patients, ont reposé chronologiquement sur l'autopsie, la clinique, la biologie hépatique de routine, la ponction-biopsie hépatique, l'échographie, les tests sanguins non invasifs de fibrose et enfin de l'élastométrie (28).

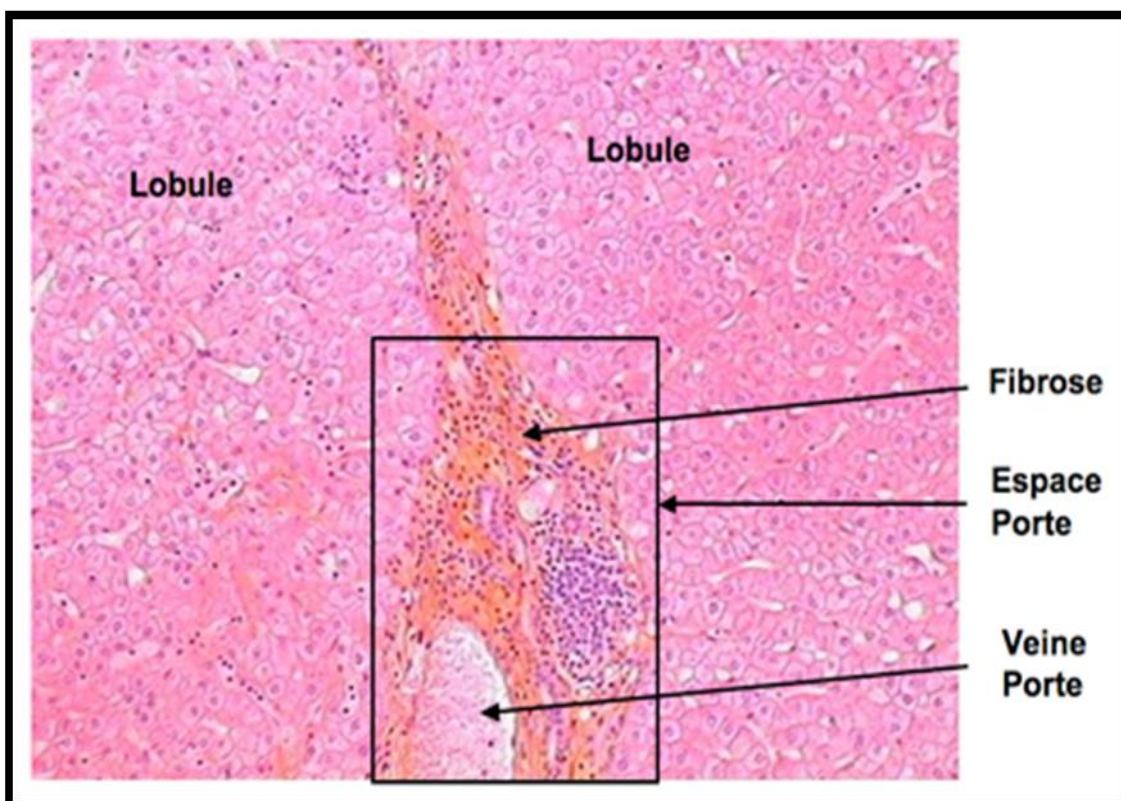


Figure 10 : Fibrose du foie F1 au microscope électronique (28).

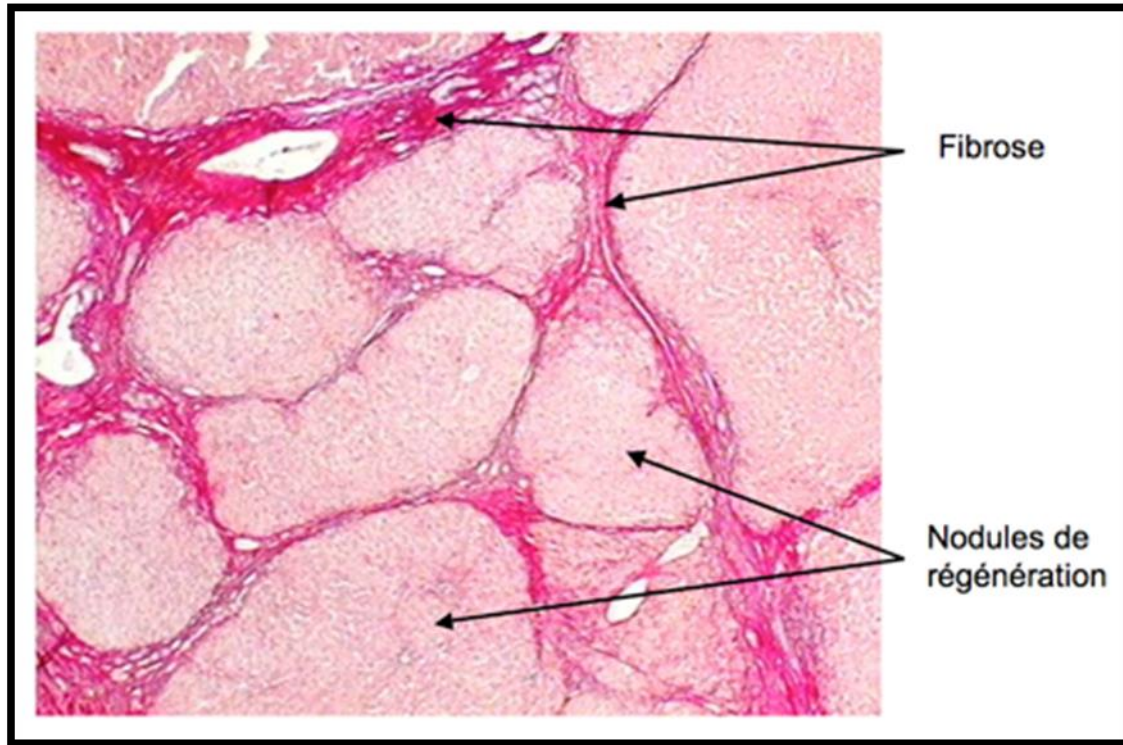


Figure 11 : Fibrose du foie F4 au microscope électronique (28).

6-2-Cirrhose

La cirrhose se manifeste chez environ 20 pour cent des patients infectés chroniquement. L'intervalle moyen entre l'exposition et l'apparition de la cirrhose va de trois à 44 ans, et elle semble être plus longue chez les patients ayant un diagnostic histologique de légère activité, en comparaison à ceux qui sont atteints d'un degré plus élevé d'inflammation, surtout si elle est sévère. On reconnaît généralement que la cirrhose est une manifestation tardive qui risque peu d'apparaître avant la première décennie après l'exposition.

La biopsie hépatique est utile pour établir le stade de la maladie chez ceux qui sont porteurs de l'ARN du VHC et de transaminases élevées, et elle est la seule méthode fiable permettant de poser un diagnostic de cirrhose puisqu'il se peut qu'il n'y ait aucune évidence clinique. La présence d'une fibrose grave et d'altérations nécroinflammatoires permet de prédire l'apparition d'une cirrhose.^{3, 58} Le pronostic est aussi lié à la gravité de la fibrose par rapport

au temps ou à la durée de la maladie. La principale complication de la cirrhose est l'hypertension portale menant aux varices oesophagiennes, à l'ascite et à l'insuffisance hépatique. (29).



Photo 1 : Cirrhose du foie (17)

6-3-Le carcinome hépatocellulaire

L'hépatocarcinome est exceptionnel en l'absence de cirrhose ; il survient habituellement sur une cirrhose compensée et reste asymptomatique longtemps. Si la cirrhose par elle-même est essentielle au développement du carcinome, l'existence d'interactions entre les protéines structurales et non structurales du VHC et les protéines cellulaires impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose (défaut de mort cellulaire) suggèrent un rôle oncogénique direct du virus. Par ailleurs, la coinfection par le virus de l'hépatite B augmente probablement le risque de carcinome hépatocellulaire bien que les 2 virus puissent mutuellement inhiber leur réplication. Chez un malade ayant une cirrhose virale C, la constatation sur la PBH de lésions considérées comme précancéreuses ou associées au cancer doit être clairement

indiquée sur le compte-rendu biopsique et incite à rapprocher les examens de dépistage d'un carcinome hépatocellulaire susceptible d'être traité. (29)

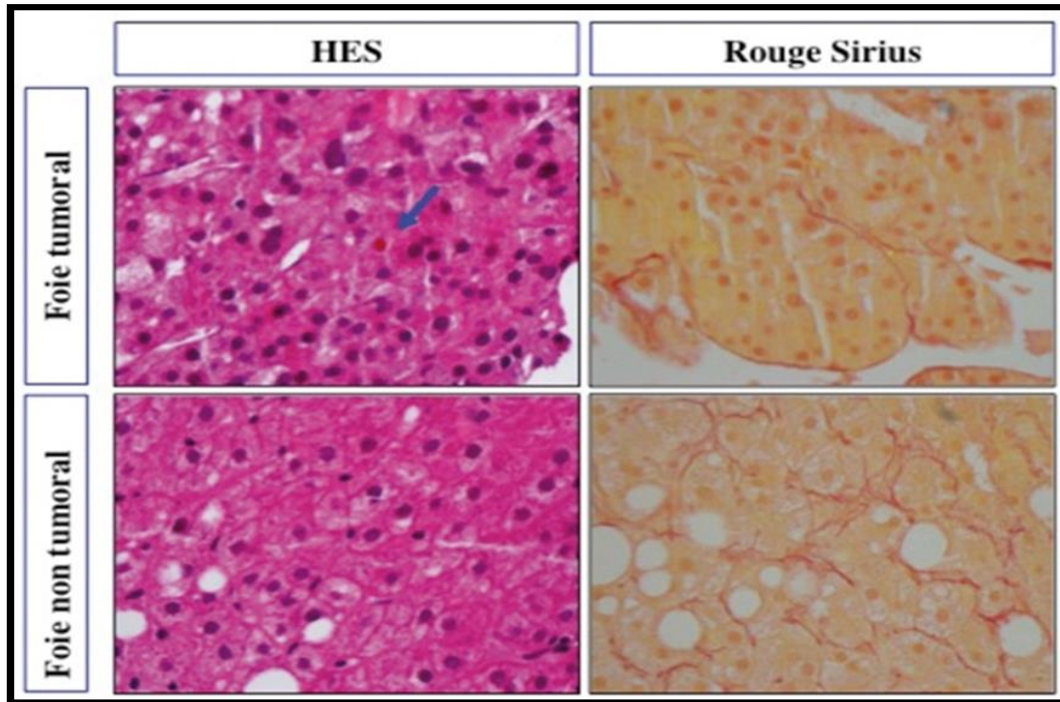


Figure 12. Carcinome hépatocellulaire bien différencié. Le diagnostic repose sur des critères morphologiques, architecturaux et cytologiques. Par rapport aux hépatocytes non tumoraux (en bas), les rapports nucléocytoplasmiques sont augmentés et la densité cellulaire est élevée. À droite, sur la coloration par le rouge Sirius, le réseau sinusoidal est nettement diminué (en haut) par rapport à celui du foie non tumoral (en bas). La flèche indique la production de bile par les cellules tumorales FM BIOPSIE (17).

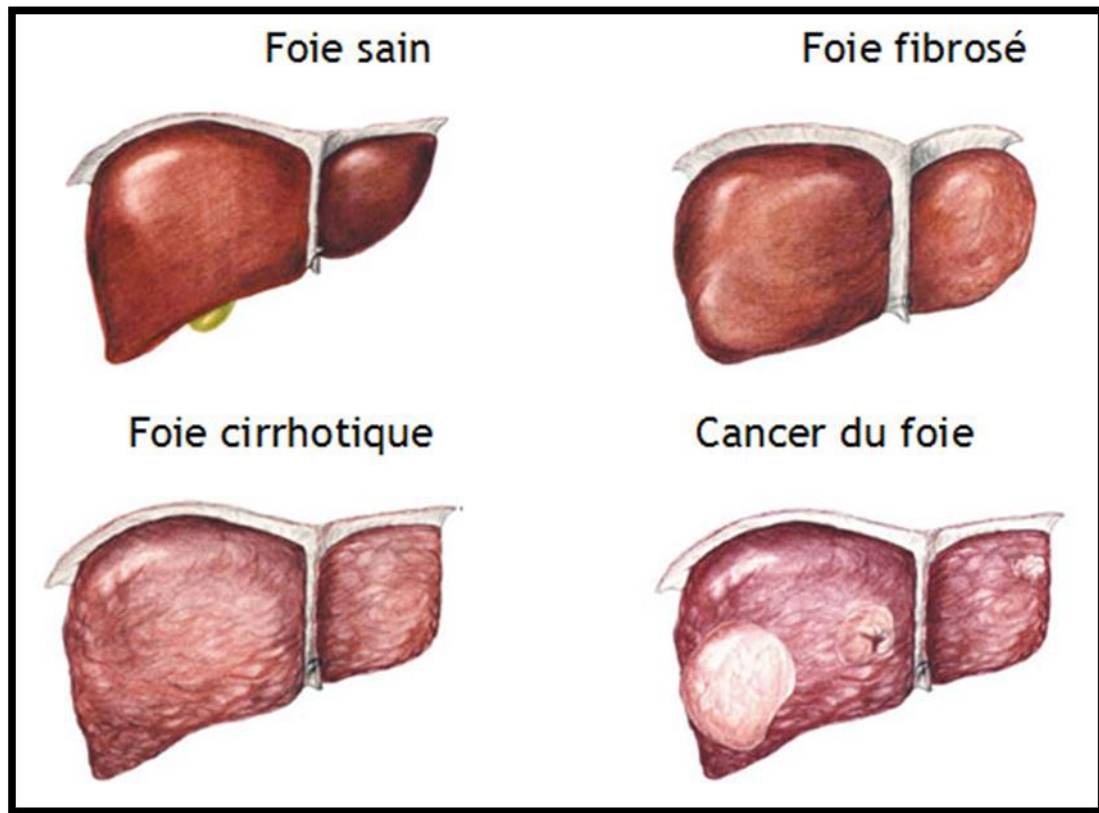


Figure 13: L'évolution du cancer du foie (17).

6-4-Complications extra-hépatiques

L'infection par le VHC semble aussi liée à plusieurs autres conditions, peut-être par le déclenchement de réactions auto immunes :

- cryoglobulinémie (type II mixte essentiel)
- glomérulonéphrite membraneuse
- porphyrie cutanée tardive
- anémie aplasique

D'autres associations possibles sont aussi le syndrome de Sjögren, l'ulcère cornéen de Mooren, le lymphome malin à cellules B non hodgkinien, la thyroïdite et le purpura thrombopénique immun. (17)

6-5-Le Lymphome

Une relation entre l'infection par le VHC et la survenue de lymphomes non hodgkiniens a été suggérée. Ces lymphomes de phénotype B, inconstamment associés à une cryoglobulinémie mixte sont habituelle de bas grade et ont souvent une localisation extra ganglionnaire, en particulier hépato-splénique. L'infection par le VHC entraînerait une stimulation antigénique chronique qui favoriserait les mutations oncogéniques dans les cellules lymphoïdes et serait ainsi à l'origine de leur prolifération néoplasique. De plus, comme pour le carcinome hépatocellulaire, la participation directe de protéines structurales et non structurales du VHC dans la genèse du lymphome pourrait également être envisagée. Il est intéressant de noter qu'un traitement antiviral efficace par l'interféron seul ou associé à la ribavirine est capable d'induire une rémission complète de ce type de lymphome. (30)

6-6-Manifestations extra-hépatiques fortuites

D'autres manifestations extra-hépatiques tels que le lupus systémique, la dermatopolymyosite, la polyarthrite non rhumatoïde, l'ulcère cornéen de Mooren, la fibrose pulmonaire, la leuco-encéphalite multifocale progressive, la polyradioculonévrite chronique, l'érythème noueux et le diabète non insulino-dépendant ont été rapportées mais le lien de cause à effet avec le VHC n'a pas été prouvé. (19)

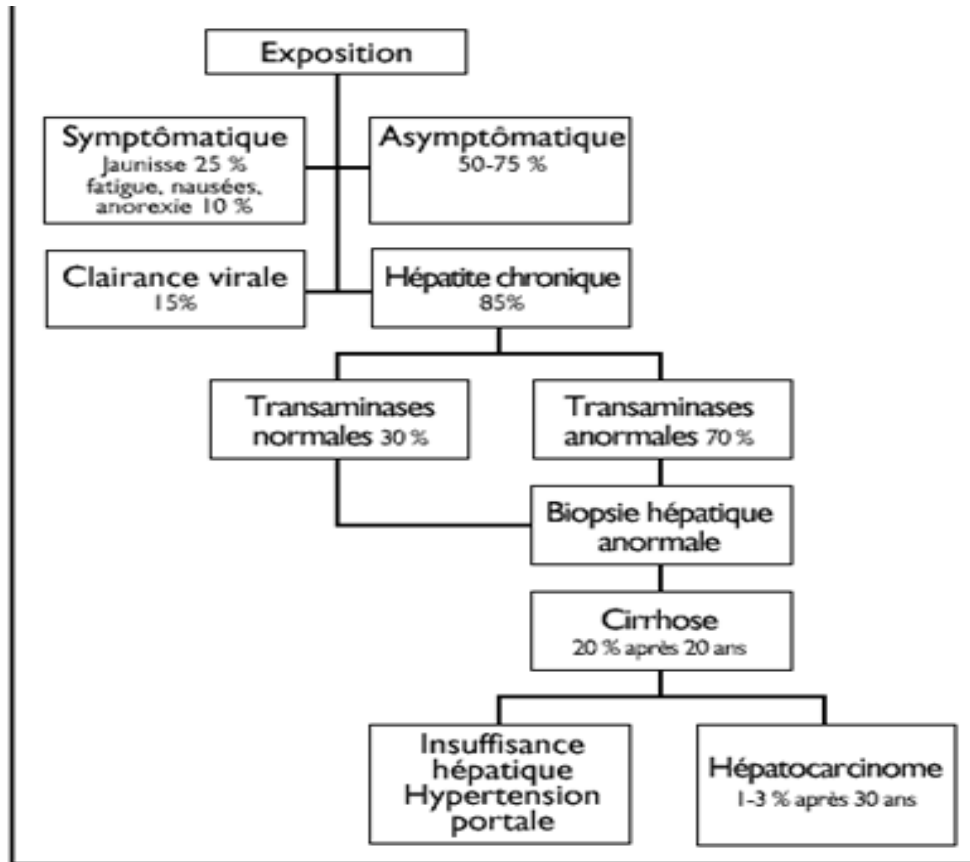


Figure 14: Séquelles possibles de l'exposition au VHC. (www.santepublique.gc.ca)

1-Techniques biologiques de diagnostic du VHC

Le diagnostic des infections par le VHC repose sur deux types de tests : des tests, qui mettent en évidence les anticorps dirigés spécifiquement contre le virus, et les tests fondés sur les techniques de biologies moléculaires, qui mettent en évidence les constituants de la particule virale. (31)

2-Tests de l'hépatite C

- Sérologie pour l'hépatite
- ELISA pour détecter les anticorps de l'hépatite C
- Test PCR de l'hépatite C
- Elévation des enzymes du foie
- Une biopsie du foie montre une inflammation chronique
- Deux catégories de tests virologiques peuvent être utilisées dans la prise en charge et le suivi des malades infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). Les uns détectent des anticorps spécifiques, marqueurs indirects de l'infection; les autres mettent en évidence, quantifient et/ou caractérisent les constituants des particules virales (ARN génomique et antigènes viraux), marqueurs directs de l'infection. Ces tests jouent aujourd'hui un rôle de premier plan dans le diagnostic de l'infection, l'orientation des choix thérapeutiques et l'évaluation de la réponse virologique au traitement. (31)

2-1-Tests sérologiques de détection des anticorps anti-VHC

Les anticorps anti-VHC peuvent être détectés dans le sérum ou le plasma par des tests immuno-enzymatiques de type " enzyme-linked immunosorbent assay " (ELISA), fondés sur l'utilisation de microplaques ou de billes de polystyrène couvertes d'antigènes viraux. Différents kits commerciaux, dits "de troisième génération", peuvent être utilisés. Ils détectent des mélanges d'anticorps dirigés contre plusieurs épitopes viraux, La spécificité des tests ELISA de troisième génération est de l'ordre de 99 % (32).

2-2-Tests sérologiques de détermination du génotype

Le génotype du VHC peut être déterminé indirectement par la mise en évidence d'anticorps spécifiques des 6 types par un test ELISA compétitif, selon une technique improprement

baptisée " sérotypage " (Murex® HCV Serotyping 1-6 Assay, commercialisé en France par Abbott Diagnostic, Chicago, Illinois). L'incapacité de ce test à identifier les sous-types ne pose pas de problème pratique, car seule l'identification du type est utile à la prise en charge thérapeutique. Le test de sérotypage est positif et interprétable (présence d'anticorps spécifiques de type) chez environ 90 % des sujets ayant une hépatite chronique C immunocompétents et la concordance avec les tests moléculaires de détermination du génotype est globalement de l'ordre de 95 %, meilleure pour le type 1 que pour les autres types (31,32). La sensibilité du test est moins bonne chez les malades immunodéprimés. (33)

Des réactivités mixtes peuvent être observées, mais on ne sait pas si elles témoignent de réelles infections mixtes ou de réactivités croisées entre types différents. (33)

2-3-Tests de mesure de la charge virale

La charge virale peut être mesurée dans le sérum ou le plasma par deux types de technique: les techniques d'amplification de la cible et les techniques d'amplification du signal. (34)

2-3-1- Techniques d'amplification de la cible PCR ou TMA

Les techniques actuelles de quantification sont fondées sur une amplification compétitive de l'ARN viral avec un ARN synthétique dont une quantité connue est ajoutée à l'échantillon au début de la réaction. La charge virale est calculée par comparaison à une courbe standard établie en parallèle. Ces techniques compétitives seront vraisemblablement remplacées par la PCR dite " en temps réel ", où la quantification de l'ARN se fait pendant la réaction dans le tube fermé (34).Elle est très spécifique et permet la quantification de la charge virale.

2-3-2-Techniques d'amplification du signal

Elles sont aujourd'hui exclusivement représentées par la méthode des " ADN branchés ", qui permet la détection sans amplification de faibles quantités d'ARN viral après hybridation à un support solide ; L'intervalle de quantification linéaire de ces tests peut être augmenté en retestant après dilution les échantillons donnant une valeur supérieure à la limite supérieure de quantification du test. La spécificité des tests de mesure de la charge virale est de l'ordre de 98% à 99 % et le génotype viral n'affecte pas leur exactitude. Une unité standardisée de mesure de la charge virale du VHC est aujourd'hui disponible: l'unité internationale (UI)/ml (34). Elle doit être utilisée, quelle que soit la technique employée, à l'exclusion de toute autre

unité de mesure. Il est recommandé de ne pas tenir compte de différences ou de variations de moins de $\pm 0,5 \log$ (c'est-à-dire de variations de moins d'un facteur. **(33)**)

***Intérêt de ce test de sérologie**

-Qualitativement

- mise en évidence d'une répllication virale,
- diagnostic de l'infection chez un enfant né de mère infectée,
- suivi virologique des malades traités,
- évaluation de l'efficacité thérapeutique,
- imputabilité du virus de l'hépatite C au cours d'une hépatopathie,
- prise en charge des couples en vue d'une assistance médicale à la procréation. n'est pas un critère de sévérité de la maladie.
- La charge virale détermine la durée du traitement.
- Elle ne peut servir que pour les malades traités. **(33)**

-Quantitativement

- La charge virale est exprimée en UI/ml. Elle est utilisée pour un bilan pré-thérapeutique et au suivi des patients traités.
- La charge virale permet de définir les patients sans réponse virologique précoce (génotype 1 après 12 semaines de traitement). La non réponse est définie comme une virémie toujours positive à S 12 avec une diminution de moins de 2 log (division par 100) de la charge virale avant et après traitement.
- Le taux de virémie quantitative. **(33)**

2-4-Tests moléculaires de détermination du génotype

La détermination du génotype peut être réalisée par des techniques de biologie moléculaire, toutes fondées sur une PCR initiale (techniques dites de " génotypage "). La méthode de référence est le séquençage direct de la région NS5B du génome viral, suivi de l'alignement de la séquence obtenue avec des séquences de référence et de leur analyse phylogénique. **(35)**

2-5-Tests de détection et de quantification de l'antigène de capsid du VHC

Un test ELISA de détection qualitative de l'antigène de capsid du VHC a été développé pour permettre de réduire la fenêtre sérologique précédant la séroconversion en qualification des dons de sang .Par ce test, l'antigène de capsid est détecté en moyenne un à deux jours après l'ARN viral, alors que la fenêtre sérologique est en moyenne de 7 à 8 semaines **(35)**. Un test ELISA quantitatif utilisant le même anticorps monoclonal et comportant une étape préliminaire de dissociation des complexes antigène-anticorps a également été développée pour être utilisé dans la prise en charge des malades infectés par le VHC (Total HCV core Ag assay, **(36)**). Le titre d'antigène de capsid circulant est corrélé à la charge virale et sa mesure peut être utilisée comme un marqueur de celle-ci. La détection-quantification de l'antigène de capsid du VHC est cependant moins sensible que les tests moléculaires pour la mise en évidence d'une répllication virale, puisqu'il ne détecte pas la répllication en deçà d'une charge virale de l'ordre de 20 000 UI/ml. **(36)**

3-La biopsie du foie

La biopsie du foie (ponction-biopsie hépatique) consiste à prélever un minuscule fragment du foie afin de l'observer au microscope. Quand on a une hépatite virale chronique, c'est un des examens utiles pour évaluer l'état du foie et décider, ou non, d'un traitement. Elle donne une information sur l'importance de la fibrose et sur l'activité de l'hépatite. Le résultat est généralement donné par le score Métavir : le stade de fibrose (de F0 à F4), les lésions du foie, et l'activité de l'hépatite (de A0 à A3). IL faut attendre au moins deux semaines pour avoir le résultat. Biopsie du foie. **(37)**

3-1-Manipulation de la biopsie

La biopsie doit être effectuée à l'hôpital, sous anesthésie locale (exceptionnellement générale), un examen sanguin sera effectué à jeun. Il faut également repérer l'endroit où prélever grâce à une échographie du foie, juste avant la biopsie.

L'examen se fait en position allongée sur le dos ou sur le côté gauche La biopsie nécessite une aiguille un peu plus grosse et suit le même trajet, entre deux côtes. Elle ne dure que quelques secondes. . Une collation vous sera donnée peu avant de partir

Une nuit à l'hôpital peut être recommandée. **(37)**

4-La fibrose hépatique

Une nouvelle technique d'évaluation du degré de fibrose hépatique est en cours de validation. Il s'agit du Fibrotest, c'est-à-dire d'un dosage sanguin de cinq marqueurs biochimiques de fibrose (gamma GT, bilirubine, haptoglobine, apolipoprotéine a-1, alpha 2 macroglobulines). Le Fibrotest permettra d'éviter la PBH (ponction biopsie hépatique) une fois sur deux. (38)



Photo 2 :L'évaluation de la fibrose hépatique de l'hépatite chronique C. (38)

Tableau 03 : Score A (activité) (38).

Absence	A0
Minime	A1
Modérée	A2
Sévère	A3

Tableau 04 : Score F (fibrose) (38).

Absence de fibrose	F0
Fibrose portale stellaire sans septa	F1
Fibrose portale avec rares septa	F2
Nombreux septa sans cirrhose	F3
Cirrhose	F4

5-Tests biochimiques et fonctionnels du foie

L'alanine aminotransférase (ALAT), anciennement appelée SGPT, est une enzyme produite par les cellules du foie (hépatocytes). Le taux d'ALAT contenu dans le sang augmente lorsque les hépatocytes sont endommagés ou détruits à un rythme plus élevé qu'à la normale. Les drogues, l'alcool, les toxines, les virus et d'autres substances causent des dommages aux cellules hépatiques qui peuvent contribuer à l'élévation des taux d'ALAT. La mort des cellules du foie cause également une augmentation des taux d'ALAT. Le niveau d'ALAT peut correspondre approximativement à la quantité de cellules mortes ou à l'étendue de l'inflammation (la réaction du système immunitaire en cas d'irritation ou de blessure) du foie, mais ce n'est pas toujours le cas. Par exemple, certaines personnes dont le VHC est avancé ont des niveaux relativement normaux d'ALAT. Près de 30 % des personnes atteintes du

VHC ont un taux normal d'ALAT. La plupart des personnes dont les niveaux d'ALAT sont continuellement normaux présentent de légers cas de fibroses ou aucun fibrose et leur VHC progresse à un rythme plus lent comparativement aux patients ayant des niveaux élevés d'ALAT. Les niveaux d'ALAT sont utilisés pour évaluer le degré d'inflammation et de dommage au foie à n'importe quel moment dans la progression de la maladie. Les niveaux normaux d'ALAT, les valeurs dites normales pour chaque test de laboratoire, peuvent varier d'un laboratoire à un autre. Toutefois, les taux habituellement rapportés se situent entre 0 et 40 UI/L. La recherche d'une tendance au fil du temps est plus importante qu'une seule valeur. Par exemple, une mesure répétitive de 100 peut être « normale » pour une personne dont les résultats se situent toujours aux alentours de cette valeur. Toutefois, une mesure de 225 pour cette personne peut signaler une augmentation de l'inflammation ou de la mort cellulaire qui exige une évaluation plus approfondie. (39)

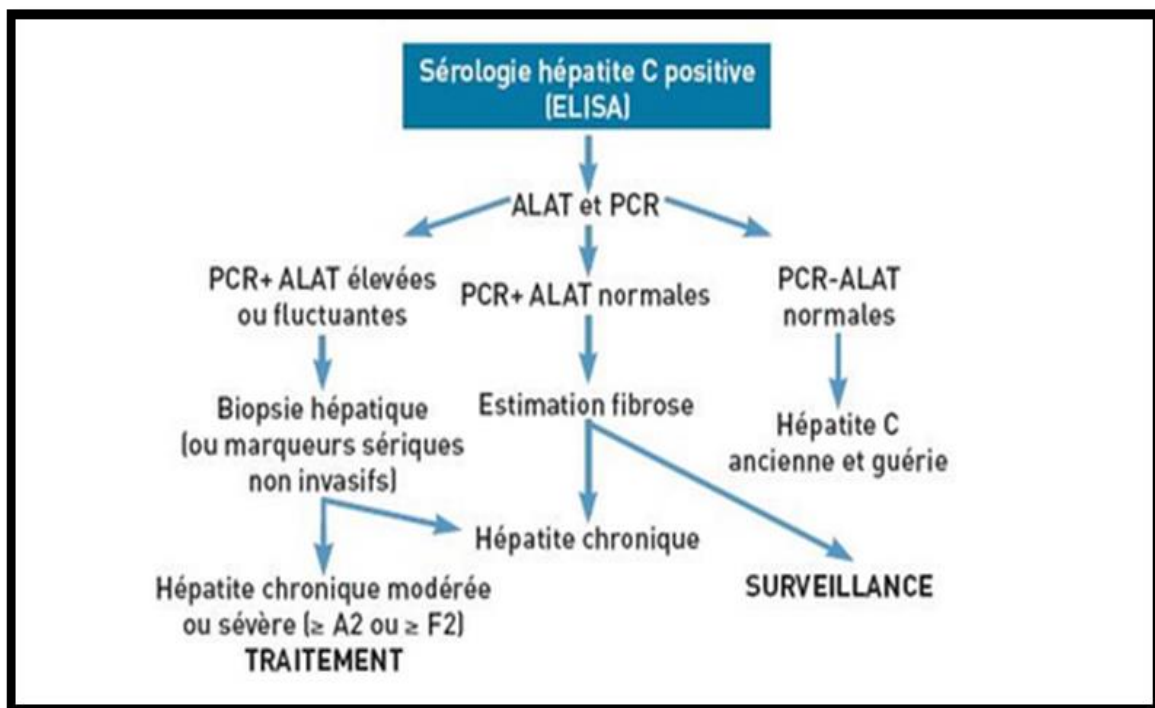


Figure 15 : la sérologie du foie

(<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>.- 12 07 2012)

6-Le traitement de l'hépatite chronique C

C'est en 1986 qu' Hoofnagle et al ont suggéré, pour la première fois, que l'interféron a pourrait avoir une efficacité dans le traitement des hépatites chroniques non A-non B. (40)

Les interférons sont des protéines extra-cellulaires impliquées dans la signalisation; elles appartiennent à la famille des cytokines. Elles peuvent être produites à la suite d'infections virales et ont la propriété d'induire dans les cellules un état de résistance à nombre d'entre elles. Elles présentent également des propriétés anti-prolifératives, anti-tumorales et régulatrices de fonctions immunes et de processus de différenciation. (41)

L'action anti-virale de l'interféron a résulte de sa liaison à un récepteur membranaire spécifique activant la traduction de divers systèmes enzymatiques qui rendent la cellule plus résistante aux infections virales. C'est ainsi, par exemple, que la stimulation de l'expression de la 2'-5' oligoadénylate synthétase active certaines ribonucléases, en particulier une RNase L capable de détruire les ARN messagers cellulaires et viraux. (42)

La PKR ou protéine kinase dépendante des ARN doubles brins est une sérine thréonine kinase cellulaire naturelle. Sa synthèse est induite par l'interféron α . Son activation par des ARN doubles brins provoque son autophosphorylation. La PKR activée phosphoryle à son tour la sous-unité α du facteur d'initiation de la traduction eucaryote eIF2. La phosphorylation d'eIF2 inhibe la synthèse protéique et bloque donc la réplication virale. (43)

L'interféron α induit en fait de nombreux mécanismes anti-viraux, directs et indirects, aboutissant à une dégradation de l'ARN viral intracellulaire et à une inhibition de la traduction de l'ARN viral.

L'action immunomodulatrice de l'interféron α se traduit par une activation des composants clés du système immunitaire cellulaire, jouant un rôle dans la reconnaissance virale et la prévention de l'infection de nouvelles cellules par le virus. L'interféron α augmenterait ainsi l'activité des cellules NK (Natural Killer), la maturation des cellules T cytotoxiques et l'expression des antigènes HLA de classe I et de la β_2 microglobuline à la surface des cellules (Samuel, 1991). Il induit également la synthèse de nombreuses cytokines qui jouent un rôle dans la modulation de la réponse immune dirigée contre le virus. (40)

La ribavirine, un analogue nucléosidique de la guanosine doué de propriétés anti-virales contre les virus à ADN et à ARN, est utilisée dans le traitement de l'hépatite C, en association à l'interféron α . Il semble que la ribavirine, seule, n'inhibe que faiblement et de façon transitoire la réplication du VHC (10); elle semble surtout efficace en association à l'interféron α . (40)

Après six à douze mois de traitement par l'interféron α -2a à raison de 3 millions d'unités trois fois par semaine, on estime qu'une réponse virologique soutenue à long terme,

caractérisée par la normalisation des transaminases et la négativité de la recherche d'ARN viral six mois après la fin du traitement, est obtenue dans 5 à 20% des cas (Lindsay et al, 1997). La combinaison interféron α -ribavirine est associée à des taux de réponse virologique soutenue de l'ordre de 40%. (40)

Tableau 5 : Effets indésirables (40)

Effets indésirables	
▪ Fatigue	59 %
▪ Céphalées	57 %
▪ Tremblements	40 %
▪ Fièvre	32 %
▪ Pseudo-grippal	23 %
▪ Perte de poids	19 %
▪ Asthénie	17 %
▪ Nausées	31 %
▪ Anorexie	26 %
▪ Chute cheveux	32 %
▪ Prurit	27 %
▪ Dyspnée	22 %
▪ Toux	11 %
▪ Myalgies	49 %
▪ Arthralgies	26 %
▪ Dysthyroïdies	12 %
▪ Baisse 3 lignées	30 %

6-1-Effets indésirables psychiatriques (40).

- Insomnie 41 %
- Irritabilité 34 %
- Dépression 32 %
- Troubles de concentration 21 %
- Anxiété 14 %
- Emotivité 10 %
- Idées / tentatives de suicide 1.2 %
- Troubles psychotiques rares.

6-2-Le traitement de l'hépatite C chez les greffés du foie

Les receveurs d'allogreffes hépatiques qui ont une infection active du virus de l'hépatite C (VHC) avant la transplantation ont pratiquement toujours une récurrence virale, généralement dans les heures ou jours suivant la transplantation. Jusqu'à 70% de ces receveurs vont développer une maladie chronique du foie et, un tiers d'entre eux vont développer une cirrhose. Par conséquent, la gestion de la réinfection par le VHC est essentielle pour éviter le développement de la cirrhose et souvent une retransplantation ultérieure ou la mort. (44)

La décision d'engager un traitement contre l'hépatite C doit mettre en balance les avantages de parvenir à une réponse virologique soutenue (RVS) par rapport aux risques de déclenchement d'un rejet du greffon et les effets secondaires associés à un traitement immunosuppresseur. Bien qu'une approche préventive antiviral semble intuitivement offrir la meilleure chance pour les greffés du foie, plusieurs raisons empêchent l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et de l'Association Européenne pour l'Étude du Foie (EASLD) de recommander cette approche. (44)

- L'augmentation postopératoire de l'antigène leucocytaire humain (HLA) et du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) augmentent le risque de rejet aigu en présence d'immunomodulateurs tels que la thérapie à base d'interféron ;
- Entre 30% et 50% des patients ne se développeront pas de maladie chronique du foie ;
- 40% à 60% des patients ne sont pas candidats à cette thérapie en raison de cytopénies, de maladies rénales ou d'autres conditions sous-jacentes ;
- La thérapie précoce a été associée à des taux élevés d'effets indésirables, un risque accru de rejet du greffon et des proportions plus élevées de patients nécessitant des réductions de doses.

7-L'interféron pégylé et la ribavirine

L'interféron pégylé alfa seul ou en association avec la ribavirine sont recommandés pour le traitement de l'infection par le VHC récurrente chez les patients post-transplantés. Toutefois, les effets indésirables graves, y compris l'anémie, la thrombocytopénie et la leucopénie, contribuent à la faible adhérence à la dose recommandée de la ribavirine, ce qui peut conduire à des faibles taux de réponse de receveurs de greffe, même lorsque des facteurs de croissance hématopoïétiques sont administrés. (40 ,45)

8-Les inhibiteurs de protéase

Les inhibiteurs de la protéase du VHC, boceprevir et telaprevir, ne sont pas approuvés chez les patients greffés du foie.(tout les messages sur VHC).(46).

9- Les effets secondaires non sévères de l'interféron alpha

Les effets secondaires non sévères observés chez les malades traités par l'IFN sont le plus souvent minimes (grade 1) ou modérés (grade 2). Ils constituent en fait les symptômes les plus fréquents observés au cours du traitement par IFN **tableau 5**. La fréquence de survenue est le plus souvent supérieure à 30 % au cours d'un traitement de 48 semaines. **(40)**

10- Manifestations générales précoces

❖ *le syndrome pseudo-grippal*

La survenue d'un syndrome pseudo-grippal est très fréquente dans les heures qui suivent l'injection d'IFN. Ce syndrome regroupe plusieurs symptômes : asthénie, fièvre, frissons, sueurs, sensation de malaise, tachycardie, céphalées, arthralgies et myalgies **tableau I**. Les myalgies sont observées dans 40 à 60 % des cas **(40)**. Le syndrome pseudo-grippal est le plus souvent maximal lors de la première injection et son intensité peut diminuer au cours des premières semaines de traitement. Une méta-analyse des essais thérapeutiques a montré que la fréquence du syndrome pseudo-grippal dépendait de la dose **(40)**. Il est amélioré par la prise de paracétamol. La posologie recommandée de paracétamol est de 500 mg à 1 g, 30 minutes avant l'injection d'IFN. La dose maximale de paracétamol est de 1 g quatre fois par jour.

11- Manifestations générales tardives

Après quelques semaines de traitement, d'autres effets secondaires surviennent fréquemment. Il s'agit d'une part de manifestations générales comme l'asthénie, la sensation de malaise, la perte de poids (entre 3 et 5 kg) et, d'autre part, des manifestations cognitives et comportementales : difficultés de concentration, apathie, irritabilité. La fréquence de ces manifestations a été étudiée dans un essai chez 236 malades traités par IFN standard à la dose de 3 millions d'unités 3 fois par semaine **(42)**. Dans cet essai, la fatigue était observée chez 67 % des malades, la fièvre chez 45 % des malades et les myalgies chez 56 % des malades. L'asthénie est probablement l'effet secondaire le plus fréquent observé chez les malades traités par l'IFN, puisqu'elle peut concerner jusqu'à 72 % des malades traités pendant 48 semaines [5]. Elle peut apparaître dès les premières injections et persister pendant toute la durée du traitement. Elle est souvent plus marquée avec de fortes doses **(42)**. Elle est souvent décrite

par les malades en termes de faiblesse, de fatigue, de manque d'entrain, de démotivation. Enfin, des troubles du sommeil peuvent s'observer chez 20 % à 40 % des malades (41, 42,45). Ces effets secondaires qui persistent ont pu conduire à un arrêt prématuré du traitement chez 13 % des malades traités 48 semaines (42). Dans un des premiers essais réalisés aux États-Unis, les effets secondaires ont conduit à une diminution de la dose d'IFN chez 14 % des malades et à un arrêt définitif chez 5 % d'entre eux (44). Des chiffres équivalents ont été rapportés dans une méta-analyse (44), et dans les 4 grandes études de référence sur l'association IFN-ribavirine. (45)

12-ACTUALITES:

12-1-Mise à disposition de Pegasys en stylo auto-injecteur à usage unique

-Une simplicité d'administration, une injection sécurisée

Aujourd'hui la mise à disposition de Pegasys sous la forme d'une solution injectable en stylo auto-injecteur. Le stylo auto-injecteur Pegasys existe en deux dosages : 135 µg et 180 µg, par boîte de un ou de quatre. Construit autour de la seringue pré-remplie Pegasys, le stylo auto-injecteur Pegasys est simple à utiliser et permet une injection sécurisée. (45)

.

-À propos de Pegasys

Pegasys (peginterféron alfa-2a) est un interféron à longue durée d'action utilisé pour traiter l'hépatite chronique B ou C.

L'association de Pegasys et Copegus (ribavirine) est indiquée dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des adultes ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris chez les patients avec cirrhose compensée et/ou chez les patients co-infectés par le VIH (infection VIH stable). La meilleure façon d'utiliser Pegasys chez les patients atteints d'hépatite chronique C est de l'associer à la ribavirine. Cette association est indiquée chez les patients naïfs et les patients en échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. Pegasys en monothérapie est principalement indiqué en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine. Pegasys est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B AgHBe positif ou négatif chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une répllication virale, une élévation du taux d'ALAT et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvée. (45)

13-Mesures de précaution pour éviter la contamination

- Ne partagez aucune aiguille, ni aucune autre espèce d'instruments utilisés pour administrer de la drogue, effectuer un piercing ou un tatouage
- Ne partagez aucun instrument tranchant, tel que lame de rasoir, coupe-ongles, ciseaux
- Ne partagez pas votre brosse à dents

Protégez-vous à l'aide d'un préservatif si vous avez des rapports sexuels avec des partenaires multiples ou si vous avez des pratiques sexuelles violentes pouvant provoquer des lésions ; évitez les rapports sexuels pendant la période des menstruations. **(19)**

14-Prophylaxie

L'absence de vaccination et la faible efficacité du traitement dans l'éradication du virus chez les porteurs impliquent que la prophylaxie s'articule essentiellement autour d'un seul axe qu'est la prévention. **(47)**

- ❖ La découverte d'une sérologie du VHC positif chez un donneur de sang, de tissu ou l'organe impose la confirmation du test. Elle constitue une contre-indication définitive du don.
- ❖ Les endoscopes doivent être nettoyés soigneusement puis désinfectés. Les pinces à biopsie doivent être à usage unique ou stérilisées à l'autoclave.**(47)**
- ❖ Les règles universelles d'hygiène (lavage des mains, décontamination, nettoyages, désinfection et stérilisation des dispositifs réutilisables, élimination après usage de dispositifs médicaux à usage unique) doivent s'appliquer à tout acte médical.**(47)**
- ❖ Les mesures à prendre en cas d'accident d'exposition au sang et aux liquides biologiques comprennent le nettoyage de la plaie à l'eau et au savon, rinçage, antiseptie prolongée.**(47)**
- ❖ La prévention de la transmission du VHC chez les toxicomanes repose sur la mise à disposition de seringues et autres matériels à usage unique.**(47)**
- ❖ Le risque de transmission sexuelle du VHC est faible. Il ne faut recommander l'usage de préservatifs qu'en période menstruelle, en cas de lésions génitales ou de partenaires sexuels multiples.**(47)**

- ❖ La personne infectée par le VHC doit proscrire l'utilisation partagée de tous objets de toilette : rasoir, brosse à dents, matériel de détartrage dentaire , coupe- ongles, ciseaux, matériel d'épilation, ...En cas de coupures de plaie cutanée, après nettoyage et désinfection, un pansement est indiqué .(47)
- ❖ Chez les femmes infectées par le VHC ayant un désir de grossesse, il est utile de rechercher dans leur sérum l'ARN du VHC qui a nous permettre d'évaluer l'importance du risque de transmission à l'enfant. (47)
- ❖ Chez le nouveau né de mère infectée, une recherche d'ARN de VHC est à prévoir six mois ou 1 an après la naissance.(47)
- ❖ Pour éviter le risque professionnel toutes les précautions doivent être prises lors du contacte avec les liquides biologiques (gants, masques, lunettes, lavage des mains après fin du travail ...).(47)

Les déchets médicaux (compresses, aiguille, seringues,...) seront incinérés après avoir été placés dans des emballages adaptés. (47)

15-Précaution pour la personne infectée par le VHC

- La consommation d'alcool doit être interdite afin d'éviter le risque de survenue de cirrhose.
- une perte de poids est conseillée, elle pourrait améliorer la réponse au traitement.
- L'isolement est inutile et les activités sportives sont autorisées. (27)

Matériel et Méthodes

1- Population concernée

L'étude a concerné 2000 patients, âgés de 28 à 80 ans infectés par le VHC (HVC positif), la prise en charge thérapeutique des 100cas dont l'âge varie entre 28 et 64 ans (33% hommes et 67% femmes) .

2- Echantillonnage

Pour chaque patient à jeun du sang veineux a été prélevé dans des tubes stériles contenant de l'EDTA tripotassique pour l'FNS et d'autres prélèvements ont été recueilles sur l'héparine pour les bilans biochimiques.

3-Matériel physique

- Centrifugeuse de paillasse adaptable aux tubes à 5 ml et 10 ml.
- Incubation sèche de microplaques
- Laveur de microplaques
- Réfrigérateur (conservation des réactifs) 4°C
- Appareil de lecture pour microplaque
- Micropipette graduée automatique et semi automatique, conteneurs de déchets, des agents.
- Mastermix
- Plate-forme pour PCR couplé à un micro-ordinateur
- Micropipettes et embouts
- Vortex
- Centrifugeuse
- Tubes pour PCR de 1,5 ml
- Kit d'amplification PrimerDesig

4-Réactifs

- Microplaque : 12 barrettes de 8 cupules (96 cupules) recouvertes d'antigène de VHF
- Diluant des échantillons.

-Sérum de contrôle négatif : sérum humain normale délué et analysé et trouiuvé non réactif pour les anticorps anti-VHC

- Sérum de contrôle positif : sérum humain inactif constitué d'anti corps anti VHC dilués.

-Diluant conjugué :

-Des anticorps anti IgG humaine (souris, monoclonaux), lyophilisées et marqués à la peroxydase.

-Diluant de substrat solution incolore de citrate de tri-sodium de d'A2O2.

-Substrat concentré : Une solution rose de 3, 3',5,5' tétraméthylbenzidine (TMB) et des abilisants.

-Liquide de lavage

-Solution d'arrêt : H2SO4

5-Méthodes

5-1- Tests sérologiques (ELISA)

Le test de dépistage recommandé est la recherche d'anticorps anti HVC sérique par le test Elisa. Le sang est prélevé à partir des tubes secs ou citratés. Donc ce test se fait sur le plasma ou sérum humain.

5-1-1- Domaine d'application

Le test Elisa "Murex anti VHC (version 4.0) " est une technique immuno- enzymatique basée sur le principe du sandwich pour la détection des différents anticorps présents dans le sérum ou plasma du sujet infecté.

5-1-2 Principe de la méthode

Dans le test Murex anti VHC (version 4 .0), l'échantillon est incubé dans les cupules recouvertes d'antigènes hautement purifiés contenant les séquences des régions core : NS3, NS4 et NS5 du VHC.

Lors de la première incubation, tout anticorps anti VHC présent dans l'échantillon se lie aux antigènes immobilisés. Après une étape de lavage destinée à éliminer le matériel non lié, les anticorps anti VHC liés sont incubés avec des anticorps anti IgG humains monoclonaux conjugués à la peroxydase.

Lors de la deuxième incubation, le conjugué se lie aux anticorps immobilisés pendant la première étape, après avoir éliminé le conjugué en excès, l'enzyme liée est détectée oxygénée. Une couleur violette apparaît dans les cupules qui contenaient des échantillons positifs pour les anticorps anti VHC.

La réaction enzymatique est stoppée par l' H_2SO_4 qui provoque l'apparition d'une couleur orange dont l'intensité est déterminée par spectrophotométrie. La quantité du conjugué lié, et donc l'intensité de la couleur dans les cupules, est directement proportionnelle à la concentration en anticorps anti VHC présent dans l'échantillon.

5-1-2-1-Méthode opératoire

Les échantillons sont des sérums de la centrifugation du sang à tester.

Les sérums de contrôle négatif et positif sont utilisés à chaque mise en œuvre du test pour valider la qualité du test.

Il faut établir soigneusement le plan de distribution et d'identification des échantillons.

- 1) Reconstituer le conjugué avec le diluant conjugué et préparer la solution substrat
- 2) Utiliser uniquement le nombre de barrette nécessaire pour le test
- 3) Ajouter 180UI de diluant échantillons dans chaque cupule.
- 4) Ajouter 20 UI d'échantillon ou de contrôle dans les cupules, pipeter un contrôle négatif dans la cupule C1 après avoir distribué les échantillons.

5-1-2-2- Calcul et interprétation des résultats

La présence ou l'absence des anticorps anti VHC est déterminée en comparant pour chaque échantillon l'absence enregistrée à celle de la valeur seuil calculée.

Pour calculer la valeur seuil en ajoutant 0,6 à la valeur de la moyenne des répliques du contrôle négatif.

Interprétation des résultats

- ❖ Les échantillons dont les absorbances sont inférieures à la valeur seuil sont considérés négatifs (d'après le test Murex. Version 4,0).
- ❖ Les échantillons fournissant une densité optique supérieure ou égale à la valeur seuil sont considérés comme initialement positifs par le test.

De tels échantillons doivent être réanalysés en double en utilisant l'échantillon d'origine.

Les échantillons positifs pour au moins une des réanalyses sont considérés comme positif de manière répétable et présumés contenir des anticorps dirigés comme les antigènes du VHC.

La confirmation du test Elisa est fait par un test sérologique analytique (type RIBA) ; et aussi par la recherche d'ARN du VHC dans le sérum par PCR. Ces deux techniques se font au niveau de l'institut Pasteur à Alger.



Photo 3 : L'APPAREIL ELISA

<http://ppc.chu-montpellier.fr/technologie.htm>

5-2-PCR (Polymerase chain Reaction)

La PCR en temps réel utilise le principe général de la PCR classique avec pour différence, une amplification mesurée tout au long de la réaction.

□5-2-1-Principe

Une sonde oligonucléotidique non extensible par l'ADN polymérase, est ajoutée en même temps que les deux amorces nécessaires à l'amplification du produit. Cet oligonucléotide est complémentaire d'une séquence interne du fragment d'ADN à amplifier, située entre les deux

amorces. A son extrémité 5' se trouve un fluorochrome, la FAM et à son extrémité 3', une molécule « quencher ». Lorsque le fluorochrome et le « quencher » sont proches, la fluorescence est absorbée par le « Quencher ». Durant l'étape d'élongation de la PCR, il y aura séparation du fluorochrome de la sonde, suite à l'activité 5'-3' exonucléasique de la polymérase thermostable. Il en résultera alors une émission de la fluorescence car le fluorochrome s'éloignera du « Quencher ». L'intensité de la fluorescence est directement proportionnelle à la quantité d'ADN amplifiée au cours de la réaction de PCR. On peut ainsi suivre l'amplification de la séquence cible après chaque cycle.

5-2-2 -Mode opératoire.

Préparer un mix de réaction selon le tableau ci-dessous:

Mastermix :	10 μ l
Mix sonde/amorce du virus :	1 μ l
Mix de contrôle :	1 μ l
Eau :	3 μ l
Volume final :	15 μ l

Pipeter 15 μ l de ce mix dans chaque puits selon le plan de la plaque de PCR ;

Diluer les échantillons d'ADNc obtenus par retro transcription dans l'eau au 1/100e ;

Pipeter 5 μ l de solution d'ADNc dans chaque puits, selon le plan de plaque. Le volume final dans chaque puits est 20 μ l ;

45

Préparer la courbe standard de dilutions en série en :

- pipetant 900 μ l d'eau dans 7 tubes numérotés de 2 à 8.
- pipetant 100 μ l de contrôle positif dans le tube 2.
- changer d'embout et pipeter 100 μ l du tube 2 dans le tube 3.
- compléter les séries de dilution.

Pipeter 5 μ l de standard dans chaque puits selon le plan de plaque. Le volume final dans chaque puits est 20 μ l ;

Recouvrir la plaque avec un couvercle chauffant à 105°C pour éviter toute évaporation ;

Insérer la plaque dans la plate forme pour PCR Applied Biosystems 7500/7500 Fast Real-Time PCR System ;

Analyser les résultats à la fin de la réaction avec le logiciel PCR Applied Biosystems 7500/7500 Fast Real-Time PCR System.



Photo 4 : L'appareil de la PCR

5-3-Techniques biochimiques

5-3-1-Test enzymatique et colorimétrique de la glycémie

- Matériels pour les tests biochimiques

- Gants à usage unique.
- Un spectrophotomètre de marque ERMA .
- Bain thermostat à 37C°
- Spectrophotomètre pour lecture à 500 nm de marque pictus.
- spectrophotomètre de marque Mina plus

- Réactifs

-réactif A : Phosphate 100 mml /L, phenol 5 mml /L, glucose oxydase

> à 10U/mL ,peroxidase > 1U/ml,4-aminoantipyrine 0,4mml /L , PH 7,5

-étalon de glucose S : glucose 100 mg/dl en solution aqueuse.

-Réactif (A) et étalon(S) sont prêts à l'emploi.

- **A .Réactif** : Pipes 35 mmol/L ,cholate de sodium 0,5 mmol/L, phénol 28 mmol/L, cholestérol estérase > à 0,2 U/mL, cholesterol oxydase > à 0,1U /mL, peroxydase > à 0,8 U/mL,4-Aminoantipyrine 0,5 mmol/L ,PH 7,0

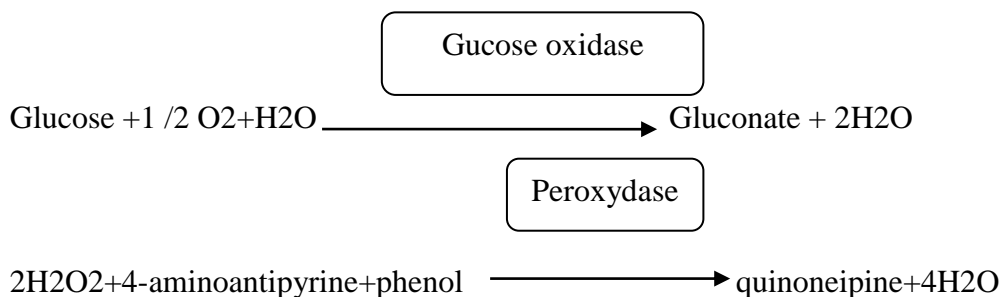
- **S .Etalon de cholestérol** : Cholestérol 200 mg/dl. Etalon primaire aqueux.

-**Réactif A** : pipes 45mmol/L, chlorure de magnésium 5 mmol/L, 4-chlorophénol 6 mmol /L, Lipase > 100 U /mL, glycerol kinase > 1,5 U /ml glycerol-3-phosphate oxydase > 4U /ml ,peroxydase > 0 ,8U /ml ,4-aminoantpyrine 0,75mmol/L, ATP 0,9 mmol/L , PH 7 ,0.

-**Etalon de triglycérides** : Glycérol équivalent à 200 mg/dl de trioléine.Etalon primaire en solution aqueuse.

-Principe de la méthode

Le glucose présent dans l'échantillon donne ; selon les réactions couplées décrites ci-dessous ; un complexe coloré quantifiable par spectrophotométries :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de glucose de l'échantillon

-Conservation

Les réactifs et étalon doivent être conservés à 2-8°C ; ils resteront stables jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

- Echantillon

Sérum ou plasma non hémolysé ; qui sont séparés rapidement des hématies pour éviter la glycolyse.

C- Procédure

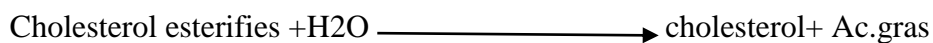
	Blanc	Etalon	Echantillon
Etalon de triglycérides (S)	-----	10µl	-----
Echantillon	-----	-----	10µl
Réactif (A)	1 ,0ml	1,0 ml	1 ,0 ml

-Après incubation à 37C° pendant 5 min, la lecture de la concentration se fait sur un spectrophotomètre de marque ERMA.

5-3-2-Mesure de la concentration en cholestérol**Mesure de la concentration en cholestérol****Principe de la méthode**

Le cholestérol libre et le cholestérol estérifié présent dans L'échantillon, donnent, selon les réactions couplées décrites ci-dessous ,un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie.

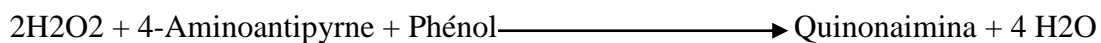
Col. Estérase



Col. Oxidase



Peroxidase



Conservation : les réactifs et étalon doivent être conservés à $2-8^{\circ}\text{C}$, ils resteront stables jusqu'à la date de péremption.

Les deux réactifs sont prêts à l'emploi.

Echantillon : Sérum ou plasma collecté par procédures normalisées

Procédure

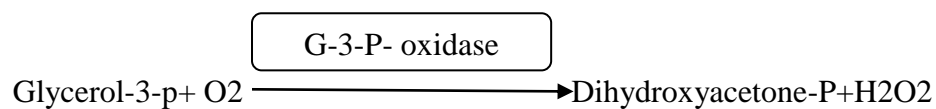
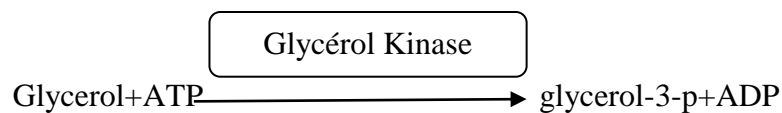
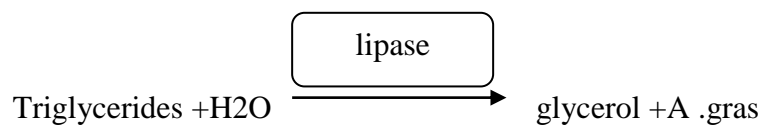
-Après l'incubation pendant 5 min à 37°C on fait la lecture

-La valeur normale est entre : (1,50-2,20) g/L

5-3-3- Mesure de la concentration en Triglycérides

Principe de la méthode

Les triglycérides présents dans l'échantillon donnent, selon les réactions décrites ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie



Conservation :

Les réactifs et étalon doivent être conservés à 2-8°C . Bien refermer les flacons et éviter toute contamination lors de l'utilisation. Dans ces conditions ils restent stables jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

5-3-4-Dosage des enzymes sériques

La transaminase glutamino-oxaloacétique (TGO), la transaminase glutamique pyruvique (TGP), la gamma-glutamyl-transférase (γ GT) ont été dosées à 37°C chez tous les patients.

Tous les dosages ont été effectués a l'aide d'un spectrophotomètre de marque Mina plus RAC 040 Aind. C. les réactifs utilisés sont :

- GOT U.V Kinetic test code HBE06 IFCC;
- GPT U.V Kinetic test code HBE07 IFCC;
- γ -GT Kinetic test code HBE05 I

Les valeurs normales ont été:

- TGO et TGP \leq 31
- γ -GT entre 11 et 50

5-4-Techniques hématologiques**Matériels pour les tests hématologiques**

- Gants à usage unique
- Tubules EDTA (anti coagulant)
- Auto analyseur d'hématologie de marque MINDRAY ET HOSPITEX

Analyse de la formule de numération sanguine ou (FNS complète)**Echantillon**

Sang veineux prélevé et recueille sur EDTA (anti coagulant)

L'analyse de l'échantillon a été effectuée à l'aide d'une auto analyseur d'Hématologie de marque MINDRAY ET HOSPITEX

5-5-Techniques histologiques

Matériels pour les techniques histologiques

- Microscope
- La Bétadine
- Aiguille sous-cutané
- Aiguille intra- musculaire

La biopsie du foie

La biopsie du foie (ponction-biopsie hépatique) consiste à prélever un minuscule fragment du foie afin de l'observer au microscope. Quand on a une hépatite virale chronique, c'est un des examens utiles pour évaluer l'état du foie et décider, ou non, d'un traitement. Elle donne une information sur l'importance de la fibrose et sur l'activité de l'hépatite.¹⁰⁵⁵ Le résultat est généralement donné par le score Métavir : le stade de fibrose (de F0 à F4), les lésions du foie, et l'activité de l'hépatite (de A0 à A3). Il faut attendre au moins deux semaines pour avoir le résultat.

Déroulement de la PBH

L'examen se fera allongé sur le dos le bras droit levé derrière la tête. La peau est nettoyé à la Bétadine. Puis le médecin pratique entre les deux côtes droites l'anesthésie d'abord de la peau avec une aiguille sous-cutané, puis plus profonde avec une aiguille intra-musculaire. Ensuite, la biopsie est réalisée avec un geste rapide.

Après la biopsie, le malade reste alité pendant 6 heures dont les deux premières heures couché sur le côté droit (Afin d'éviter un hématome de la paroi). Un(e) infirmier(e) surveillera régulièrement le pouls et l'attension. Dès la fin de la biopsie, une douleur peut survenir au niveau du foie ou au niveau de l'épaule droite. L'infirmier(e) qui vous surveille va donnera un médicament pour soulager. La ponction ne laisse pas de cicatrice et le pansement pourra être enlevé le lendemain.

Pour ceux dont la sortie est autorisée le soir même, il est demandé de ne pas éloigner à plus de 20 minutes de l'hôpital, de rester accompagné par un adulte et de ne pas effectuer d'activité physique intense. Dans la semaine qui suit la biopsie, il est recommandé de ne pas prendre de médicament modifiant la coagulation comme par exemple l'aspirine.



Photo 5 : geste de la Ponction Biopsie Hépatique



Photo 6 : la Ponction Biopsie Hépatique La "carotte"

- Le fibrotest

Intérêt : Examen élastographique ultrasonore qui permet de quantifier la fibrose hépatique de façon non invasive. Pas de préparation particulière,

Le fibroscope ne présente aucun risque, il dure que quelques minutes

Patient a jeun allongé sur le dos, le bras relevé derrière la tête.

Pas de surveillance particulière

C'est un acte simple de proximité pouvant être effectué en laboratoire de ville à partir d'un simple prélèvement sanguin, sans douleur ni complication. Il est nécessaire d'être à jeun.

Il peut être facilement renouvelé et les résultats sont obtenus en 48-72 heures.

L'analyse est faite selon une échelle objective sur une base de données chiffrées et par des automates normalisés.

Le risque de faux positifs et de faux négatifs est inférieur à 20 % (hémolyse, maladie de Gilbert, hépatite aiguë, cholestase extra hépatique).

Les marqueurs du Fibrotest, au nombre de cinq, sont les suivants :

- ▶ a2-macroglobuline
- ▶ haptoglobine
- ▶ apolipoprotéine-A1
- ▶ bilirubine totale .
- ▶ g-glutamyl-transpeptidase

En ce qui concerne l'Actitest, on utilise les 5 marqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des transaminases ALAT (SGPT).

L'interprétation des résultats

Le Fibrotest est un index estimatif de fibrose hépatique établi d'après les valeurs de dosages de ces 5 paramètres, en fonction de l'âge et du sexe.

L'Actitest représente **une estimation de l'activité** nécrotico-inflammatoire hépatique établie d'après les valeurs de dosages de ces 6 paramètres, en fonction de l'âge et du sexe. Ils sont exprimés entre 0 et 1.

Tableau 6. Conversion entre le Fibrotest et le stade de fibrose

Fibrotest	Estimation du stade de fibrose
0,75 - 1,00	F4
0,73 - 0,74	F3-F4
0,59 - 0,72	F3
0,49 - 0,48	F2
0,32 - 0,48	F1-F2
0,28 - 0,31	F1
0,22 - 0,27	F0-F1
0,00 - 0,21	F0

Tableau 7. Conversion entre l'Actitest et le grade d'activité

Actitest	Estimation du grade d'activité
0,64-1,00	A3
0,61-0,63	A2-A3
0,53-0,60	A2
0,37-0,52	A1-A2
0,30-0,36	A1
0,18-0,29	A0-A1
0,00-0,17	A0

5-6- Techniques immunologique

La recherche des anti-corps anti LKM

Les LKM (Liver Kidney Microsome) sont recherchés en routine sur triple substrat (foie-rein-estomac) de rat en IFI. Sur le foie, les anti-LKM1 se caractérisent par une fluorescence cytoplasmique intense dite « laquée » des hépatocytes (avec limite très nette des noyaux) et une fluorescence des tubules proximaux P3>P2>P1. Les tubules distaux et l'estomac sont négatifs. Les anti-LKM1 peuvent être caractérisés par immunodiffusion double, immunotransfert, immunodot ou ELISA. Les techniques utilisant le CYP2D6 recombinant sont plus sensibles qu'avec un peptide synthétique. Les anticorps anti-microsomes du foie et du rein (*liver kidney microsome* [LKM], également appelés anticorps anti-réticulum endoplasmique) sont une éventualité

rare, définissant les hépatites autoimmunes (HAI) de type II (Homberg, 1987). Plusieurs types de ces autoanticorps ont été décrits :

- les LKM1 sont retrouvés dans 70 % des HAI type II, dans 3 à 5 % des hépatites virales C (à des titres plus faibles), dans l'hépatite à l'halotane et dans les réactions du greffon contre l'hôte (GVH) ;
- les LKM2 étaient associés aux hépatites induites par l'acide tiénilique (aujourd'hui retiré) ;
- et les LKM3 sont décrits au cours de certaines HAI de type II mais sont plutôt associés aux hépatites virales Delta.

Application

QUANTA Lite® LKM-1 est une analyse immuno-enzymatique (ELISA) pour la détection semi-quantitative d'anticorps anti-LKM-1 dans le sérum humain. La présence d'anticorps anti-LKM-1 peut être utilisée conjointement avec des résultats cliniques et d'autres tests en laboratoire afin d'aider au diagnostic de l'hépatite chronique active auto-immune de type 2.

Principe du test

Un antigène partiellement purifié, de pleine longueur, de cytochrome recombinant humain P450 2D6 est fixé aux puits d'une plaque de polystyrène à micropuits dans des conditions permettant de préserver l'antigène dans son état natif. Les contrôles pré-dilués et les sérums de dilués patients sont ajoutés dans différents puits. Une étape d'incubation permet la liaison entre les anticorps anti-LKM-1 présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans le puits. Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les autoanticorps du patient. Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage. L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée. Les résultats peuvent être évalués par comparaison entre la couleur du puits échantillon et celle des puits de contrôle.

Contenu du coffret

1. Plaque de microtitration ELISA revêtue un antigène partiellement purifié, de pleine longueur, de cytochrome recombinant humain P450 2D6, avec portoir de 12 barrettes de 8 micropuits en polystyrène sécables, dans un sachet d'aluminium avec un dessiccant
2. Contrôle Négatif pré-dilué, 1 flacon de 1,2 ml de sérum humain sans anticorps humains anti-LKM-1, dans du tampon avec du stabilisateur
3. Contrôle ELISA LKM-1 faiblement positif pré-dilué, 1 flacon de 1,2 ml de sérum humain avec des anticorps à cytochrome recombinant humain P450 2D6, dans du tampon avec du stabilisateur
4. Contrôle ELISA LKM-1 fortement positif pré-dilué, 1 flacon de 1,2 ml de sérum humain avec des anticorps à cytochrome recombinant humain P450 2D6, dans du tampon avec du stabilisateur
5. Diluant d'échantillons HRP, teinté en rose, 1 flacon de 50 ml contenant du tampon Tris salin, du Tween 20, des stabilisateurs de protéines et des conservateurs

6. Tampon de lavage HRP concentré 40X – tampon Tris salin avec du Tween 20, teinté de rouge, 1 flacon de 25 ml. Consulter le paragraphe “Méthode” pour la dilution.
7. Conjugué IgG-HRP, anticorps de chèvre anti-IgG humaines dans du tampon avec des stabilisateurs de protéines et des conservateurs, teinté en bleu, 1 flacon de 10 ml
8. TMB Chromogène, avec stabilisateurs, 1 flacon de 10 ml
9. Solution d’arrêt HRP, acide sulfurique 0,344M, non teinté, 1 flacon de 10 ml

Conditions de conservation

1. Conserver tous les réactifs du coffret entre 2-8°C. Ne pas congeler. Les réactifs sont stables jusqu’à la date limite d’utilisation dans des conditions de stockage et d’utilisation conformes.
2. Les puits non utilisés devront être remis dans l’emballage en aluminium avec le dessiccant, bien refermé et stocké à 2-8°C.
3. La solution de tampon diluée reste stable une semaine à 2-8°C.

Echantillons

Ce test doit être réalisé avec des sérums comme échantillons. L’addition d’azide ou d’autres conservateurs aux échantillons peut affecter le bon déroulement de la procédure. Les sérums contaminés par des agents microbiens, prétraités par la chaleur ou contenant des particules visibles ne doivent pas être utilisés. Les sérums ou échantillons hémolysés ou lipémiques sont à éviter.

6-Résultats

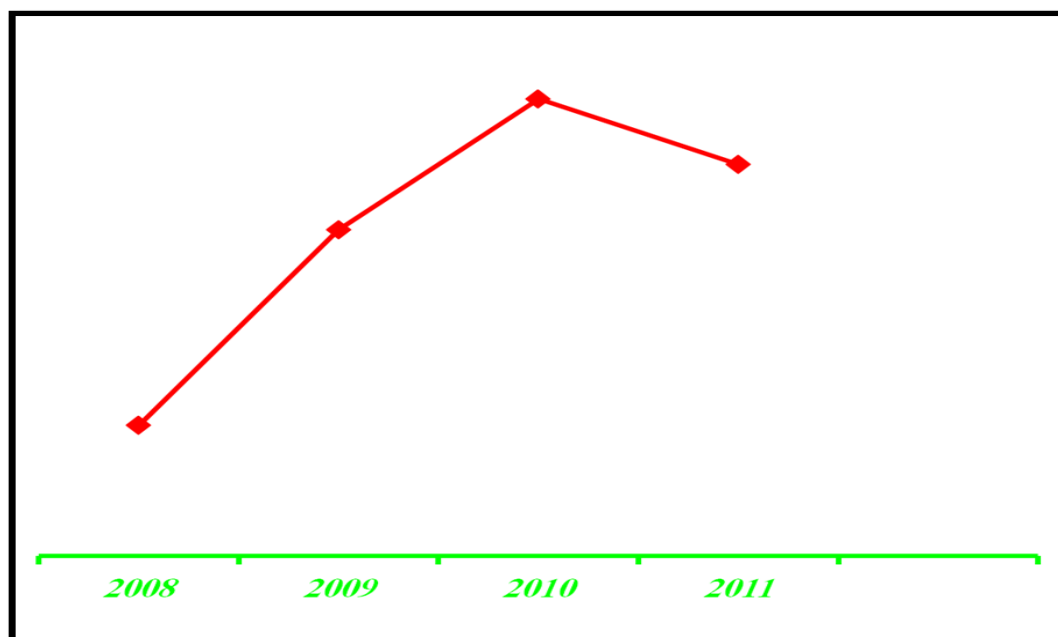


Figure 16 : Nombre de patients traités par an

-100 Cas enregistrés et traités au laboratoire de l'établissement hospitalier de kenchela dont la période entre 2008 à 2011.

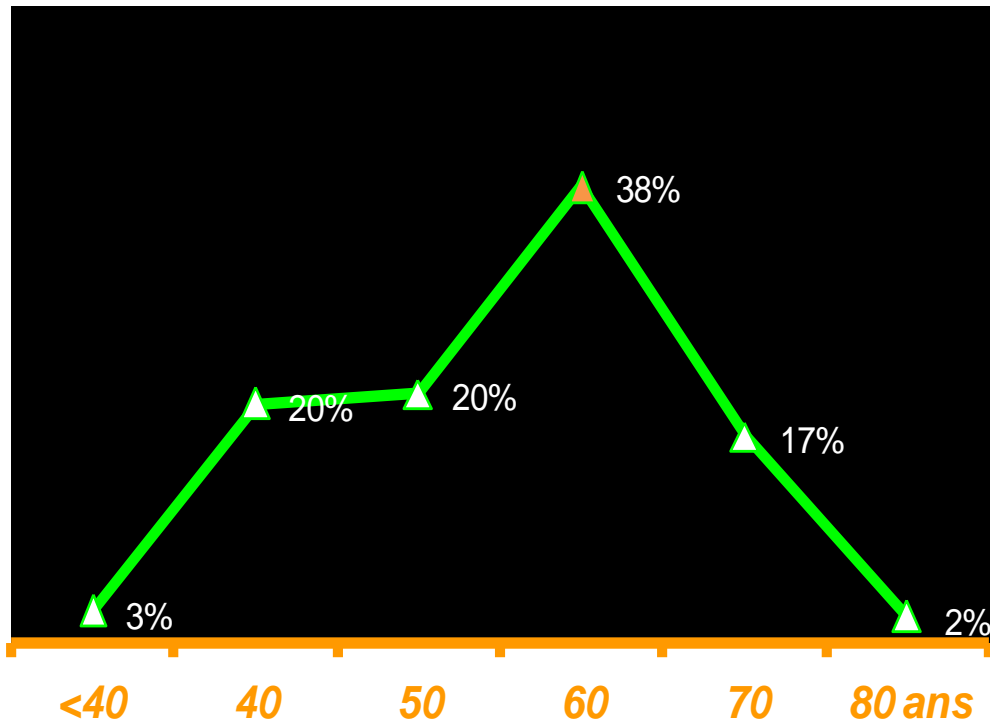


Figure 17 : Répartition selon l'âge.

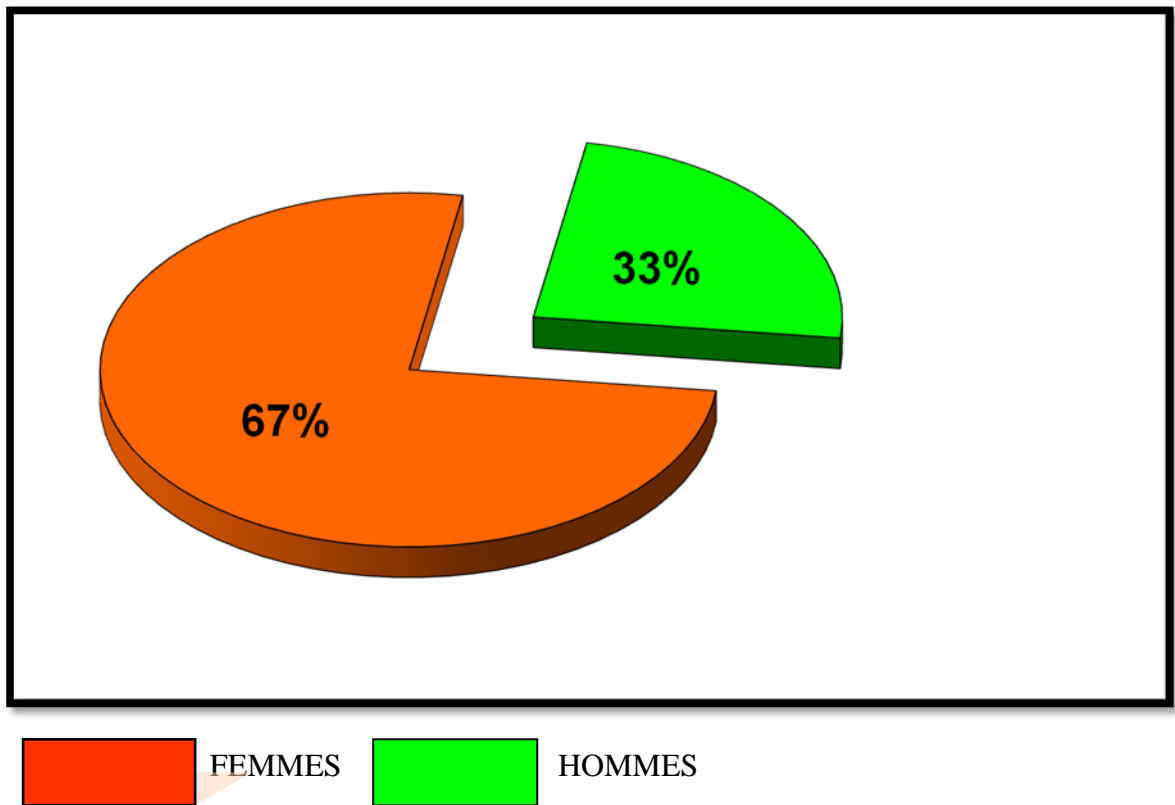


Figure18 : Répartition selon le sexe.

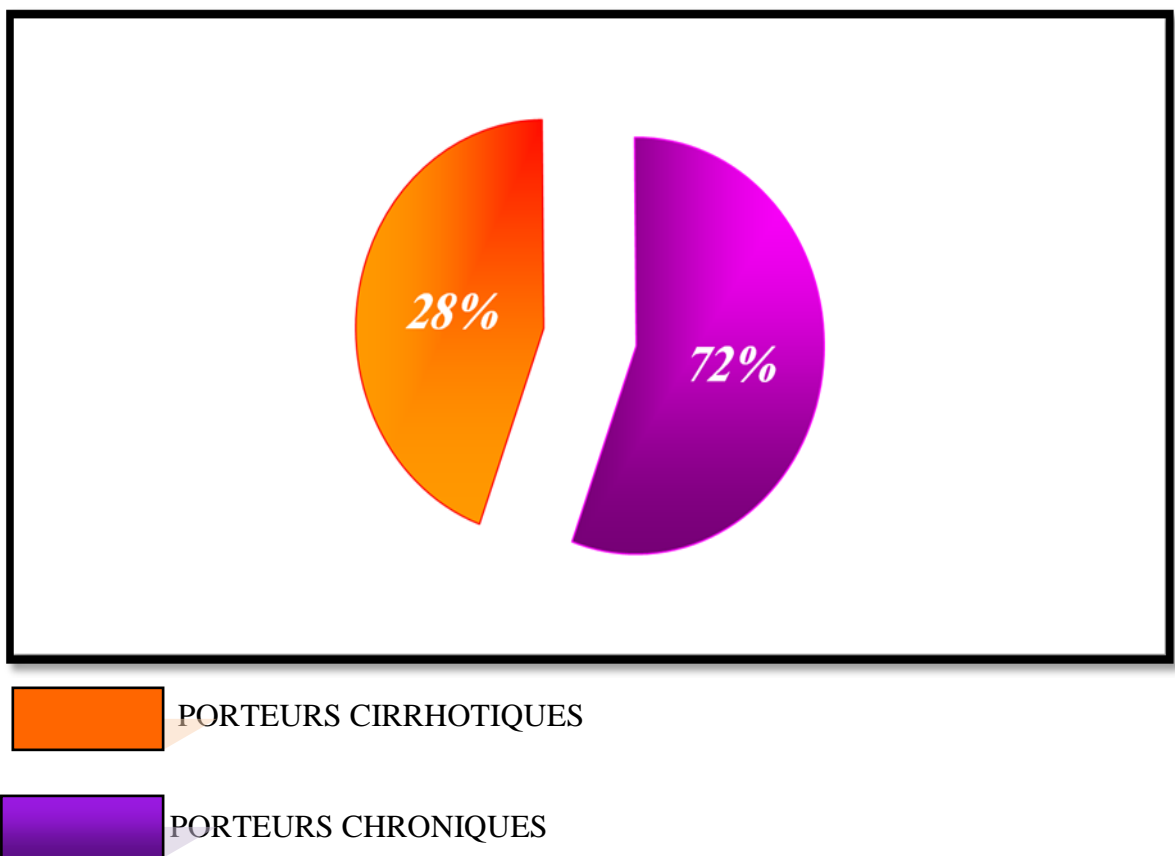


Figure 19 : Répartition selon les cirrhotiques et les porteurs chroniques.

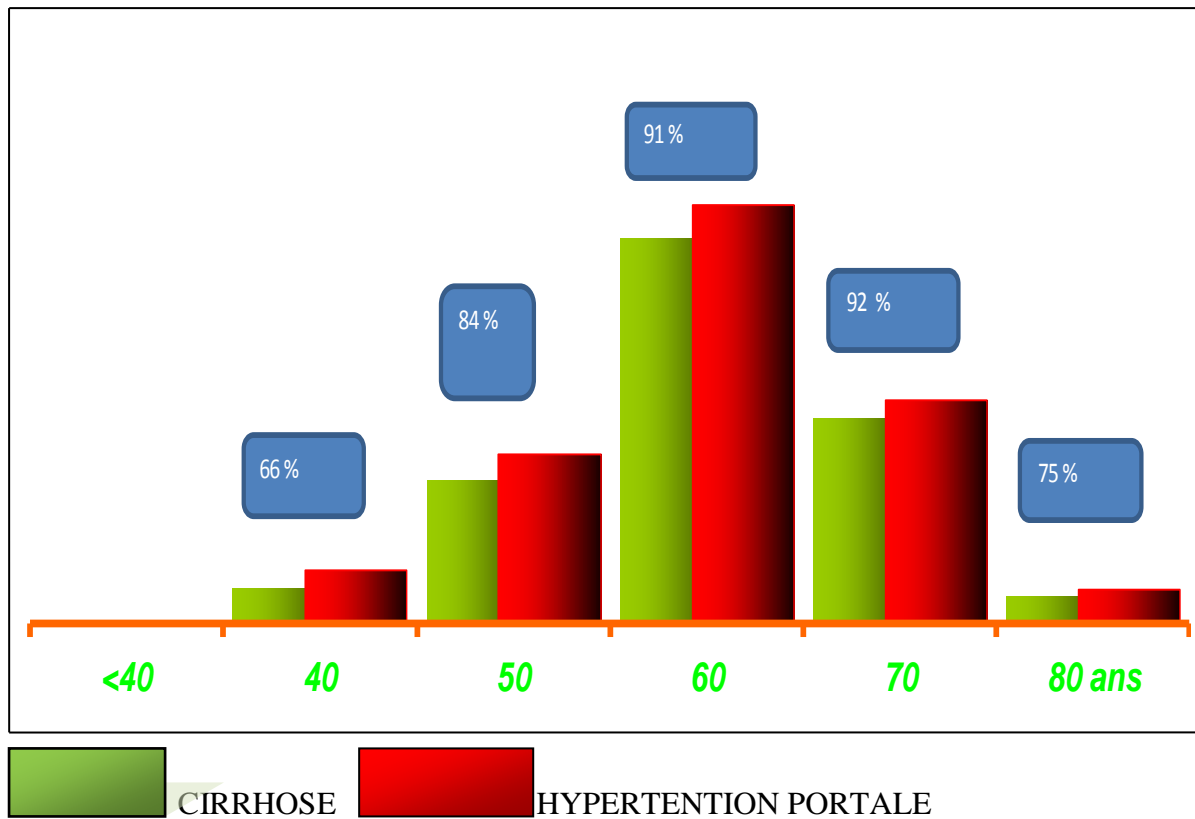


Figure 20 : Répartition de la cirrhose et l'hypertension portale selon l'âge.

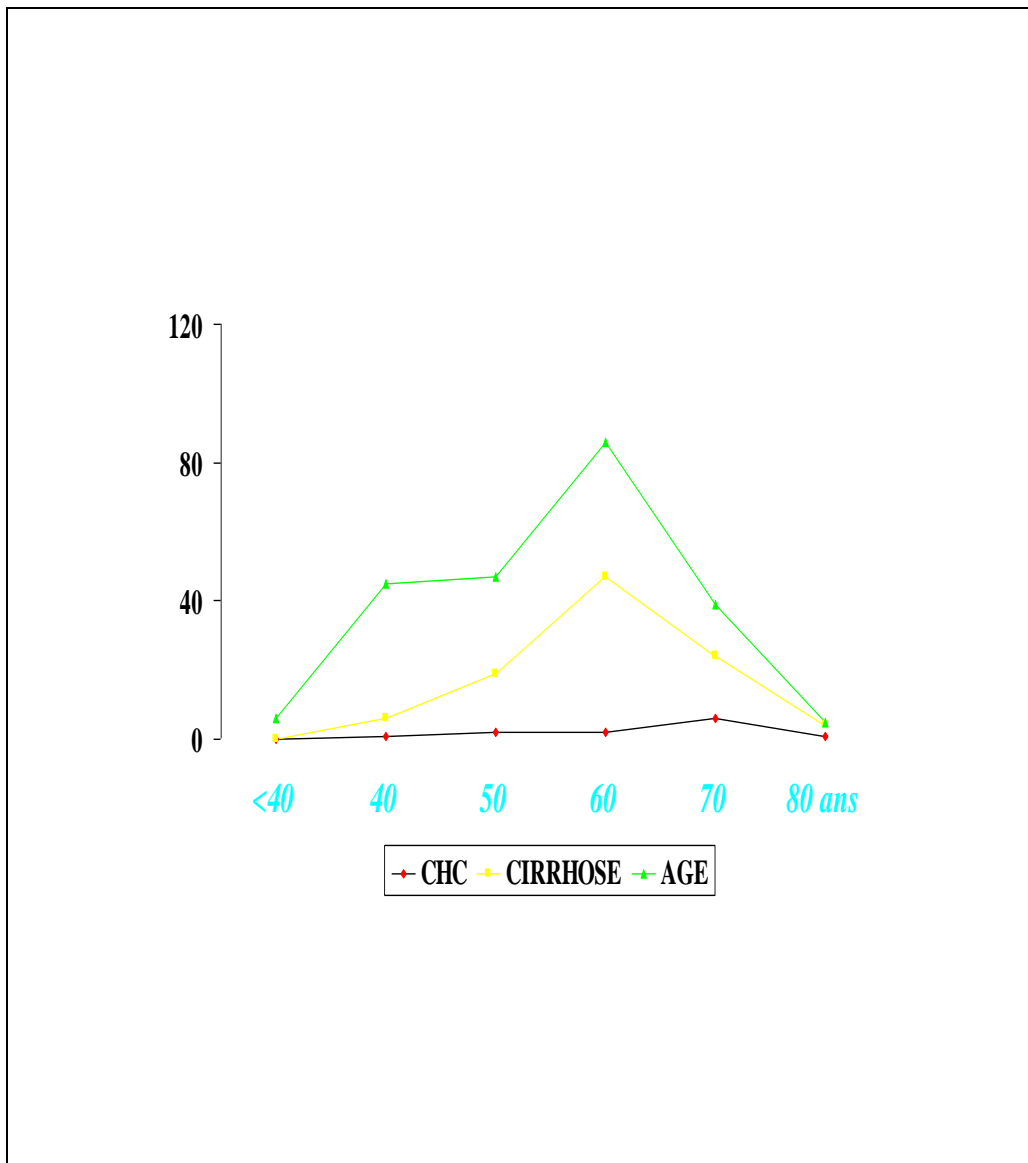


Figure 21 : Répartition du cirrhose et carcinome hépatique selon l'âge.

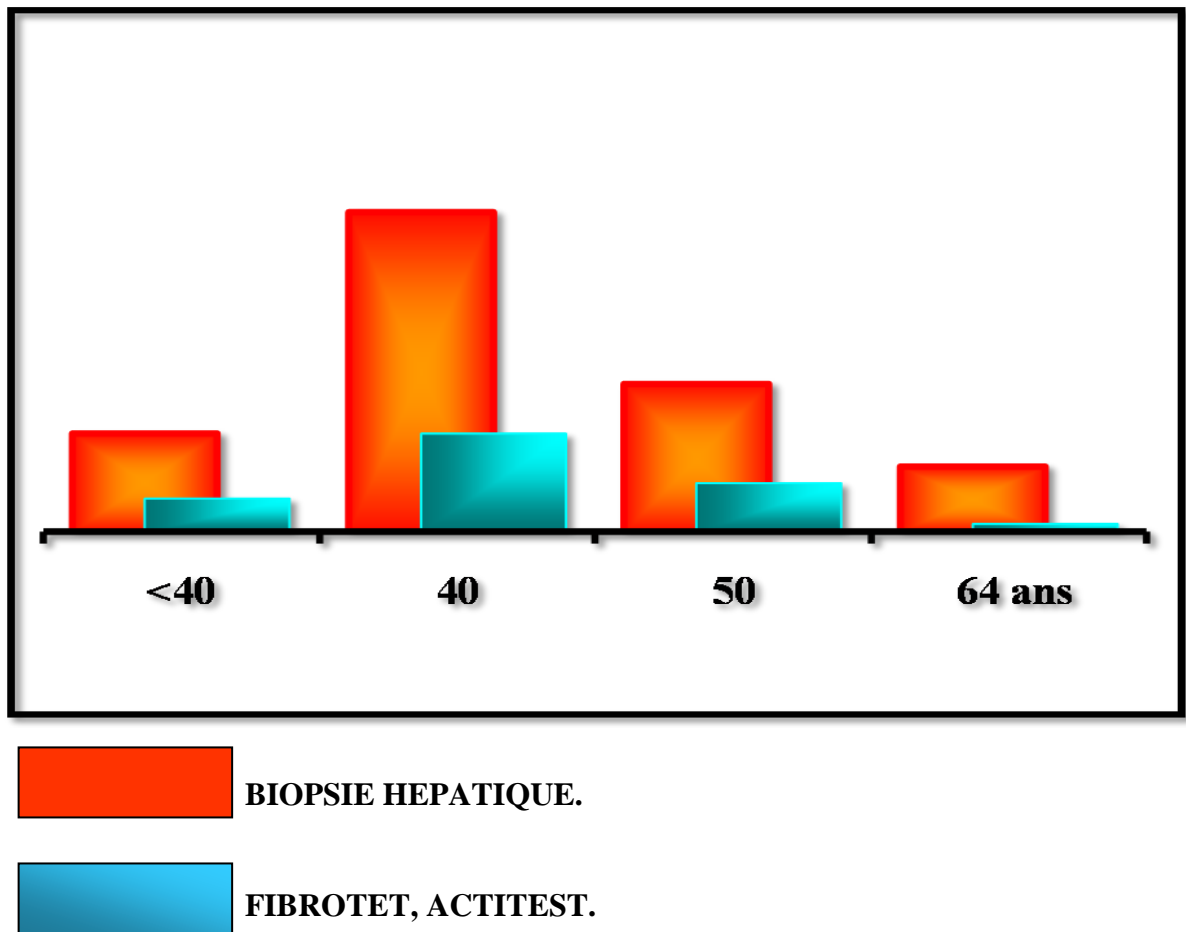


Figure 22 : Résultats de l'actitest, fibrotest et la biopsie hépatique.

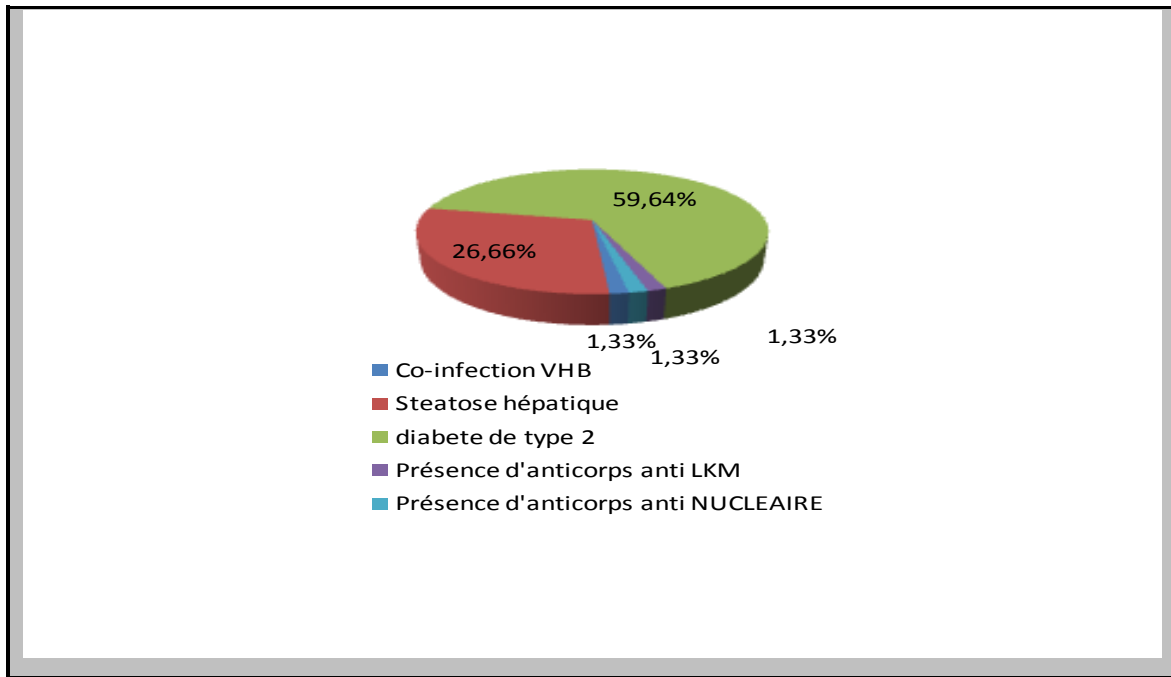


Figure 23: Les associations du VHC.

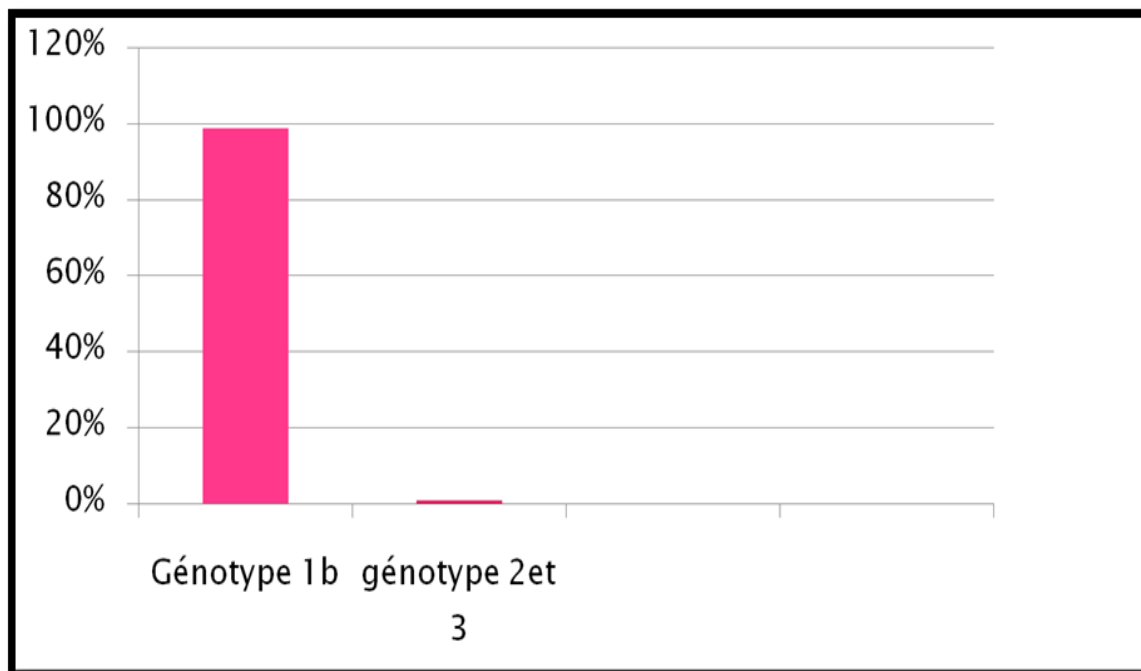


Figure 24 : Les résultats des génotypes à khenchela .

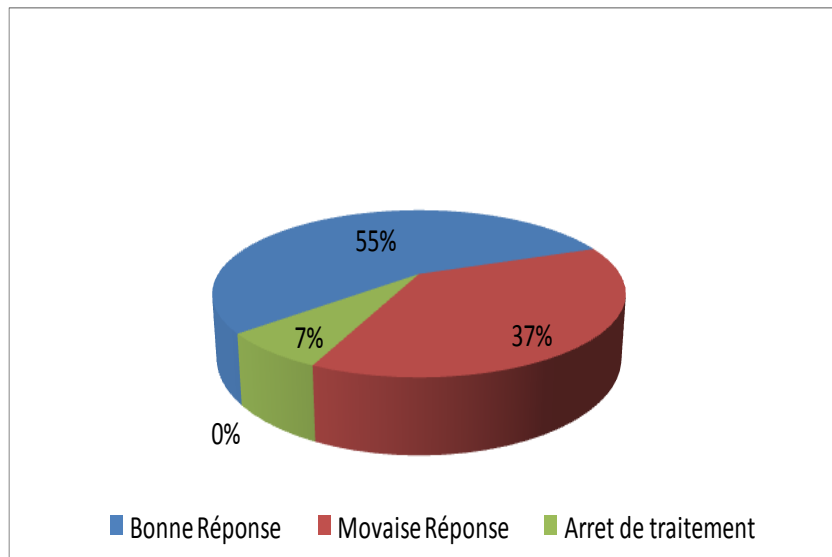


Figure 25 : Résultats de traitement à khanchela .

Facteurs de bonne réponse

- Age jeune inférieur à 50ans.
- Sexe féminin.
- Génotype 2-3.
- Fibrose minime.
- Poids normal.

Facteurs de mauvaise réponse

- Age supérieur à 50 ans.
- Sexe masculin.
- Fibrose sévère (F3 – F4).
- Génotype 1.
- Diabète.
- Obésité.

7- Conclusion des résultats

-Nombre de patients traités :

-100 cas : (2/3 femmes et 1/3 hommes)

- Age : entre 28 et 64 ans

-Signes cliniques : Asthénie, polyarthralgie, signes de cirrhose compensée

Examens complémentaires :

-Recherche anti corps HVC positif deux fois sur le test ELISA

-VS, FNS, TGO/TGP, Glycémie, cholestérol, triglycéride, urée créatinine

-Sérologie de l'hépatite B et de HIV.

-Echographie abdominale : à la recherche de signes d'hypertension portale.

-Fibroskopie digestive : à la recherche des varices œsophagiennes.

✓ **Génotypes du VHC trouvé**

⇒ 99 % génotype 1b ;

⇒ 1% génotype 2 et 3.

⇒ 1 cas de coinfection 1b 4a

Charge virale : Quantification de l'ARN du VHC qui varie en faible ou en forte quantité .Le nombre de réalisations entre génotype et PCR sont de 436 prélèvements effectués au niveau de l'IPA (institut Pasteur Alger)

Evaluation de la fibrose :

Soit ponction biopsie du foie, soit fibrotest actitest, quelques fibroscans.

Score de fibrose varie de F2 à F3 à F4 pour le traitement

Traitement actuel : le peg interféron alpha 2a, la dose 180 microgrammes/semaine

+ ribavirine 1200mg /jour en fonction du poids.

Effets secondaires mineurs : syndrome pseudo grippal prurit asthénie anxiété

chute de cheveux troubles hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie

Effets secondaires graves : décès (1cas), insuffisance rénale, syndrome néphrotique,

anémie hémolytique sévère.

Durée du traitement : Varie de 48 à 72 semaines en cas de génotype 1b et de 24 semaines en cas de génotype 2 et 3

Résultats du traitement : Sur100 patients traités, 55 ont une réponse virologique négative (bonne réponse) et 38 patients ont une réponse virologique positive (pas de réponse au traitement) ,7 patients ont vu l'arrêt du traitement pour cause d'effets secondaires graves.

Conclusion

L'hépatite C est un problème de santé mondial, elle est l'une des principales causes des maladies du foie. Il est estimé qu'environ 3% de la population mondiale (quelque 180 millions de personnes) sont infectés, et 3-4 millions de nouveaux cas d'infection par l'hépatite C sont recensés chaque année dans le monde **(19)**.

Le nombre de personnes infectées par l'hépatite C varie d'un pays à l'autre. L'Égypte est le pays qui compte le plus grand nombre de cas d'hépatite C au monde, 15-20% de la population égyptienne serait infectée **(48)**. Ces chiffres contrastent avec ceux enregistrés dans les pays industrialisés comme les États-Unis, le Japon et l'Australie où 1-1,9% de la population est atteinte d'hépatite C.² En Europe, environ 0,5–2% de la population serait infectée **(19)**, mais les chiffres varient d'une région à l'autre; l'Europe du Nord compte le nombre le moins élevé rapporté de cas d'hépatite C au monde (0,1–1% de la population est touchée), tandis que l'Europe de l'Est est l'une des régions où le nombre de cas recensés est le plus élevé (jusqu'à 6% de la population), tout comme dans certaines parties de l'Asie et d'Afrique du Nord **(49)**.

Des différences régionales sont également observées au niveau de la répartition des génotypes du virus de l'hépatite C. Parmi les principaux génotypes de ce virus, les génotypes 1a et 1b sont les plus courants, ils se rencontrent généralement en Europe, aux États-Unis et au Japon. Les génotypes 2 et 3 sont présents dans tous les pays du monde. Le génotype 4 est fréquent au Moyen-Orient et en Afrique Centrale, le génotype 5 est habituellement recensé en Afrique du Sud, et le génotype 6 se rencontre principalement en Asie **(19)**.

Si elle est diagnostiquée et traitée suffisamment tôt, la lésion du foie due à l'hépatite C peut être considérablement réduite ou évitée. Toutefois, lorsque l'hépatite C se développe pendant de longues années (souvent des décennies) sans être traitée, elle peut entraîner une fibrose (formation de cicatrices) ou une cirrhose (altération de l'architecture hépatique) du foie, ou une forme de cancer appelée carcinome hépatocellulaire.

Certains patients atteints d'hépatite C à un stade avancé ont besoin d'une greffe du foie. L'hépatite C est aujourd'hui la principale cause de greffe du foie en Europe comme aux États-Unis.

Si une personne vous dit être atteinte de l'hépatite C ou pense souffrir d'hépatite C, sachez que cette maladie risque dorénavant d'occuper une très grande place dans sa vie. Vivre avec une maladie chronique peut engendrer un sentiment de solitude et de peur, et il est difficile de s'y résigner. Les personnes qui souffrent d'hépatite C ont souvent besoin d'être aidées pour

supporter l'impact de cette maladie sur leur vie et surmonter les défis émotionnels auxquels elles sont confrontées.

Certaines personnes atteintes d'hépatite C, ont des symptômes associés à leur infection qui affectent leur vie quotidienne. Bien que l'hépatite C soit une maladie guérissable, il n'est pas garanti que le traitement suivi réussisse. Par ailleurs, de nombreux patients sont sous traitement depuis longtemps souffrent d'effets secondaires pénibles. Par conséquent, leur vie quotidienne s'en trouve altérée et ils peuvent avoir besoin d'être aidés pour gérer ces effets secondaires et pour ne pas abandonner leur traitement.

Si vous vivez avec une personne atteinte d'hépatite C, vous allez devoir prendre de simples précautions pour vous protéger de cette infection. L'hépatite C ne se propage pas par la toux, les éternuements, un simple contact, la nourriture ou la boisson. Vous devez cependant veiller à ne pas partager vos affaires personnelles qui risquent d'être contaminées par du sang, tels qu'un rasoir, une brosse à dents, un coupe-ongle. L'hépatite C ne s'attrape pas par une embrassade ou un baiser, et vous pouvez continuer à avoir une vie sexuelle saine avec un partenaire stable sans risque d'infection tant que vous n'êtes pas en contact avec son sang.

L'hépatite C se transmet rarement au sein d'une famille. Toutefois, si vous vivez avec une personne qui souffre d'une hépatite C depuis longtemps, ou si vous avez eu des enfants au moment où votre partenaire ou vous-même aviez une hépatite C, il est recommandé que toute la famille fasse un test de dépistage.

Si vous apprenez qu'un de vos proches a une hépatite C, vous pouvez avoir diverses réactions, comme éprouver du chagrin, de la peur ou de la pitié. Ces sentiments sont parfaitement compréhensibles, car vous vous trouvez confronté tout d'un coup à beaucoup de choses à la fois et à la peur de l'inconnu. Vous pouvez faire face à cette situation en apprenant à mieux connaître cette maladie et en parlant à des personnes qui connaissent des malades qui souffrent d'hépatite C ou qui ont elles-mêmes une hépatite C.

Vous devez consulter un médecin si vous pensez que vous avez été exposé à l'hépatite C. Si votre médecin estime que vous êtes susceptible d'avoir été infecté(e), il/elle vous fera faire une prise de sang pour doser les anticorps anti-hépatite C. Si les résultats sont positifs, vous ferez un autre examen sanguin qui vise à rechercher la présence du virus. Il sera effectué en utilisant une technique dite "PCR". Si cet examen est lui aussi positif, cela signifie que vous avez une hépatite C. Votre médecin vous demandera alors de consulter un spécialiste du foie (hépatologue), ou un spécialiste des troubles gastro-intestinaux (un gastro-entérologue spécialisé plus spécialement dans les maladies du foie), ou plus rarement un spécialiste des

maladies infectieuses. Ces médecins sont habitués à soigner des patients souffrant de maladies qui touchent le foie, comme l'hépatite C.

Votre médecin spécialiste vous fera faire d'autres examens pour déterminer le génotype du virus de l'hépatite C dont vous souffrez et évaluer dans quelle mesure votre foie est endommagé. Il vous aidera ensuite à décider si vous devez commencer un traitement, ou il vous parlera d'autres options à envisager éventuellement. S'il s'avère qu'il est nécessaire que vous suiviez un traitement, il vous aidera à choisir à quel moment il serait préférable de commencer ce traitement. Il vous expliquera aussi en quoi ce traitement va consister, en fonction des résultats de vos examens et d'autres facteurs (par exemple si vous souffrez déjà d'une autre pathologie). Vous serez peut-être aussi amené à prendre d'importantes décisions au niveau de votre vie personnelle.

Vous serez régulièrement en contact avec votre spécialiste puisque c'est lui/elle qui va contrôler l'évolution de votre maladie et/ou votre traitement. Si vous êtes atteint(e) d'hépatite C, et ne suivez aucun traitement, il est possible que votre médecin vous demande de faire des examens sanguins régulièrement pour contrôler votre taux de transaminases. Les taux de transaminases indiquent une éventuelle lésion du foie. S'ils sont élevés en permanence, cela suggère qu'il faut peut-être revoir le traitement.

Si vous suivez un traitement contre l'hépatite C, votre charge virale sera contrôlée régulièrement, tout comme votre taux de transaminases. Ces examens ont pour but d'évaluer votre réponse au traitement dans le temps. Les traitements contre l'hépatite C disponibles actuellement risquent d'entraîner des effets secondaires pénibles à supporter, mais il est pour vous vital que vous suiviez scrupuleusement votre traitement pour mettre toutes les chances de votre côté.

L'hépatite C a souvent un impact émotionnel. Outre le choc d'apprendre que vous avez une hépatite C et de devoir accepter de vivre avec une maladie chronique, le traitement contre l'hépatite C peut parfois entraîner un état dépressif. N'hésitez pas à dire à votre médecin que vous vous sentez déprimé, car il est peut-être en mesure de vous aider et de vous proposer des solutions pour gérer cette situation. Il est souvent utile de se confier à quelqu'un, que ce soit à sa famille, à d'autres personnes atteintes elles aussi d'hépatite C, à des associations de soutien ou même à un professionnel (un psychologue par exemple).

Discussion

Cette étude que nous avons menée à l'hôpital de Khenchela, nous a permis de caractériser l'hépatite virale C dans la population de cette région de l'est d'Algérie et du nord d'Afrique particulièrement en ce qui concerne la détermination du génotype du VHC. Par ailleurs, la consultation d'archive depuis 2008 à 2011 voir même durant la période de notre stage du mars - juin 2012, a montré que le génotype 1b (99 %) est le plus courant, il se rencontre généralement en Europe, aux Etats-Unis et au Japon (19), contrairement aux génotypes 2 et 3 qui sont présents dans tous les pays du monde, à Khenchela les génotypes 2 et 3 sont rares (1%). Le génotype 4 est fréquent au Moyen-Orient et en Afrique Centrale, le génotype 5 est habituellement recensé en Afrique du Sud, et le génotype 6 se rencontre principalement en Asie (19). Il est à noter que des différences régionales sont également observées au niveau de la répartition des génotypes du virus de l'hépatite C (19). Selon la bibliographie cette variabilité génétique n'est pas mentionnée pour l'Afrique du nord, raison de plus de conseiller plus des études dans ce domaine, vu l'importance du sérotypage dans la prise en charge thérapeutique, malgré que l'identification des sous types n'est pas encore réalisée par rapport aux études récentes, mais d'une manière générale nous avons remarqué que la prise en charge diagnostique et thérapeutique est actualisée selon les normes internationales par des médecins Expérimentés et un personnel technique qualifié, néanmoins les techniques d'analyses ne sont pas toutes appliquées à l'hôpital comme celles concernant les typages, la PCR et les techniques immunologiques que se font actuellement à l'Institut Pasteur d'Alger ou à l'étranger pour certains analyses. Notre souhait est que toutes les techniques seront réalisées dans un avenir proche à Khenchela, car cela va permettre d'une part une prise en charge plus rapide et efficace de l'hépatite C dans cette région, beaucoup touchée par cette pathologie et d'autre part une formation de plus des ingénieurs et techniciens.

Parmi le 100 cas enregistrés et traités au laboratoire de l'établissement hospitalier de Khenchela entre 2008 et 2011, nous avons remarqué que les femmes (2/3) sont les plus infectées que les hommes (1/3) et nous n'avons aucune explication à cela, pourtant en Amérique ou en France par exemple le sexe masculin est le plus touché et qui est dû au mode de vie (relations sexuelles, drogues et alcools) (29). Cette infection touche les différents âges, avec un pic à 38% pour l'âge de 60 ans, aussi la cirrhose augmente avec l'âge entre 40 à 70 ans et elle est chronique dans 72 % des cas. Le carcinome augmente avec l'âge à partir de 50 ans et il est plus élevé à 70 ans et aussi très lié à la cirrhose. Nous avons aussi remarqué

Références bibliographiques

1. Hoofnagle, JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36 (Suppl 1): S21-S29.
2. Nicot F. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C et persistance virale. Thèse - Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan (CPTP), INSERM U563, 2010 ; 1-119.
3. Furusyo N, Hayashi J, Kanamoto-Tanaka Y *et al.* Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia: a prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2221-2228.
4. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K *et al.* *Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France* [archive], *J Infect Dis*, 2010;202:835-844.
5. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C *et al.* What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998; 27: 1700-1702.
6. Laperche S, Le Marrec N, Girault A *et al.* Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3877-3883.
7. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
8. Couturier E, Delarocque-Astagneau E, Duponchel JL, Dussaix E, Hoen B *et al.* Guide pour l'investigation, la prévention et l'appui à la gestion des cas d'hépatite aiguë A. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, avril 2009, 7-13.
9. GERMI R., CRANCE J.M., GARIN D., and *al.*, 2001. Les récepteurs du virus de l'hépatite C : données actuelles. *Gastroenterol. Clin .Biol.* 2001; 25:1011-1015.
10. Pawlotsky J-M (2000) — Hepatitis C virus resistance to antiviral therapy. *Hepatology*.2000, 32: 889 - 896.
11. Scarselli E., ANSUINI H., CERINO R., and *al.* The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J*, 2002, 21(19): 5017- 5025.

12. Lozach, P. Y., Lortat-Jacob, H., de Lacroix de Lavalette, A. et al. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. *The Journal of biological chemistry*, 2003, 278: 20358-20366.
13. Cormier E G., Durso R J, Tsamis Fet al. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101: 14067-14072.
14. Saunier B., Triyatni M., Ulianich L, Maruvada P, Yen P & Kohn L D. Role of the asialoglycoprotein receptor in binding and entry of hepatitis C virus structural proteins in cultured human hepatocytes. *Journal of virology*, 2003, 77: 546-559.
15. Evans, M. J., von Hahn, T., Tscherne, D. M., Syder, A. J., Panis, M., Wolk, B., Hatzioannou, T., McKeating, J. A., Bieniasz, P. D. & Rice, C. M. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature*, 2007, 446: 801-805.
16. Zheng A., Yuan F, Li, Y., Zhu, F, Hou, P, Li, J, Song, Ding, M. & Deng, H. Claudin-6 and claudin-9 function as additional coreceptors for hepatitis C virus. *Journal of virology*, 2007, 81: 12465-12471.
17. Majeau N. Virus de l'hépatite C. Thèse-Lab Denis Leclerc, 2012 ,1-114.
18. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997,26 (3 Suppl 1): 62S-65S.
19. Alter. Epidemiology of hepatitis C virus infection. Yishou Garden CHINA, 2007, 2436-2441.
20. Lu L., Ching KZ, de Paula VS, Nakano T, Siegl G, Weitz M, Robertson BH. Characterization of the complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus [CF53/Berne isolate]. *J Gen Virol* 2004, 85:2943-52.
21. Blumberg B S *et al* « A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome Leukemia and Hepatitis », dans *Annals of Internal Medicine*, 1967, 66: 924-31.
22. Wright TL, Lau JY. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1993, 342:1340-4.
23. Shapiro CN « Epidemiology of hepatitis B » *Pediatr Infect. Dis J* 1993, 12(5):433-7.
24. Bonino F., Chiaberge E, Maran E, Piantino P, « Serological markers of HBV infectivity », dans *Ann. Ist. Super. Sanita* 1987, 4, (2) : 1987, 217-23.
25. Yun-Fan Liaw, Chia-Ming Chu, *Hepatitis B virus infection* , *Lancet*, 2009, 73:582-592.

26. Mansuy J M, Florence Legrand-Abravanel, Jean Pierre Calot et al. *High Prevalence of Anti-Hepatitis E Virus Antibodies in Blood Donors From South West France. Journal of Medical Virology*, 2008, 80:289 – 293.
27. Laskus, T., M. Radkowski *et al.* "Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes." *J Infect Dis*, 2000, 181(2): 442-8.
28. Poynard T., Marcellin P, Lee S-S *et al.* Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*, 1998, 352: 1426 - 1432.
29. Harris DR., Gonin R, Alter HJ. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med*, 2001, 134:124.
30. Song KW, Mollee P, Patterson B *et al.* Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2002 ,119: 125-127.
31. Pawlotsky J M. *Hepatology*; Official Journal of the American Association for the study of liver Diseases, Chicago, 2004, 331-345.
32. Kuo G ., Choo Q, Alter H, Gitnick G, Redeker A, Purcell R, Miyamura T, Dienstag J, Alter M, Stevens C An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 1989, 244, (4902) :362-4.
33. Delarocque-Astagneau E., Baffoy N, Thiers V *et al.* Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit: potential transmission by the hemodialysis machine? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, 23: 328-334.
34. Scott JD., Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 2007, 297: 724-732.
35. Bdour S. Hepatitis C virus infection in Jordanian haemodialysis units: serological diagnosis and genotyping. *J Med Microbiol* 2002, 51: 700-704.
36. Bouzgarrou N., Fodha I, Othman SB *et al.* Evaluation of a total core antigen assay for the diagnosis of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *J Med Virol* 2005; 77: 502-508.

37. Shapiro CN, The journal of infectious diseases. Clifton Rd. NE, Atlanta, 1993,12 (5): 433–437.
38. Rosen H.R. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. N. Engl. J. Med. 2011, 364: 2429–2438.
39. Kamar N., Rostaing L, Selves J *et al.* Natural history of hepatitis C virus related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005, 5: 1704-1712.
40. Poynard T., Marcellin P, Lee S-S *et al.* Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*.1998, 352: 1426 - 1432.
41. Meurs EF. Mécanismes d'action antivirale de l'interféron. *Virologie* 1997, 1 (6) : 481 - 497.
42. Zhou A., Hassel B-A, Silverman R-H. Expression cloning of a 2-5A-dependent RNase: a uniquely regulated mediator of interferon action. *Cell* 1993, 72: 753 - 765.
43. Proud C.G. PKR: a new name and new roles. *Trends Biochem. Sci.*1995, 20: 241 – 246.
44. Ghany, M.G., Nelson, D.R., Strader, D.B., Thomas, D.L. & Seeff, L.B. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection. Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2011, 54: 1433–1444.
45. Carrat, F.*et al.* Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292:2839–2848.
46. Kwo, P.Y. *et al.* Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010, 376: 705–716.
47. Pilly E. *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris- ECN-Pilly 2012,608 pages.
48. Newell ML, Pembrey L. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *Drugs Today (Barc)* 2002, 38 (5): 321-337.
49. Esteban, Sauleda and Quer. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008, 48: 148-162.

**Caractérisation de l'hépatite virale C.
Prise en charge diagnostique et thérapeutique à Khenchela**

Résumé

L'hépatite C est une maladie infectieuse , causée par le *virus de l'hépatite C* (VHC) qui infecte le foie. L'infection qui est souvent asymptomatique, se caractérise par une inflammation du foie (hépatite), mais qui peut évoluer vers une hépatite chronique et plus tard une cirrhose et un cancer du foie.

Cette étude montre les caractéristiques de l'hépatite virale C, le dépistage et le traitement possible de cette pathologie à l'hôpital de Khenchela. Nous avons démontré que le génotype 1b (99 %) est le plus courant dans cette population, mais les génotypes 2 et 3 sont les moins fréquents (1%). A notre connaissance cette variabilité génétique n'est pas mentionnée dans la bibliographie. Parmi le 100 cas enregistrés et traités entre 2008 et 2011, nous avons remarqué que les femmes (2/3) sont les plus infectées que les hommes (1/3), Cette infection touche les différents ages, avec un pic à 38% pour l'age de 60 ans. Aussi la cirrhose augmente avec l'age entre 40 à 70 ans et elle est chronique dans 72 % des cas. Le carcinome augmente avec l'âge à partir de 50 ans et il est plus élevé à 70 ans et aussi très lié à la cirrhose.

Mots-clés: Hépatite C, VHC, Dépistage, Traitement, cirrhose. Carcinome.

Caractérisation de l'hépatite virale C.

Prise en charge diagnostique et thérapeutique à Khenchela

Résumé

L'hépatite C est une maladie infectieuse , causée par le *virus de l'hépatite C* (VHC) qui infecte le foie. L'infection qui est souvent asymptomatique, se caractérise par une inflammation du foie (hépatite), mais qui peut évoluer vers une hépatite chronique et plus tard une cirrhose et un cancer du foie.

Cette étude montre les caractéristiques de l'hépatite virale C, le dépistage et le traitement possible de cette pathologie à l'hôpital de Khenchela. Nous avons démontré que le génotype 1b (99 %) est le plus courant dans cette population, mais les génotypes 2 et 3 sont les moins fréquents (1%). A notre connaissance cette variabilité génétique n'est pas mentionnée dans la bibliographie. Parmi le 100 cas enregistrés et traités entre 2008 et 2011, nous avons remarqué que les femmes (2/3) sont les plus infectées que les hommes (1/3), Cette infection touche les différents âges, avec un pic à 38% pour l'âge de 60 ans. Aussi la cirrhose augmente avec l'âge entre 40 à 70 ans et elle est chronique dans 72 % des cas. Le carcinome augmente avec l'âge à partir de 50 ans et il est plus élevé à 70 ans et aussi très lié à la cirrhose.

Mots-clés: Hépatite C, VHC, Dépistage, Traitement, cirrhose. Carcinome .

Characterization of the hepatitis C virus

Diagnostic and therapeutic Support at Khenchela

Abstract

Hepatitis C is an infectious disease caused by the hepatitis C virus (HCV) which infects the liver, The infection is often asymptomatic and is characterized by inflammation of the liver (hepatitis), but can progress to chronic hepatitis and later cirrhosis and liver cancer.

This study shows the characteristics of viral hepatitis C screening and possible treatment of this disease at the hospital of Khenchela. We have demonstrated that genotype 1b (99%) is the most common in this population, but genotypes 2 and 3 are less frequent (1%). To our knowledge, this genetic variability is not mentioned in the bibliography. Among the 100 cases recorded and treated between 2008 and 2011, we found that women (2/3) are more infected than men (1/3). This infection affects different ages, with a peak at 38% the age of 60. Cirrhosis also increases with age between 40 to 70 years and it is chronic in 72% of cases. Carcinoma increases with age from 50 years and it is higher than 70 years and also very much related to cirrhosis.

Keywords: Hepatitis C, HCV, Screening, Treatment, Cirrhosis. Carcinoma.

التهاب الكبد الفيروسي الدعم التشخيصي و العلاجي في خنشلة

ملخص

التهاب الكبد C هو أحد الأمراض المعدية التي يسببها فيروس التهاب الكبد C (HCV)، الذي يصيب الكبد. العدوى غالبا ما تكون بدون أعراض ويتميز بالتهاب في الكبد (التهاب الكبد)، ولكن يمكن ان يتطور الى التهاب الكبد المزمن وتليف الكبد وسرطان الكبد. هذه الدراسة تبين خصائص التهاب الكبد الفيروسي C الفحص والعلاج الممكن لهذا المرض في مستشفى خنشلة. لقد أثبتنا أن النمط الوراثي B1 (99%) هو الأكثر شيوعا في هذه الفئة من السكان، ولكن الأنماط الجينية 2 و 3 نادرة (1%). بحسب علمنا، لم يتم ذكر هذا التباين الوراثي في المراجع. من بين 100 حالة مسجلة ومعالجة بين عامي 2008 و 2011، وجدنا أن النساء (3/2) هن أكثر إصابة من الرجال (3/1). هذه العدوى تصيب مختلف الأعمار، بدرجة قصوى 38% عند سن 60. تليف الكبد يزيد أيضا مع التقدم في السن ما بين 40 إلى 70 سنة و المزمن في 72% من الحالات. سرطان الكبد يزيد مع التقدم في السن من 50 إلى 70 عاما وهو مرتبط إلى حد كبير مع تليف الكبد.

الكلمات الدالة: التهاب الكبد C، HCV، فحص، علاج، تليف الكبد، سرطان.

Characterization of the hepatitis C virus Diagnostic and therapeutic Support at Khenchela

Abstract

Hepatitis C is an infectious disease caused by the hepatitis C virus (HCV) which infects the liver, The infection is often asymptomatic and is characterized by inflammation of the liver (hepatitis), but can progress to chronic hepatitis and later cirrhosis and liver cancer.

This study shows the characteristics of viral hepatitis C screening and possible treatment of this disease at the hospital of Khenchela. We have demonstrated that genotype 1b (99%) is the most common in this population, but genotypes 2 and 3 are less frequent (1%). To our knowledge, this genetic variability is not mentioned in the bibliography. Among the 100 cases recorded and treated between 2008 and 2011, we found that women (2/3) are more infected than men (1/3). This infection affects different ages, with a peak at 38% the age of 60. Cirrhosis also increases with age between 40 to 70 years and it is chronic in 72% of cases. Carcinoma increases with age from 50 years and it is higher than 70 years and also very much related to cirrhosis.

Keywords: Hepatitis C, HCV, Screening, Treatment, Cirrhosis. Carcinoma.

التهاب الكبد الفيروسي

الدعم التشخيصي و العلاجي في خنشلة

ملخص

التهاب الكبد C هو أحد الأمراض المعدية التي يسببها فيروس التهاب الكبد C (HCV)، الذي يصيب الكبد. العدوى غالبا ما تكون بدون أعراض ويتميز التهاب في الكبد (التهاب الكبد)، ولكن يمكن أن يتطور إلى التهاب الكبد المزمن وتليف الكبد وسرطان الكبد.

هذه الدراسة تبين خصائص التهاب الكبد الفيروسي C الفحص والعلاج الممكن لهذا المرض في مستشفى خنشلة. لقد بينا أن النمط الوراثي B1 (99%) هو الأكثر شيوعا في هذه الفئة من السكان، ولكن الأنماط الجينية 2 و 3 نادرة (1%). بحسب علمنا، لم يتم ذكر هذا التباين الوراثي في المراجع. بين 100 حالة مسجلة ومعالجة بين عامي 2008 و 2011، وجدنا أن النساء (3/2) هن أكثر إصابة من الرجال (3/1). هذه العدوى تصيب مختلف الأعمار، و بدرجة قصوى 38% عند سن 60. تليف الكبد يزيد أيضا مع التقدم في السن ما بين 40 إلى 70 سنة و المزمن في 72% من الحالات. سرطان الكبد يزيد مع التقدم في السن من 50 إلى 70 عاما وأيضا يرتبط بحد كبير مع تليف الكبد.

الكلمات الدالة: التهاب الكبد C، HCV، فحص، علاج، تليف الكبد. سرطان.