



Les hépatites virales B et C

Présenté par : DJELTI FATIHA

Encadreur : DR BENTCHOUK SAMIA

CHU TLEMEN
SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSE
ANNEE UNIVERSITAIRE : 2011-2012

C.H.U. TLEMEN
D^r T. DAVIDJI
D^r S. BENTCHOUK
CHIEF DE SERVICE
DES MALADIES INFECTIEUSES

Le plan :

*Introduction

*Epidémiologies de l'hépatite B et C :

-la prévalence dans le monde-Afrique- Algérie-

Maghreb

-mode de contamination

-population à risque

-facteurs de risque

A) l'hépatite virale B : -introduction

-historique

-la biologie de virus

-la physiopathologie

-la clinique :-histoire naturel de virus

-l'infection aigue : *l'incubation*phase

précritique*phase ictérique*évolution

-l'infection chronique

-purpura fulminant

-coïnfection avec l'hépatite D

-diagnostique positive : * éléments épidémiologiques-

*clinique*para clinique

-traitement :-curatif-préventive

B) l'hépatite virale C : -introduction

-historique

-la biologie de virus

-la physiopathologie

-la clinique :-histoire naturel de virus

-l'infection C aigue : *clinique*évolution

-l'infection C chronique :

*clinique*évolution

-coïnfection avec l'HIV

-diagnostique positive : * éléments épidémiologiques

*clinique*para clinique

-traitement :-curatif-préventive

I) Introduction :

L'hépatite est une inflammation du foie, le plus souvent causée par une infection à un virus, mais parfois par l'alcoolisme, ou par une intoxication par un médicament ou par un produit chimique.

Les symptômes varient beaucoup d'une personne à l'autre et dépendent de la cause de l'hépatite. Certains types d'hépatite provoquent carrément la destruction d'une partie du foie.

La majorité des hépatites se résorbent spontanément, sans laisser de séquelles. Parfois, la maladie persiste plusieurs mois. Quand elle dure plus de 6 mois, elle est considérée comme chronique. Lorsque le foie est gravement atteint, une greffe de cet organe peut être la seule solution.

Type :

Les hépatites se regroupent en 2 grandes catégories :

Les hépatites virales, causées par une infection à un virus. Dans les pays développés, les virus de l'hépatite B et C engendrent environ 90 % des cas d'hépatite aiguë. Les virus de l'hépatite D, E et G sont aussi responsables d'hépatites.

Les hépatites non virales, principalement provoquées par l'ingestion de produits toxiques pour le foie (de l'alcool, des produits chimiques toxiques, etc.). Les hépatites non virales peuvent aussi être le résultat de maladies atteignant le foie, comme la stéatose hépatique (« foie gras ») et l'hépatite auto-immune (une hépatite inflammatoire chronique d'origine obscure, qui se caractérise par la production d'auto-anticorps).

II) Epidémiologie des hépatites B et C :

2- 1- La prévalence :

Le monde :

Plus de 500 millions de personnes dans le monde sont atteintes de l'hépatite, selon des chiffres avancés par l'OMS.

-Une personne sur douze dans le monde est porteuse du virus de l'hépatite B ou C, d'après la même source.

-Ce fléau ne cesse de se propager de par le monde et tue chaque année 1 million et demi de personnes, c'est à dire dix fois plus que le SIDA. L'OMS a tiré, de ce fait, la sonnette d'alarme et lancé un appel à tous les Etats du monde pour s'unir dans la lutte contre l'hépatite. -Sur recommandation de l'OMS, la journée mondiale de lutte contre l'hépatite est désormais fêtée le 28 juillet au lieu du 19 mai. Ce choix a été fait pour commémorer la mémoire du savant Barukh Blumberg découvreur du virus de l'hépatite B.

Dans l'Afrique :

Dans la plupart des **pays en développement** (en Afrique subsaharienne, dans une grande partie de l'Asie et dans le Pacifique), **les porteurs chroniques représentent 8% à 15 % de la population**. Dans ces régions, le cancer du foie causé par l'hépatite B figure **parmi les trois premières causes de décès par cancer chez l'homme**.

Dans le Maghreb :

-Elle est variable d'un pays à l'autre en fonction de la population

-Séroprévalence est modérée dans le Maghreb et Tunisie, plus élevée en Libye, et très forte en Égypte (25 %).

Dans l'Algérie :

- Quelque 1,5 million de personnes est infectées par le virus de l'hépatite en Algérie, a indiqué jeudi à Alger l'association nationale SOS hépatites (ANHC) à l'occasion de la journée mondiale, 28 juillet, de cette affection. « Ce fléau connaît une très grande propagation dans le monde et l'Algérie n'est pas à l'abri de ce phénomène, d'ou le nombre important de personnes infectées dans notre pays », a affirmé le président de l'ANHC, le Pr Bouallag Abdelhamid, lors d'une journée d'information et de sensibilisation contre ce fléau.

-L'hépatite B « constitue un fardeau pour la santé publique en Algérie », a précisé le Pr Bouallag, précisant que cette affection « se développe en cirrhose qui peut dégénérer en un cancer du foie. Il a ajouté que les voies de transmission du virus se font par le sang à cause de l'utilisation collective de tout objet qui peut être contaminé, relevant que le plus grand nombre d'infections est contracté dans les cabinets dentaires.

2-2- contamination et mode de transmission :

-Hépatite B : Il s'agit du type d'hépatite le plus fréquent dans le monde, et aussi le plus mortel.

- Le virus de l'hépatite B se transmet au moment des rapports sexuels (le sperme et les autres liquides biologiques en contiennent) et par le sang. Il est de 50 à 100 fois plus infectieux que le virus du sida . L'échange de seringues contaminées peut provoquer sa transmission. La grande majorité des personnes infectées parviennent à combattre complètement l'infection.

- Environ 5 % restent infectées de façon chronique et sont dites « porteuses » du virus. Les porteurs n'ont pas de symptômes, mais ils courent un risque élevé de souffrir de cirrhose du foie ou d'un cancer du foie, des maladies potentiellement mortelles. Une mère porteuse peut transmettre le virus à son enfant à l'accouchement. Un vaccin est offert depuis 1982.

-Hépatite C : L'hépatite C constitue la forme d'hépatite virale la plus insidieuse, car elle est causée par un virus très résistant. Jusqu'à 80 % des infections au virus de l'hépatite C deviennent chroniques. L'identification de ce dernier est relativement récente : elle date de 1989. Le virus se transmet le plus souvent par contact direct avec du sang humain contaminé : surtout par l'échange de seringues servant à l'injection de drogues, par la transfusion de sang qui n'a pas été soumis à un dépistage, et par la réutilisation d'aiguilles et de seringues non stériles. Plus rarement, il se contracte au cours de rapports sexuels non protégés avec des personnes infectées, surtout si du sang est échangé (menstruations, blessures dans les voies génitales ou anales). Il s'agit de la première cause de transplantation du foie. Il n'existe aucun vaccin permettant de s'en protéger

2-3-les populations a risque :

Les personnes qui adoptent des comportements à risque, comme ceux qui sont décrits dans la section Facteurs de risque, peuvent contracter une hépatite.

*Les professionnels de la santé courent un risque plus élevé que les autres personnes de contracter l'hépatite B et C, parce qu'ils sont appelés à manipuler fréquemment des seringues, des aiguilles, des objets coupants et des produits dérivés du sang ayant pu être contaminés.

*Les préposés à la manutention d'aliments ou de liquides susceptibles d'avoir été contaminés par le virus de l'hépatite A courent un risque élevé de contracter l'infection.

*Les personnes ayant reçu une transfusion de sang, de tissus ou d'organes avant 1990 peuvent avoir été infectée par le virus de l'hépatite C. Des tests servant à dépister ce virus dans les produits sanguins sont maintenant utilisés; ils réduisent les risques de contracter la maladie au moment d'une transfusion sanguine à 1 sur 100 000.

*Les individus ayant reçu des facteurs de coagulation sanguine, principalement les hémophiles, avant 1992 peuvent avoir été exposés au virus de l'hépatite C.

*Les personnes recevant des traitements d'hémodialyse courent plus de risque de contracter l'hépatite B ou C.

*Les nouveau-nés de mères infectées par le virus de l'hépatite B ou C peuvent contracter l'infection, mais cela reste plutôt rare.

*Les personnes atteintes d'une maladie du foie (hépatite virale, cirrhose, « foie gras » etc.), celles qui consomment beaucoup d'alcool et les femmes (qui métabolisent certaines toxines plus lentement que les hommes) ont plus de risques de contracter une hépatite toxique si elles sont exposées à des produits toxiques.

2-4 -Facteurs de risque :

Les facteurs de risque sont les mêmes pour ces 2 types d'hépatite.

*Le fait d'avoir des rapports sexuels non protégés avec une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou C. Le risque de transmission augmente dans le cas des porteurs du VIH et des personnes souffrant d'une autre infection transmise sexuellement.

*L'échange de seringues ou d'autres objets associés à l'injection de drogues. Il existe aussi un risque lié au partage des pailles durant l'inhalation de cocaïne, car les muqueuses du nez peuvent être irritées par cette pratique, en plus de l'être par la drogue.

*Le fait de se faire tatouer ou percer la peau avec des outils non stérilisés.

*Le fait de recevoir un traitement d'acupuncture au moyen d'aiguilles réutilisables non stérilisées ou mal stérilisées. Assurez-vous que votre acupuncteur utilise des aiguilles jetables ou qu'il stérilise ses aiguilles en suivant une méthode approuvée.

A) L'hépatite virale B :

I) Introduction :

*Est une maladie du foie due à une infection par le virus VHB.

Ce dernier constitue la cause la plus fréquente de maladies hépatiques et de cancer du foie et se distingue par une contagiosité particulièrement élevée – 100 fois supérieure à celle du VIH (responsable du SIDA).

Malgré l'existence d'un vaccin, le virus de l'hépatite B demeure un enjeu de santé publique majeur en France comme à l'échelle de la planète : **près d'une personne sur trois dans le monde a été en contact avec ce virus.**

II) Historique :

La première épidémie enregistrée comme provoquée par le virus de l'hépatite B a été observée par Lurman en 1885. Un foyer de variole a été signalé à Brême en 1883 et 1289 employés des chantiers navals ont été vaccinés avec la lymphe d'autres personnes. Après plusieurs semaines, et jusqu'à huit mois plus tard, 191 des travailleurs vaccinés sont tombés malades et ont présenté un ictère et on a alors diagnostiqué une hépatite sérique. Les autres employés qui avaient été inoculés avec des lots de lymphe différents sont restés en bonne santé. La publication de Lurman, aujourd'hui considérée comme un exemple classique d'étude épidémiologique, a prouvé que la contamination lymphatique était à l'origine de l'épidémie. Plus tard, de nombreux cas similaires ont été signalés suite à l'introduction, en 1909, des aiguilles hypodermiques qui ont été utilisées et réutilisées de nombreuses fois, pour l'administration de Salvarsan pour le traitement de la syphilis. Bien que l'existence d'un virus ait été soupçonnée depuis les travaux de MacCallum en 1947, Dane et ses collaborateurs découvrent en 1970 les particules du virus au microscope électronique. Au début des années 1980 le génome du virus a été séquencé et les premiers vaccins ont été expérimentés.

Le virus n'a été découvert qu'en 1963, quand Baruch Blumberg, un généticien travaillant alors au National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis, a mis en évidence une réaction inhabituelle entre le sérum d'individus polytransfusés et celui d'un aborigène australien. Il pensa avoir découvert une nouvelle

lipoprotéine dans la population autochtone qu'il désigna sous le nom d'antigène « Australia ».(connu plus tard sous le nom d'antigène de surface de l'hépatite B, ou AgHBs).

En 1967, après plusieurs études, Blumberg publia un article montrant la relation entre cet antigène et l'hépatite. Le nom d'antigène HBs fut, par la suite, imposé pour désigner cet antigène. Blumberg reçut en 1976 le prix Nobel de médecine pour la découverte de cet antigène et pour la conception de la première génération de vaccins contre l'hépatite.

III) Biologie du virus :

1. Classification :

Il appartient au groupe VII : virus à ADN avec reverse transcription.

Famille : Hépadnaviridae

Genre : Orthohépadnavirus

Espèce type : virus hépatite B (Hvb)

2. Structure :

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*. La particule virale (virion) se compose d'une enveloppe extérieure lipidique et d'un noyau, un nucléocapside de forme icosaédrique composé de protéines. La nucléocapside entoure l'ADN viral et une ADN polymérase, qui a une activité de Transcriptase inverse.

Le VHB, comme le Virus de l'Hépatite C (VHC), peut survivre à la dessiccation contrairement au VIH. Le VHB est encore infectieux après sept jours de dessiccation, alors que le VHC reste infectieux pendant quelques semaines. Il résiste également à des procédés de stérilisation à température insuffisante.

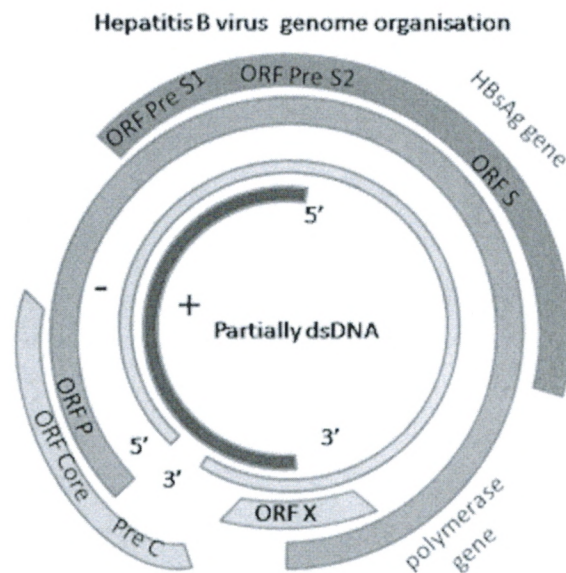
Le réservoir du virus de l'hépatite B est humain et la contagiosité élevée du virus, 50 à 100 fois supérieure à celle du VIH. Dans le sang d'un malade en phase active de synthèse virale, on peut observer 3 types de structures :

1. des *sphères* de 20 nm de diamètre, constituées d'antigène HBs, non infectieuses.
2. des *tubules* de 20 nm de diamètre et de 200 à 700 nm de long qui sont un empilement des sphères, non infectieuses

- des « *particules de Dane* » de 42 nm de diamètre, correspondant aux particules virales complètes et infectieuses, constituées d'un noyau (nucléocapside contenant un ADN double brin associé à une ADN polymérase) ainsi que d'une enveloppe protéique⁷.

L'enveloppe extérieure contient des protéines qui protègent la structure virale, et lui permettent de pénétrer dans les cellules cibles. Ces particules ne sont pas infectieuses et sont composées de lipides et de protéines, qui font partie de la surface du virion, qu'on appelle l'antigène de surface (AgHBs), et qui est produit en excès pendant la durée de vie du virus.

3. Génome :



Organisation du génome du VHB. Les gènes se chevauchent

*Le génome du virus de l'hépatite B est fait d'ADN circulaire, mais il est inhabituel parce que l'ADN n'est pas totalement bicaténaire. Une extrémité est liée à l'ADN polymérase du virus. Le génome est composé de 3020 à 3320 nucléotides (pour le brin le plus long) et de 1700 à 2800 nucléotides (pour le brin le plus court). La partie enroulée en sens négatif, (non codante), est complémentaire de l'ARNm viral. L'ADN viral est retrouvé dans le noyau peu de temps après l'infection de la cellule.

*La partie d'ADN double brin est rendue totalement bicaténaire par l'appariement du brin (+) et l'élimination d'une molécule de protéine du brin (-) et d'une courte séquence d'ARN à partir du brin (+). Les bases non codantes se retirent de l'extrémité du brin (-) et les brins sont appariés.

* Il existe quatre gènes codants connus dans le génome, ils sont appelés C, X, P et S. La protéine du core est codée par le gène C (AgHBc), et son codon de départ est précédé par un autre codon en amont de formule AUG qui initie la production de la protéine pré-core. L'AgHBe est produit par traitement protéolytique de la protéine du pré-core. L'ADN polymérase est codée par des gènes p. Le Gène S est le gène qui code l'antigène de surface (AgHBs). Le gène AgHBs est une longue suite de nucléotides codants, mais qui contient trois séries de codons "start" (ATG) qui divisent le gène en trois sections, pré-S1, pré-S2, et S. En raison des multiples codons de départ, il se forme des polypeptides de trois tailles différentes, grandes, moyennes et petites (pré- S1 + pré- S2 + S, pré- S2 + S, ou S). La fonction de la protéine codée par le gène X n'est pas totalement élucidée.

4. Réplication :

*Le cycle de vie du virus de l'hépatite B est complexe. L'hépatite B est l'un des rares virus connus en dehors des rétrovirus qui utilise la transcription inverse dans le cadre de son processus de réplication. Le virus parvient à se fixer sur la cellule en se liant à un récepteur situé sur la surface de la cellule et entre par endocytose. Parce que le virus se réplique sous l'action de l'ARN commandé par une enzyme de la cellule hôte, l'ADN du génome viral doit être transféré dans le noyau de la cellule hôte par des protéines appelées chaperons moléculaires.

*La partie partiellement bicaténaire de l'ADN viral devient alors totalement à double brin et se transforme en anneau fermé d'ADN (cccDNA) super enroulé qui sert de matrice pour la transcription de quatre ARNm viraux. Le plus grand ARNm, (qui est plus long que le génome viral), est utilisé pour faire de nouvelles copies du génome et pour fabriquer la capsid du noyau de protéines et l'ADN polymérase virale. Ces quatre transcriptions virales subissent un traitement supplémentaire pour former des virions qui sont libérés par la cellule ou retournent dans le noyau et sont recyclées pour produire d'autres copies. Le long ARNm retourne ensuite vers le cytoplasme où la protéine P du virion synthétise l'ADN par l'intermédiaire de son activité de transcriptase inverse.

5. Sérotypes :

*Le virus est divisé en quatre grands sérotypes (adr, adw, Ayr, ayw) sur la base des Épitopes antigéniques présents sur les protéines de son enveloppe, et en huit génotypes (AH), conformément à l'ensemble des variations de la séquence de

nucléotides du génome. Les géotypes ont une répartition géographique et sont utilisés pour retrouver la trace de l'évolution et de la transmission du virus.

* Les différences entre les géotypes affectent la gravité de la maladie, son cours évolutif, les risques de complications, et la réponse au traitement et peut-être à la vaccination.

I □) La physiopathologie :

Le virus de l'hépatite B interfère d'abord avec les fonctions du foie en se répliquant dans les cellules hépatiques, connues sous le nom d'hépatocytes. Au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B, la réponse immunitaire hépatocellulaire est responsable à la fois des lésions hépatiques et de l'élimination du virus. Bien que la réaction d'immunité naturelle ne joue pas un rôle important dans ces processus, la réponse immunitaire adaptée, en particulier celle des cellules T cytotoxiques spécifiques du virus (CTLs), contribue à la formation de la plupart des lésions hépatiques associées à l'infection par le VHB. En tuant les cellules infectées et en produisant des Cytokines antivirales capables d'éliminer le virus de l'hépatite B des hépatocytes viables. Bien que l'atteinte hépatique soit initiée et réalisée par les CTLs, les cellules inflammatoires non spécifiques d'un antigène peuvent aggraver les lésions immunopathologiques induites par les CTL, et l'activation des plaquettes sur le site de l'infection peut faciliter l'accumulation des CTLs dans le foie.

□) La clinique :

1. Histoire naturel de virus :

* le virus de l'hépatite b n'est pas cytopathogène, les lésions hépatiques sont le fait de la réponse immunitaire de l'hôte

2. Infection aiguë :

L'hépatite B aiguë est peu fréquente, elle se caractérise par un syndrome pré-ictérique (coloration jaune de la peau et des muqueuses par défaillance d'une enzyme hépatique).

*une période d'incubation : de 2 à 3 mois.

*une forme asymptomatique ou an ictérique : 70% des cas environ.
(Coloration jaune de la peau et des muqueuses par défaillance d'une enzyme hépatique).

*une forme symptomatique : 30% des cas environ. Les sujets sont atteints d'ictère, ils ont les urines foncées, des selles normales ou décolorées... La maladie commence par une altération de l'état général, une légère fièvre, des douleurs mal systématisées, le tout évoquant un état grippal ainsi que des troubles digestifs, une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, l'ictère apparaît plus tard permettant d'affirmer le diagnostic. On note parfois un prurit comme dans toutes les formes d'hépatite dont il peut être le premier signe. La maladie dure quelques semaines, puis la plupart des personnes touchées présentent une amélioration progressive

- Evolution de l'infection aigue :

Une hépatite non diagnostiquée à temps ou mal soignée est susceptible de mener à des complications très graves.

*Hépatite chronique : C'est la complication la plus fréquente. Une hépatite est dite chronique si elle n'est pas guérie après 6 mois. Dans 75 % des cas, elle est la conséquence d'une hépatite B ou C. Une hépatite chronique traitée adéquatement se guérit habituellement en un an à 3 ans.

*Cirrhose : La cirrhose correspond à une production excessive de « cicatrices » dans le foie, formées à la suite d'agressions répétées (par des toxines, par des virus, etc.). Ces « barrières fibreuses » finissent par entraver la libre circulation du sang dans l'organe. De 20 % à 25 % des hépatites chroniques évoluent vers la cirrhose si le traitement n'agit pas pleinement ou s'il n'est pas bien suivi.

*Cancer du foie : Il s'agit de la complication ultime d'une cirrhose. Précisons cependant qu'un cancer du foie peut aussi résulter d'un cancer localisé dans un autre organe qui s'étend au foie par des métastases. Les hépatites B et C, ainsi que l'hépatite toxique causée par une consommation excessive d'alcool sont les plus susceptibles d'évoluer vers un cancer.

*Hépatite fulminante : Très rare, l'hépatite fulminante se caractérise par une insuffisance majeure du foie, qui ne peut plus remplir ses fonctions. Une destruction massive des tissus du foie se produit et une transplantation d'organe est nécessaire. Elle survient surtout chez des personnes atteintes d'hépatite B ou d'hépatite toxique. Pour environ 1 personne sur 4, elle est mortelle à brève échéance.

3. Infection chronique :

*L'effet cytopathogène du virus lui-même est peu important. Les lésions hépatiques sont, en réalité, dues à un ensemble de réactions immunologiques à médiation principalement cellulaire.

*La destruction des hépatocytes par le système immunitaire conduit à la libération d'enzymes hépatiques, comme l'Alanine Amino Transférase (ALAT) et l'Aspartate Amino Transférase (ASAT). L'augmentation des taux de transaminases sériques est donc facilement détectable et signe une cytolysse hépatique importante. Dans le cas d'une hépatite chronique active, la réaction immunologique est dirigée contre les hépatocytes où a lieu la réplication virale et qui expriment à leur surface les antigènes HBc et HBe. L'absence d'efficacité absolue des thymocytes cytotoxiques peut être liée :

- soit à une action déficiente des lymphocytes T helpers spécifiques de l'antigène HBc.
- soit à une expression trop faible des molécules du CMH de classe I.
- soit à une expression membranaire insuffisante de l'antigène HBc car masqué par les anticorps anti-HBc.

*L'infection chronique est définie par la persistance de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois après la contamination virale. Elle est le plus souvent asymptomatique. Le plus courant des symptômes étant une asthénie, qui peut être due à de multiples causes.

* elle est très souvent découverte tardivement et de manière fortuite,

*Le portage chronique du VHB est confirmé par l'absence d'anticorps anti-HBc. Elle est caractérisée histologiquement par des lésions hépatiques associant nécrose hépatocytaire, infiltrat inflammatoire et fibrose.

Classiquement, une infection chronique par le VHB évolue en 3 phases successives :

- Première phase : multiplication intense du VHB :

Sur le plan de la sérologie, cette phase est caractérisée par la présence des marqueurs de réplication virale dans le sérum, à savoir ADN du virus et antigène HBe. Cette phase dure de une à plusieurs années.

- Deuxième phase : phase dite de séroconversion HBe :

C'est la phase au cours de laquelle la réponse immunitaire s'intensifie. Il y a diminution, puis disparition dans le sérum des marqueurs de réplication virale, d'abord l'ADN puis l'antigène HBe. L'activité de la maladie hépatique est à ce moment très forte et peut conduire à des lésions sévères : fibrose extensive, voire cirrhose. Plusieurs tentatives de séroconversion, finalement abortives, sont remarquables au cours de cette phase.

- Troisième phase :

Elle ne survient pas dans tous les cas. Elle est caractérisée par l'absence des marqueurs de réplication et la présence de l'anticorps anti-HBe. Toutefois, bien que l'ADN ne soit plus détectable dans le sérum par les techniques d'hybridation classiques, il persiste une faible multiplication détectable par PCR. Durant cette phase, l'activité de la maladie hépatique est faible, voire nulle. Mais, il peut se reproduire une réactivation pendant cette phase.

Ces 3 phases ont en commun la présence de l'antigène HBs dans le sérum.

* Évolution :

*Évolution vers la cirrhose :

La cirrhose représente environ 20 % des évolutions naturelles des hépatites chroniques. Une forte consommation d'alcool, supérieure à 20 grammes par jour pour les femmes et supérieure à 30 grammes par jour pour les hommes, est un facteur de risque important dans le développement d'une cirrhose.

*Évolution vers l'hépatocarcinome :

Le virus de l'hépatite B est un puissant carcinogène. Le risque de développer un hépatocarcinome est multiplié par 100 chez les porteurs du virus de l'hépatite B.

Après vaccination contre le VHB, il a été démontré une diminution de la fréquence d'apparition de carcinomes hépatocellulaires.

Plusieurs mécanismes, directs et indirects, ont été suggérés pour l'induction de l'hépatocarcinogénèse par le VHB. Les mécanismes indirects incluent les lésions, comme la nécro-inflammation et la fibrose, induites par une infection du foie par le VHB.

Le génome du VHB ne renferme pas d'oncogène. L'intégration du génome viral peut parfois activer l'expression d'oncogènes cellulaires contrôlant la

multiplication cellulaire, par mutagenèse insertionnelle. Dans des tumeurs hépatiques associées au VHB, l'activation de certains facteurs de croissance a pu être montrée. La dérégulation de facteurs suppresseurs de tumeurs a aussi été mise en évidence dans certains cas. Par exemple, une mutation ponctuelle dans le gène de p53 conduirait à une protéine mutée responsable de la prolifération des hépatocytes. Une intégration de la région X du génome viral du VHB dans le génome cellulaire peut également être responsable de mécanismes de transformation cellulaire par transactivation de gènes.

4. L'hépatite fulminante :

Définition : Une hépatite fulminante est définie par un taux de prothrombine (TP) inférieure à 50 % (marqueur de l'insuffisance hépatocellulaire) associé à une encéphalopathie hépatique

On parle d'hépatite **fulminante** si l'encéphalopathie apparaît dans les deux semaines suivant l'ictère, et d'hépatite **subfulminante** si le délai est de deux à douze semaines.

Est une hépatite sévère et brutale dont l'origine peut être toxique (médicaments, champignons vénéneux) ou infectieuse (hépatites virales).

Les premières conséquences sont des troubles majeurs de l'hémostase entraînant un risque hémorragique multi viscéral. Son pronostic est extrêmement sévère.

Le **traitement** est d'abord étiologique mais il consiste dans la plupart des cas en une transplantation hépatique en urgence.

5. Coïnfection par le virus de l'hépatite D :

L'infection par le virus de l'Hépatite D peut se produire seulement en cas d'infection concomitante par le virus de l'hépatite B parce que le virus de l'hépatite D utilise l'antigène de surface du virus de l'hépatite B former une capsid. La coïnfection par l'hépatite D augmente le risque de cirrhose du foie et de cancer du foie. La *périarthrite noueuse* est plus fréquente chez les personnes infectées par le virus de l'hépatite B.

□ I) Le diagnostique positive :

1.Éléments épidémiologiques :

*Le passage à la chronicité est inversement proportionnel à l'âge auquel survient l'infection. Ce risque est majeur quand l'infection survient avant l'âge de 5 ans

(90% des enfants infectés avant l'âge d'un an, et 30% à 50% des enfants infectés entre un an et quatre ans, vont développer une infection chronique).

2. Clinique :

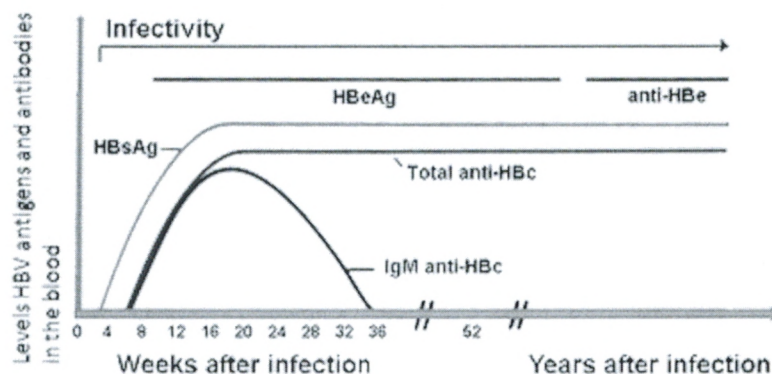
L'examen clinique, chez un porteur chronique de l'hépatite B, est normal, si ce n'est l'existence d'une asthénie modérée dans certains cas.

Dans le cas d'une hépatite chronique active, certains symptômes peuvent apparaître. Ce sont : une petite fièvre, une augmentation du volume du foie et/ou de la rate (hépatomégalie et/ou splénomégalie), des poussées ictériques (symptômes d'allure pseudo-grippale : céphalées, douleurs articulaires et musculaires, mais aussi nausées, diarrhée, urines foncées) et des manifestations extra-hépatiques, dues aux dépôts de complexes immuns (ex : péri artérite noueuse).

En cas de cirrhose, on peut retrouver des signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale.

3. Para clinique :

Le diagnostic est essentiellement *virologique*.



Antigènes et anticorps de l'hépatite B détectables dans le sang pendant une infection chronique.

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).

Les dosages utilisés pour la détection de l'infection par le virus de l'hépatite B comprennent des tests plasmatiques ou tests sanguins qui détectent soit l'antigène viral (une protéine produite par le virus) ou des Anticorps produits par l'hôte. L'interprétation de ces tests est complexe.

*L'Ac anti HBc témoigne d'un contact avec le virus, passé ou actuel

*Ag HBs témoigne d'une infection par VHB, aigue ou chronique.

*l'Ac anti HBs témoigne d'une immunité protectrice, vaccinale ou naturelle (guérison).

*l'Ag HBe est un marqueur de réplication virale dans les infections à virus sauvage.

Diagnostic Virologique

	Ag HBs	IgM anti-HBc	IgG anti-HBc	ADN VHB	Ag HBe	IgG anti-HBe	IgG anti-HBs
Hépatite aiguë	+	+	+	+/-	+/-	-	-
Fin d'hépatite aiguë	-	+	+	-	-	+	-
Hépatite chronique active	+	-	+	+	+	-	-
Porteur sain	+	-	+	-	-	+	-
Vaccination	-	-	-	-	-	-	+

Les personnes qui restent Ag HBs positifs pendant au moins six mois sont considérés comme porteurs du virus de l'hépatite B .

Les porteurs du virus peuvent développer une hépatite B chronique, qui se traduira par un taux sérique élevé de transaminases et une inflammation du foie, révélée par la biopsie. Les porteurs qui sont Ag HBe négatifs, en particulier ceux qui ont contracté l'infection à l'âge adulte, ont très peu de réplication virale et, par conséquent, peuvent présenter peu de risque de complications à long terme ou de transmission de l'infection à d'autres personnes.

Plus récemment, les tests PCR ont été développés pour détecter et mesurer la quantité d'acide nucléique viral dans des échantillons biologiques. Ces tests servent à mesurer la charge virale et sont utilisés pour évaluer le statut infectieux d'une personne et de choisir le traitement à suivre.

□ II) Traitement :

1. curatif :

Le but :

Son objectif est de prévenir l'évolution vers la cirrhose et le cancer, chez le patient ayant une hépatite B chronique avec réplication virale et lésions hépatiques histologiques.

Son évaluation repose sur des critères biologiques (Ag HBe, ADN viral, Ac antiHBe, témoins de la réplication virale) et histologiques.

Le traitement antiviral de première intention repose sur le *peginterféron alfa-2a* pendant 24 à 48 semaines, qui a l'avantage d'une seule injection hebdomadaire au lieu de 3 pour l'*interféron alfa*. L'efficacité du *peginterféron alfa-2a* est comparable à celle de l'*interféron alfa* qui entraîne une disparition prolongée de l'AgHBe dans 20 à 40 % des cas.

D'autres antiviraux sont utilisés en seconde intention : *adéfovir dipivoxil* et *lamivudine* lorsque le traitement initial est insuffisamment efficace ou en raison de ses effets indésirables. En cas d'atteinte hépatique décompensée, la transplantation hépatique est le seul traitement efficace de manière durable.

1. Analogues nucléosidiques et nucléotidiques

Les analogues nucléosidiques, ou nucléotidiques, sont administrés sous forme de prodrogues. Les kinases cellulaires vont les phosphoryler dès leur entrée dans la cellule et ainsi former le principe actif. Dès lors, les analogues nucléosidiques entrent en compétition avec les substrats naturels de la polymérase. Si cette

dernière incorpore un analogue antiviral, l'élongation de la chaîne d'ADN en cours de synthèse se trouve bloquée. La drogue ne possède pas la structure chimique permettant de former une liaison phosphodiester avec le nucléotide suivant (absence de -OH en 3').

Il existe une meilleure affinité de ces analogues antiviraux pour l'ADN polymérase virale que pour la polymérase cellulaire, qui n'est pas encore expliquée. Cependant, la sélectivité n'est pas absolue et les effets secondaires provoqués par ces drogues s'expliquent en partie par leur action sur les enzymes cellulaires.

Lamivudine :

La lamivudine est un L-nucléoside analogue de la didésoxycytidine. Elle inhibe la polymérase du VHB par incorporation compétitive avec la didésoxycytidine. Lors d'un traitement à la lamivudine, par administration quotidienne de 100 mg, le taux sérique d'ADN du VHB chute considérablement, jusqu'à devenir indétectable dans certains cas. Cependant, dès l'arrêt du traitement, le taux revient rapidement à ses valeurs pré thérapeutiques. Le problème réside dans le mode d'action de cette molécule. En effet, la lamivudine inhibe la polymérase mais n'a pas d'action sur la formation initiale d'ADN superenroulé et le maintien du pool de cet ADN dans les hépatocytes.

ARA-AMP :

Ce composé, l'adénine arabinoside monophosphate, est un analogue de l'adénosine et inhibe également l'activité de l'ADN polymérase du VHB. Il est peu sélectif de l'ADN polymérase virale, il s'est révélé très toxique.

Famciclovir :

Le famciclovir est la prodrogue du penciclovir. Le penciclovir est un nucléoside analogue de la désoxyguanosine. Après absorption orale, le famciclovir est transformé en penciclovir par des enzymes hépatiques et digestives. La famciclovir est surtout utilisé dans la lutte contre les virus de l'herpès (HSV-1 et HSV-2), du zona (VZV) et le virus Epstein-Barr (EBV).

Adéfovir dipivoxil :

L'adéfovir, ou PME A (9-(2-phosphonylméthoxyéthyl) adénine), appartient à une famille récente de drogues antivirales, les phosphonates de nucléotides acycliques. La forme active di-phosphorylée de l'adéfovir inhibe les virus à ADN et certains rétrovirus. Le PMEApp, le métabolite actif du PME A, est un

inhibiteur compétitif du désoxy-ATP, substrat naturel de la polymérase du VHB. Le PMEApp inhibe également les polymérases de VHB mutants résistants à la lamiduvine ou au famciclovir.

Entécavir :

L'entécavir est un analogue de la cyclopentylguanosine et inhibe spécifiquement la polymérase du VHB. Il a une action inhibitrice à la fois sur la synthèse du brin L- (inhibition de l'activité transcriptase inverse) et sur celle du brin S+ (inhibition de l'activité ADN polymérase ADN-dépendante). Son effet sur les polymérases cellulaires est faible.

Telbivudine :

Il s'agit d'un L-nucléoside analogue de la thymidine, qui inhibe spécifiquement l'activité de la polymérase du VHB. Il a une grande efficacité concernant la baisse de la charge virale. Tout comme l'entécavir, cette drogue bloque la synthèse des deux brins d'ADN viral.

Ténofovir :

Le ténofovir est une molécule proche de l'adéfovir, c'est un analogue de la didésoxy-adénosine. Il inhibe la polymérase du VHB et du VIH, même dans les formes résistantes à la lamiduvine. L'efficacité du ténofovir a été démontrée chez des sujets co-infectés par le VIH et le VHB.

2. Interférons

* Interféron alpha :

L'interféron alpha (IFN α) est une cytokine naturellement produite par le système immunitaire. Au cours des hépatites B chroniques, il existe un défaut de production de l'IFN α par les cellules mononuclées qui pourrait être lié à un effet inhibiteur du virus lui-même.

L'IFN α a un effet antiviral sur l'infection par le VHB via deux mécanismes. Il a un effet antiviral direct et rapide en inhibant les ARN viraux et en activant des enzymes ayant une activité antivirale, la 2'5' oligoadénylate synthétase et une protéine kinase.

La 2'5' oligoadénylate synthétase polymérise 3 à 5 molécules d'ATP par une liaison 2'-5'. Les oligonucléotides ainsi formés vont activer une RNase, qui va fragmenter les ARN messagers.

La protéine kinase, activée par l'IFN α , phosphoryle une sous-unité du facteur d'initiation eIF-2 (eucaryotic Initiation Factor), qui en temps normal, fixe l'ARNt-Met initiateur. Le complexe d'initiation est ainsi bloqué, tout comme le ribosome sur l'extrémité de l'ARNm à traduire. Le facteur eIF-2 n'est pas recyclable, la synthèse protéique est bloquée.

Cet effet de la kinase sur les ARNm viraux est valable sur les ARNm cellulaires. La cellule infectée est donc vouée à mourir.

De plus, l'IFN α augmente l'efficacité de la réponse immunitaire vis-à-vis des cellules hépatiques infectées, en augmentant l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I. Il stimule également l'activité des lymphocytes T helpers et des cellules NK (Natural Killer). La destruction des cellules hépatiques infectées, lors d'un traitement à l'interféron α , conduit donc à une libération du contenu cellulaire dans la circulation, d'où un pic du taux plasmatique des transaminases, ALAT et ASAT.

L'infection conjointe par le VIH semble diminuer l'effet antiviral de l'interféron.

*Interféron pégylé :

Il existe actuellement deux types d'IFN pégylés : IFN pégylé α -2a et IFN pégylé α -2b. Il s'agit d'IFN alpha auxquels on a attaché un groupement polyéthylène glycol permettant d'allonger la demi-vie de la molécule. En effet, cette modification chimique augmente le poids moléculaire de la molécule, diminuant ainsi sa clearance rénale. Cette pégylation de l'IFN alpha a également optimisé sa pharmacocinétique et a permis de rendre son administration hebdomadaire. L'activité antivirale de l'IFN pégylé est identique à celle de l'IFN α .

Une réponse prolongée et durable après l'arrêt du traitement par l'interféron n'est observée que chez 30% des patients en moyenne.

Effets secondaires des molécules antivirales :

Lors d'un traitement à l'ARA-AMP (l'adénine arabinoside monophosphate), il peut se développer une neuropathie périphérique, autrement dit, des lésions aux nerfs périphériques pouvant provoquer des engourdissements, des picotements voire une perte de mobilité.

D'une manière générale, les traitements à base d'analogues nucléosidiques peuvent provoquer des nausées, maux de tête, vomissements, diarrhées, étourdissements...

Lors d'un traitement à l'IFN, un syndrome pseudo-grippal, d'intensité variable, peut survenir chez certains sujets. La prise de paracétamol permet, habituellement, de bien corriger ce trouble.

Transplantation hépatique :

Elle est indiquée en cas de cirrhose sévère, d'hémorragie digestive ou d'encéphalopathie. Elle pose essentiellement le problème de la récurrence de l'infection par le VHB. Le risque d'infection du greffon est très élevé, de l'ordre de 80%. Le mécanisme de réinfection est mal connu. Il pourrait se faire à partir de virions persistants dans le sérum ou à partir d'autres sites d'infection comme les cellules mononuclées sanguines.

2) 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.

* Vaccination:

Depuis 1982, on peut éviter l'infection grâce à un vaccin. Le vaccin contre l'hépatite B ne guérit pas les porteurs chroniques, mais il est efficace de 90 à 95% pour prévenir l'apparition de cet état. Le vaccin anti-VHB est aussi le premier vaccin contre une infection sexuellement transmissible et peut être considéré comme le premier vaccin contre un cancer.

*Schéma de la vaccination anti-VHB :

La cible dépend de la prévalence de l'hépatite dans le milieu considéré. Elle est conseillée pour toute la population dans les pays de forte endémie mais peut concerner seulement les personnes jugées les plus à risque dans les pays à faible endémie, même si cette attitude est discutée.

*Le schéma initialement prévu était le suivant :



- 3 injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la deuxième injection se fait un mois après la première et la troisième se fait 5 mois après la seconde.
- rappel un an après la première injection
- rappels tous les 5 ans

*Le schéma actuellement recommandé est le suivant :

- 2 injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la deuxième injection se fait un mois après la première.
- rappel 6 mois après la première injection.
- Pour les personnes vaccinées avant l'âge de 25 ans et non exposées professionnellement, aucun rappel ultérieur ni aucun contrôle sérologique n'est préconisé.

*Échec de la vaccination :

Les non ou faibles répondeurs sont :

- les personnes âgées : l'efficacité du vaccin décroît avec l'âge (ceci est notable dès 40 ans)
- les individus séropositifs au VIH : les personnes immunodéprimées
- les sujets atteints de défaillance rénale chronique
- les individus alcooliques
- les personnes HLA DR3+ ou DR7+ : cette non réponse serait due à des défaillances au niveau des cellules T auxiliaires.

Il faut savoir que le tabagisme et l'obésité sont aussi des facteurs favorisant la non-réponse au vaccin.

*Amélioration de la vaccination anti-VHB pour les non ou faibles répondeurs :

Un vaccin à base d'antigènes de surface PrS2 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 PrS1, PrS2 et S (vaccin Hepa-Gene-3) a

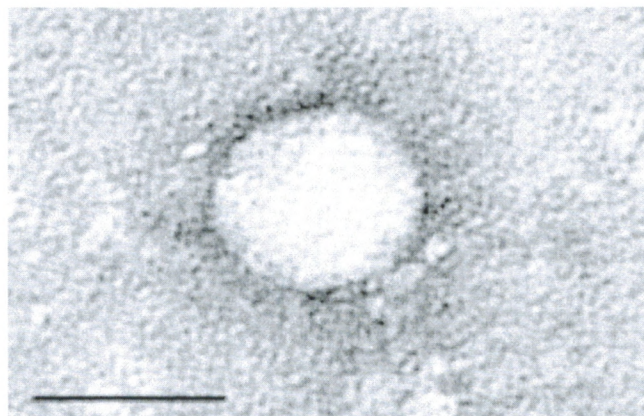
été testé sur des sujets souffrant d'insuffisance rénale et non répondeurs au vaccin classique. Au bout d'un an, 70% d'entre eux avaient des titres d'anticorps protecteurs. D'autres approches existent et sont en cours de recherche comme les vaccins à base d'ADN plasmatique.

*Vers un vaccin à ADN ?

Ce type de vaccin est basé sur une injection directe d'ADN nu (sans vecteur protéique ou lipidique associé) par voie intramusculaire ou intradermique. L'ADN est capturé par des cellules et le génome viral est exprimé par celles-ci. La protéine correspondante est donc synthétisée par les cellules. Un des avantages majeurs d'un tel vaccin est l'expression à long terme de l'antigène. Ce qui pourrait permettre d'obtenir une réponse immunitaire plus soutenue et plus durable et donc permettre de supprimer les injections de rappel. Un autre avantage est la synthèse in vivo de l'antigène et sa présentation sous forme de peptides antigéniques associés aux molécules CMH de classe I, permettant d'induire une réponse cytotoxique médiée par les lymphocytes T CD8+.

L'injection d'ADN chez l'homme suscite des interrogations concernant le devenir de cet ADN injecté et la possibilité de son intégration dans un chromosome des cellules hôtes. Si cela était le cas, une mutagenèse insertionnelle serait possible. Le choix de l'injection d'un tel vaccin au niveau de cellules musculaires n'est pas arbitraire. En effet, les cellules musculaires sont post-mitotiques et donc, l'absence de divisions favorise peu les intégrations.

B) L'hépatite virale c :



I) Introduction : L'hépatite C est une maladie infectieuse transmissible par le sang et due au virus de l'hépatite C (VHC ou HCV en anglais), qui s'attaque au foie.

L'infection se caractérise par une inflammation du foie ;qui est souvent asymptomatique, mais qui peut évoluer vers une hépatite chronique et plus tard une cirrhose (fibrose cicatricielle du foie) et un cancer du foie.

II) 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 qui a vérifié sa présence chez un groupe de patients atteints d'*hépatite non A non B*. En avril 1989, la découverte du virus, connu maintenant sous le nouveau nom de virus de l'hépatite C (VHC), a fait l'objet d'une publication dans deux articles de la revue *science*.

Chiron a déposé plusieurs brevets sur le virus et ses méthodes de diagnostic sérologique. Une demande de brevet concurrente déposée par le CDC a été abandonnée en 1990 après que Chiron eut payé 1,9 million de dollars au CDC et 337 500 USD à Bradley.

* En 1994, Bradley a poursuivi Chiron, pour faire invalider le brevet, se considérant lui-même comme co-inventeur, et demandant à recevoir des dommages et intérêts et des royalties. Il a renoncé en 1998 après avoir perdu devant une cour d'appel.

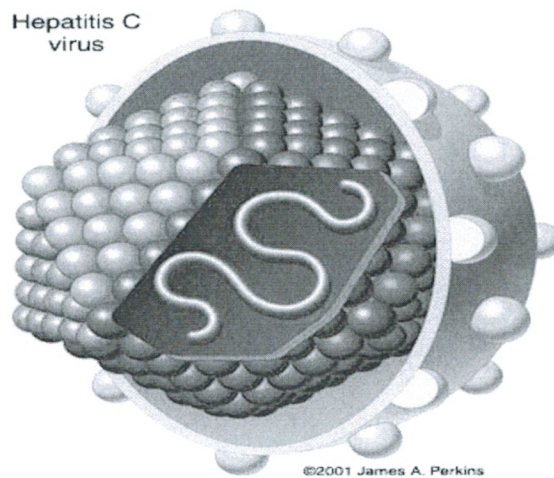
*En 2000, les docteurs Alter et Houghton ont reçu le prix Lasker pour leurs travaux novateurs qui ont abouti à la découverte du virus de l'hépatite C et au développement de méthodes de dépistage permettant de réduire les risques d'hépatite post-transfusionnelle aux États-Unis de 30 % dès 1970 et à le réduire à un niveau proche de zéro en 2000.

*En 2004, Chiron a obtenu 100 brevets dans 20 pays atteints par l'hépatite C et a poursuivi avec succès devant les tribunaux de nombreuses entreprises qui avaient utilisé illégalement son procédé. Les scientifiques et les concurrents se sont plaints que la société entravait la lutte

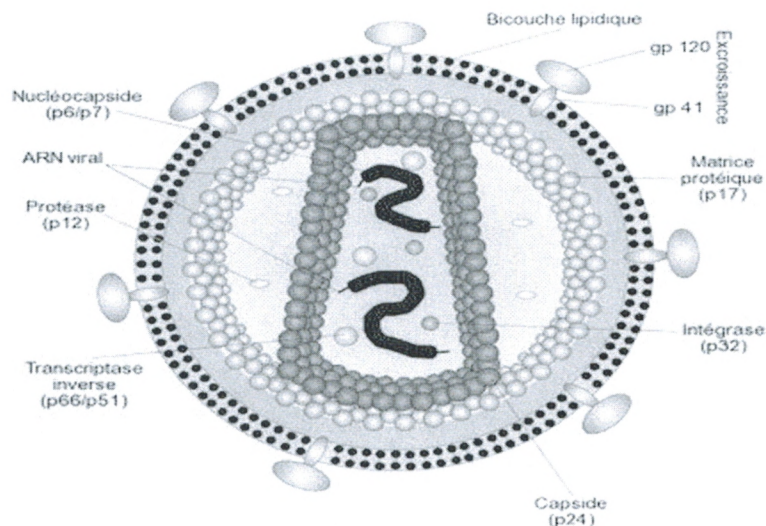
III) Biologie de virus :

1. Classification : Le virus a été classé dans la famille des Flaviviridae qui se compose de trois genres :

- les *Flavivirus*, responsables d'arboviroses
- les *Pestivirus*, qui ont des pathologies uniquement chez l'animal
- le VHC (virus de l'hépatite C), qui est le seul membre connu du genre des *Hepacivirus*



2. structure : Le *virus de l'hépatite C* (VHC) est un petit virus à ARN d'environ (60 nanomètres de diamètre), enveloppé et contenu dans une capsidie protéique icosaédrique



3. Génome :

Le VHC est une grande famille, ce virus à ARN à une variété de génome assez importante. Il existe six principaux génotypes, noté de 1 à 6, et de nombreux sous-types. Ces génotypes ne sont pas responsables d'évolutions significativement différentes de l'hépatite. Ils ont par contre une importance dans la réponse aux traitements. Les génotypes 2 et 3 répondent mieux que les 1 de manière démontrée, et certainement mieux que le 4. C'est pour cela que le traitement des génotypes 2 et 3 ne dure que 24 semaines alors qu'il est de 48 semaines pour le 1. Pour le 4, on a moins de recul du fait de son apparition récente.

3-Le cycle de réplication :

Les mécanismes de réplication du VHC sont encore imparfaitement connus, du fait de l'absence d'un système de culture virale hautement efficace.

La compréhension actuelle repose sur des analogies avec les virus de la même famille.

Ainsi le cycle de réplication du VHC peut être décrit en cinq phases :

* fixation et entrée dans la cellule :

La fixation du virus à la cellule cible nécessitant des protéines virales et des récepteurs spécifiques. Le ou les récepteurs n'ont pas été identifiés de façon formelle à ce jour.

* traduction et apprêtement de la poly protéine :

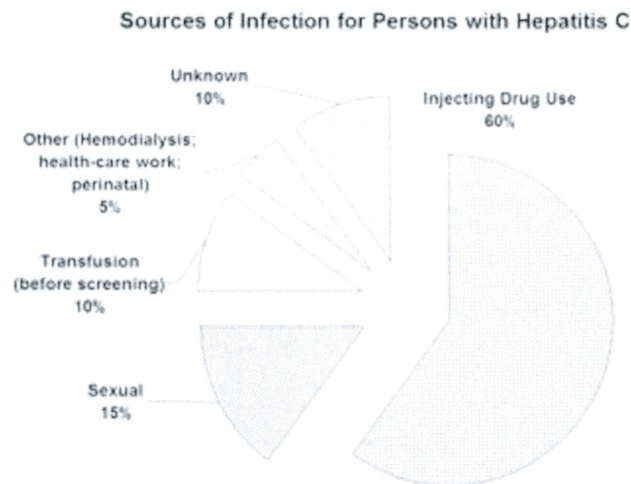
Une fois dans le cytoplasme, l'ARN génomique est directement traduit en une grande poly protéine dans la poly protéine est apprêtée et clivée en protéine matures nécessaire à la poursuite du cycle virale.

* réplication de l'ARN génomique :

Sous la dépendance du complexe de réplication constitué par les protéines non structurales

* assemblage et sécrétion

I □) Modalités de Transmission :



Utilisation de drogues par voie injectable :

Les personnes qui utilisent ou ont utilisé des drogues en injection intraveineuse ainsi que celles qui sont impliquées dans le circuit de fourniture de drogues illicites sont plus exposées à contracter l'hépatite C parce qu'ils peuvent partager les aiguilles ou d'autres ustensiles utilisés par les toxicomanes (y compris les réchauds, le coton, les cuillères, l'eau, etc), qui peuvent avoir été contaminés par du sang infecté par le virus de l'hépatite C. On estime que 60 % à 80 % de tous les utilisateurs de drogues injectables aux États-Unis ont été infectés par le VHC. Les stratégies de réduction des risques sont encouragées dans de nombreux pays pour réduire la propagation de l'hépatite C, par l'éducation, la fourniture d'aiguilles et de seringues, et la promotion de techniques d'injection sûres.

Usage de drogues par voie nasale (drogues qui sont « sniffées »)



Les chercheurs ont suggéré que la transmission du VHC pouvait être possible par inhalation nasale de drogues illégales comme la cocaïne et les cristaux de méthamphétamine lorsque les pailles (contenant des traces de mucus et de sang) sont partagées entre les utilisateurs.

Produits sanguins :

La transfusion sanguine, l'administration de produits sanguins, ou la transplantation d'organes avant la mise en œuvre du dépistage du VHC (aux États-Unis, cela concerne les procédures utilisées avant 1992) est un facteur de risque d'hépatite C en voie de régression.

Les produits sanguins comprennent les facteurs de coagulation (pour les hémophilies), les immunoglobulines, les plaquettes et le plasma.

La transmission par du matériel médical mal stérilisé reste une réalité dans les pays en voie de développement.

Exposition iatrogénique au cours de soins médicaux ou dentaires :

Les gens peuvent être exposés au virus de l'hépatite C par l'intermédiaire d'instruments médicaux ou dentaires mal stérilisés. Parmi le matériel qui peut être souillé par du sang contaminé s'il est mal stérilisé on compte les aiguilles ou les seringues, le matériel d'hémodialyse, les instruments d'hygiène bucco-dentaire, etc. L'utilisation de techniques scrupuleuses de stérilisation et d'élimination du matériel usagé peut réduire le risque d'exposition iatrogène au virus de l'hépatite C pratiquement à zéro.

Exposition professionnelle au sang :

Les professionnels des soins médicaux et dentaires, les intervenants de premiers secours (par exemple, les pompiers, les ambulanciers, le personnel des services médicaux d'urgence, les agents des services de police), les militaires et les combattants peuvent être exposés au virus de l'hépatite C par le biais d'une exposition accidentelle au sang à l'occasion de piqûres accidentelles ou d'éclaboussures de sang sur les yeux ou des plaies ouvertes. Les mesures universelles de protection contre les risques de tels accidents permettent de réduire très sensiblement le risque d'exposition au VHC.

Exposition au sang au cours des loisirs :

Les sports de contact et d'autres activités, telles que la « slam dance » peuvent entraîner une exposition par contact accidentel de sang à sang, source potentielle d'exposition au VHC

Exposition sexuelle :

La transmission sexuelle du VHC est considérée comme une éventualité rare (moins de 5 % des cas). Des études montrent que le risque de transmission

sexuelle dans les relations hétérosexuelles monogames est extrêmement faible, voire nul. Le CDC ne recommande pas l'utilisation de préservatifs entre partenaires vivant en couple monogame stable (lorsqu'un des partenaires est positif et l'autre est négatif). Toutefois, en raison de la forte prévalence de l'hépatite C, ce risque faible est susceptible de se traduire par un nombre non négligeable de cas transmis par voie sexuelle.

Les rapports sexuels avec pénétration vaginale comporteraient un risque plus faible de transmission par rapport aux pratiques sexuelles qui impliquent un risque plus élevé de traumatisme des muqueuses ano-génitales (rapports sexuels avec pénétration anale, fist_fucking, utilisation de jouets sexuels).

Piercings et tatouages :

Les tatouages à base de colorants ou d'encre, le port de stylets et de piercing peuvent transmettre l'hépatite C d'une personne à une autre par le sang infecté si des techniques de stérilisation correctes ne sont pas respectées. Les tatouages ou piercing réalisés avant le milieu des années 1980, « Underground », ou non professionnels sont particulièrement préoccupantes, car les techniques de stérilisation dans de tels contextes peuvent avoir été insuffisantes pour prévenir la maladie.

Partage d'articles de soins personnels :

Les articles de soins personnels tels que rasoirs, brosses à dents, ciseaux à ongles, et d'autres instruments de manucure ou pédicure peuvent être facilement contaminés par du sang. Le partage de ces objets peut conduire potentiellement à une exposition au VHC.

Le VHC n'est pas propagé par simple contact comme étreintes, baisers, partage de nourriture ou d'ustensiles de cuisine.

Transmission verticale (mère à enfant) :

Est la transmission d'une maladie infectieuse de la mère à son enfant pendant l'accouchement.

La transmission de l'hépatite C de la mère à l'enfant se produit relativement rarement et uniquement chez les femmes qui sont positives pour l'ARN du VHC au moment de la délivrance, le risque de transmission dans ce contexte étant d'environ 6 %. Comme pour la transmission par voie sexuelle il est directement proportionnel à la virémie (quantité de virus circulant). Parmi les femmes qui sont séropositives à la fois pour le VHC et pour le VIH au moment de

l'accouchement, le risque de transmission au nouveau-né d'hépatite C est d'environ 25 %

Une césarienne ne semble donc pas prévenir le risque de transmission. Curieusement, il est nettement plus élevé si le nouveau-né est un garçon

□) clinique :

1) Histoire naturel de virus :

Il est variable, la progression est le plus souvent insidieuse avec le risque de survenue d'une cirrhose puis d'un cancer hépatocellulaire.

2) Signes et symptômes :

Le virus peut rester plusieurs années à l'état latent. Le patient est alors ce qu'on appelle un porteur sain, c'est-à-dire qu'il n'a aucun symptôme, mais peut transmettre la maladie. Le danger est que de nombreux patients sont infectés par le virus sans le savoir, et peuvent donc contaminer leurs proches. D'où l'importance du dépistage en cas de risque couru.

Quand la maladie se déclare, elle peut avoir plusieurs conséquences parmi lesquelles la survenue d'une cirrhose (affection chronique du foie). Le virus favorise également le cancer du foie (10 % des cas).

Les premières études de charge virale chez onze porteurs asymptomatiques de l'hépatite C ont montré que la charge virale dans le plasma sanguin variait de 100/ml à 50 000 000/ml.

2-1) Hépatite C aiguë :

*L'incubation : 4 à 10 semaine d'environ.

*La phase de l'hépatite C aiguë désigne la période allant du début de l'infection jusqu'au six premiers mois. Elle est asymptomatique (sans symptôme) dans 60 à 70 % des cas.

*Chez une minorité de patients on retrouve des symptômes non spécifiques, tels qu'une perte de l'appétit, un état de fatigue, des douleurs abdominales, un état pseudo grippal, un prurit ou un ictère. La durée des symptômes est, en règle générale, inférieure à 3 mois.

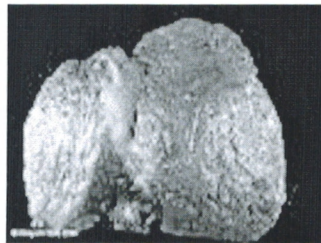
*Le virus de l'hépatite C est habituellement détectable dans le sang une à trois semaines après le début de l'infection, et les anticorps contre le virus apparaissent généralement en moins de 3 à 12 semaines.

Evolution :

Au cours de cette phase :

- environ 20 à 30 % des personnes infectées guéris spontanément, témoignant la normalisation des niveaux des enzymes hépatiques telles que l'alanine amino transférase (ALAT) et l'aspartate amino transférase (ASAT), ainsi que la disparition du plasma de l'ARN du VHC (phénomène connu sous le nom d'élimination *spontanée* du virus).
- environ 70 à 80 % des personnes infectés évoluent vers une hépatite C chronique, c'est-à-dire, une infection persistant plus de six mois
- Les formes gravissimes, dites « fulminantes », sont rarissimes.
- La pratique initiale était de ne pas traiter les infections aiguës et d'attendre que la personne guérisse spontanément, mais le traitement au cours de la phase aiguë des infections de génotype 1 comportait plus de 90 % de succès avec un temps de traitement réduit de moitié par rapport au traitement requis pour les infections chroniques, mais que la majorité des hépatites C aiguës étaient guéries

2-2) Hépatite C chronique :



*L'hépatite C chronique est définie par une infection persistant depuis plus de six mois.

*Elle est souvent asymptomatique et généralement de découverte fortuite.

a) Les signes et les symptômes : associés à une hépatite C chronique, sont une fatigue, une perte de poids importante, un état pseudo-grippal, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires, une fièvre peu élevée et intermittente, des démangeaisons, des troubles du sommeil, des douleurs abdominales (en particulier dans le quadrant supérieur droit), des troubles de l'appétit, des nausées, de la diarrhée, des troubles dyspeptiques, des troubles cognitifs, des troubles dépressifs, des maux de tête, et des sautes d'humeur.

*L'hépatite C chronique est souvent diagnostiquée en raison de manifestations extra-hépatiques associées à la présence du virus de l'hépatite C qui sont :

- Une thyroïdite (inflammation de la thyroïde) avec hyperthyroïdie.
- Une hypothyroïdie.
- Une porphyrie cutanée tardive.
- Une cryoglobulinémie (une forme de vascularite)
- Une glomérulonéphrite (inflammation des reins), en particulier une glomérulonéphrite membranoproliférative.

-L'hépatite C est également associée à l'ophtalmorhinostomatose, à la thrombocytopénie, au lichen plan, au diabète sucré et au syndrome lymphoprolifératif à cellules B.

L'évolution : *L'évolution de l'infection dépend de facteurs aggravants tels que :

- L'âge.
- Le sexe (chez les hommes la progression de la maladie est plus rapide que chez les femmes).
- La consommation d'alcool.
- La stéatose hépatique.
- L'excès de poids, la coïnfection par le VIH (associée à une nette augmentation du taux de progression de la maladie).
- Le type de virus (parmi les six génotypes identifiés).

*L'évolution naturelle de l'hépatite chronique C varie considérablement d'une personne à l'autre. Pratiquement toutes les personnes infectées par le VHC présentent des signes d'inflammation à la biopsie hépatique ; le taux de progression vers la cicatrisation des lésions du foie (fibrose) est toutefois très variable selon les individus.

*Sans traitement se fait :

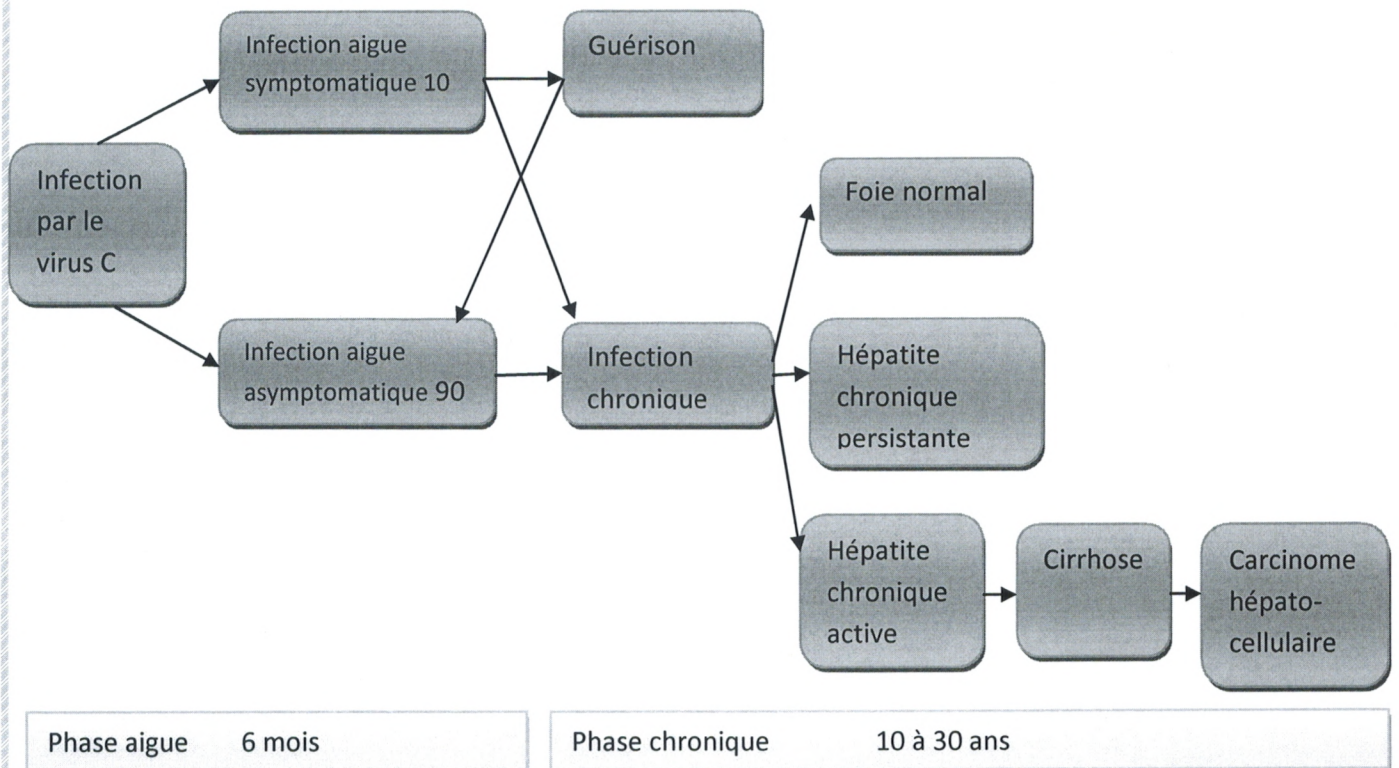
- a) Dans un tiers des cas vers une hépatite chronique modérément active ou très active qui peut aboutir à une cirrhose en 10 à 20 ans. Parmi ces cas

certaines développeront un carcinome hépatocellulaire ; ou cancer primitif du foie.

b) Dans un autre tiers vers une hépatite chronique peu active qui peut soit ne pas évoluer, soit aboutir à une cirrhose après 30 ans ; a ce stade les signes qui peuvent apparaitre sont :

- Une altération des fonctions hépatiques ou une augmentation de la pression dans la circulation sanguine intra-hépatique : d'hypertension portale.
- l'ascite (accumulation de liquide dans la cavité péritonéale de l'abdomen),
- des ecchymoses et une tendance aux saignements,
- des douleurs osseuses,
- des varices œsophagiennes (dilatation des veines, en particulier à la jonction de l'estomac et de l'œsophage),
- l'émission de selles graisseuses (stéatorrhée),
- un ictère.
- un syndrome de déficience cognitive : d'encéphalopathie hépatique.

c) Le reste des patients semblent avoir une fibrose qui progresse si lentement qu'ils ont peu de chance de développer une cirrhose dans le cours normal de leur vie.



L'évolution de l'hépatite c

□ I) Coïnfection avec le HIV :

Aux États-Unis environ 350 000, ou 35 % des patients infectés par le VIH sont également infectés par le virus de l'hépatite C, principalement parce que les deux virus sont transmis par le sang et présents dans les mêmes populations. Dans d'autres pays où la coïnfection est moins fréquente (environ 25 % en France), ce qui peut être lié à des habitudes différentes dans l'usage des drogues.

Le VHC est la principale cause de maladie chronique du foie aux États-Unis. Il a été démontré dans les études cliniques que l'infection par le VIH entraîne une progression plus rapide de l'hépatite chronique C vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique et les complications thérapeutiques sont plus fréquentes du fait de la lourdeur des traitements : en 2005, en France, la coïnfection par VHC et les complications que cela engendre en font la deuxième à troisième cause de décès non directement liés au VIH.

□ II) Diagnostic positive :

1) Éléments épidémiologiques :

*les populations particulièrement à risque sont : les usages de drogues intraveineux (60 % de HCV chronique. Les détenus (prévalence de 25%), aussi que les patients infectés par le HIV.

*la transmission est essentiellement sanguin. la transmission sexuels est rare mais possible.

*l'infection par le HCV n'est pas immunitaire, ainsi il existe un risque de contamination même en cas d'hépatite C aigue.

2) Clinique :

*Le diagnostic de l'hépatite C est rarement fait au cours de la phase aiguë de la maladie parce qu'il est le plus souvent asymptomatique la majorité des personnes infectées ne présentent aucun symptôme apparent au cours de cette phase de la maladie. Ceux qui présentent une phase aiguë symptomatique sont rarement suffisamment malades pour être amenés à consulter un médecin. Les signes sont, par ailleurs très souvent non spécifiques.

*L'hépatite C peut être suspectée sur la base des antécédents médicaux (notamment en cas d'antécédents d'échange de matériel de drogues par voie IV ou par inhalation de substances telle que la cocaïne), de certains symptômes, ou des anomalies des enzymes hépatiques ou de la fonction hépatique au cours des tests sanguins de routine. De temps en temps, l'hépatite C est diagnostiquée à

l'occasion d'un dépistage ciblé pour le don de sang, la grossesse (les donneurs de sang font l'objet d'un dépistage pour de nombreuses maladies transmissibles par le sang y compris l'hépatite C) ou d'une enquête après un contact supposé avec le virus.

3) Para clinique :

3.1) Bilan d'orientation

1-Les explorations fonctionnelles hépatiques :

Les transaminases : L'anomalie la plus importante pour le diagnostic est l'augmentation marquée des transaminases ALAT et ASAT, généralement supérieure à dix fois le taux normal. L'hypertransaminasémie survient dès la période pré ictérique, où elle est souvent maximale ; les transaminases tendent à décroître progressivement ; chez certains malades, où cependant la maladie va évoluer favorablement, une légère élévation des transaminases persiste pendant plusieurs mois. L'importance de l'hypertransaminasémie initiale n'a aucune valeur pronostique.

La bilirubinémie : elle varie évidemment en fonction de l'ictère, mais ne dépasse que rarement 200 mol/L et porte essentiellement sur la fraction conjuguée. Elle reste élevée dans les formes cholestatiques.

Les phosphatases alcalines : sont normales ou modérément élevées (moins de deux fois la valeur supérieure de la normale), sauf dans les formes cholestatiques où l'on peut observer une forte hyperphosphatasémie.

Le temps de Quick et les éléments du complexe prothrombique : sont discrètement perturbés dans les formes communes ; dans les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave, des taux inférieurs à 10 % sont habituels.

L'albumine est normale ou légèrement abaissée.

Les gammaglobulines ou les IgG et IgM sont normales ou peu augmentées.

2-Les examens hématologiques :

- Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée.
- Assez fréquemment le fer sérique est élevé : cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent.

3-L'échographie doppler hépatique :

-Il est systématique.

-Elle est normale ; retrouvant un parenchyme hépatique homogène souvent, on note un épaissement indolore de la paroi vésiculaire, sans valeur pathologique.

-L'échographie doppler élimine les diagnostics différentiels : *tumeur ou abcès intra hépatique * obstacle biliaire extra hépatique *syndrome de Budd-Chiari

*autre examens d'orientation : biologique : FNS et bilan rénale.

Radiologique : télé thorax, fibroscopie digestif,

3.2) Bilan de confirmation :

Repose essentiellement sur la sérologie et la biopsie.

1-Les tests sérologiques :

- Les tests pour l'hépatite C commencent par des tests sérologiques «ELISA» qui permettent de détecter les anticorps anti-VHC. Ces derniers apparaissent vers la sixième semaine après la contamination.
- Globalement, le dosage des anticorps anti-VHC possède une forte valeur prédictive positive pour caractériser l'exposition au virus de l'hépatite C, mais il peut laisser passer des patients qui n'ont pas encore développé d'anticorps (séroconversion), ou ont un niveau d'anticorps insuffisant pour pouvoir être détecté.
- Rarement, il existe des personnes infectées par le VHC qui ne développeront jamais d'anticorps contre le virus et donc, n'auront jamais de test positif au dosage des anticorps anti-VHC.
- En raison de cette possibilité, la recherche d'ARN viral qui devrait être proposée lorsque la recherche d'anticorps est négative, mais qu'il existe une suspicion élevée d'hépatite C (en raison par exemple de l'élévation des transaminases (ALAT) chez quelqu'un qui présente des facteurs de risque pour l'hépatite C).
- Le taux d'anticorps ne semble pas être corrélé avec les chances de guérison. Cet échec de l'immunité humorale naturelle peut être expliqué, au moins

partiellement, par un taux de mutation important concernant les antigènes du virus. L'immunité cellulaire a un rôle au moins aussi important, dans la lutte de l'organisme contre le VHC.

- En pratique, lors d'un tableau d'hépatite aiguë, idéalement, une première sérologie doit être faite rapidement, complétée par un second dosage quelques semaines plus tard : l'augmentation importante du taux d'anticorps anti VHC entre les deux dosages (séroconversion) permet de signer la contamination récente. Il est fait de même en cas de contamination possible, par exemple après une piqûre accidentelle par une aiguille potentiellement souillée.
- Il ya un autre test sérologique c'est l'immuoblot ou RIBA recombinant immunoblot assay qui est utilisé pour le contrôle en cas de résultats positifs ou douteux de l'ELISA et lors de l'infection chronique.

2-Les tests de biologie moléculaires :

➤ La PCR qui permet la détection qualitative de l'ARN virale :

La présence d'anti-anticorps anti-VHC pour les sujets ayant deux tests de dépistage positifs (ou des tests discordants), révèle une exposition au virus, mais ne permet pas de déterminer s'il s'agit d'une infection en cours ou d'une infection ancienne qui a pu guérir spontanément. Toutes les personnes ayant des anti-anticorps anti-VHC positifs doivent faire l'objet de tests supplémentaires pour rechercher la présence du virus de l'hépatite C lui-même afin de déterminer si l'infection est en cours d'évolution. La présence du virus est recherchée par l'utilisation de méthodes de test des molécules d'acides nucléiques tels que la Réaction en chaîne par polymérase (PCR), ou d'autres techniques d'amplification. Si cette recherche est positive, le sujet est infecté par le virus. Si cette recherche est négative, il a éliminé le virus (guérison spontanée) et n'est plus infecté. Ce dernier cas, représente un peu moins d'un tiers des cas. La majorité des sujets reste infecté de manière chronique par le virus (absence de guérison après 6 mois).

➤ La quantification de l'ARN du VHC dans le sang :

- Tous les tests moléculaires sur les acides nucléiques du virus de l'hépatite C ont la capacité de détecter non seulement la présence du virus, mais aussi de mesurer la quantité de virus présent dans le sang (charge virale du VHC).

- Cette dernière est un facteur important pour déterminer la probabilité de réponse au traitement par l'interféron, mais ne permet pas d'évaluer la gravité de la maladie, ni son risque d'aggravation.
- Le suivi de la charge virale HCV permet de contrôler l'efficacité du traitement conjointement avec le dosage des transaminases (ALAT). L'objectif est la guérison avec une charge virale HCV indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement.

➤ Les tests permettant le typage du génome :

Chez les personnes pour lesquelles l'infection par le VHC est confirmée, la détermination du génotype est généralement recommandée. La connaissance de ce dernier sert à déterminer la durée requise du traitement et d'évaluer les chances de réponse au traitement par l'interféron. Le génotypage du virus est le plus souvent réalisé par séquençage (ou hybridation) d'une région du génome viral.

➤ Interprétation des résultats :

Anti-HCV= Négatif Absence d'immunité (pas d'HCV ancienne ni chronique)

Anti-HCV= Négatif et tests hépatiques perturbés Avis spécialisé recommandé

Anti-HCV= Positif HCV chronique = **contagieuse** (environ 85%) ou HCV

ancienne guérie = **non contagieuse** (environ 15%) ou HCV aiguë = **contagieuse** (rare)

Si Anti HCV = positif demander PCR qualitative pour HCV

Avis spécialisé recommandé

- **Si PCR HCV Positif** = HCV chronique ou aiguë
- **Si PCR HCV Négatif** = HCV ancienne guérie (à confirmer par nouvelle PCR HCV)

3-Les tests à réaliser en fonction de l'étape de la prise en charge ;

Méthodes	Dépistage	Confirmation	Durée du trt	Evaluation de la réponse au trt	Prédiction réponse soutenue
Ac anti-VHC	+				
HCV génotype			+		
PCR temps réel		+		+	+

4-Biopsie hépatique :

Les éléments histologiques suivants sont recherchés :

- La nécrose des hépatocytes ;
- Les infiltrats inflammatoires dans les espaces portes et/ou dans les lobules hépatocytaires.
- L'importance de la fibrose et sa topographie (limitée aux espaces portes ou extensive dans les lobules hépatiques modifiant alors l'architecture du foie).

- Hépatite chronique persistante :

-L'architecture lobulaire est conservée, on trouve un infiltrat inflammatoire fait de cellules mononuclées dans les espaces portes qui n'envahit pas le lobule hépatique. Les signes de nécrose hépatocytaires sont absents ou très rares.

-La fibrose est minime et limitée aux espaces portes. Le risque de cirrhose est classiquement faible, mais des formes de passage vers l'hépatite chronique active sont possibles, notamment en cas d'immunosuppression.

- Hépatite chronique active :

-L'infiltrat inflammatoire, marqué et fait de cellules mononuclées est à prédominance portale ; surtout, il s'étend dans le lobule hépatique, rongant ainsi la lame bourdante. Cet infiltrat s'associe à des lésions de nécrose hépatocytaires.

-La fibrose prédomine dans l'espace porte mais pénètre dans le lobule. Elle s'étend parfois en pont entre deux veines centrolobulaires ou un espace porte et une veine centrolobulaire.

-L'architecture hépatique est conservée au moins au début. Après un délai variable, les nodules de régénération apparaissent, signant la constitution de la cirrhose.

-Des lésions non spécifiques peuvent être associées telles que la stéatose, des nodules lymphoïdes, de rares atteintes des canaux biliaires ou des signes de cholestase. Les lésions ne sont parfois pas aussi tranchées, ne permettant qu'une distinction difficile entre hépatite chronique persistante et chronique active. C'est pourquoi des scores semi-quantitatifs ont été développés ces dernières années : ils ont l'avantage de la rapidité et de la simplicité de la cotation, de la reproductibilité sensible inter- et intra observateurs et permettent ainsi d'ensuire l'évolution de l'hépatopathie, spontanée ou après traitement.

- Le score le plus utilisé est celui de **Knodell** qui prend en compte la nécrose péri portale (cotée de 0 à 10),
- Le score **Métavir** réunit les activités nécrotico-inflammatoires d'une part et la fibrose d'autre part (cotées respectivement de 0 à 3 et de 0 à 4 sous les sigles A et F) : un score de fibrose à 4, par exemple, signe la présence d'une cirrhose.

Le score Métavir simplifié		
Le qualificatif	L'activité nécrose et inflammation	Fibrose
Absente	A0	F0
Minime	A1	F1
Modérée	A2	F2
Sévère	A3	F3
Cirrhose		F4

□ III) Pronostic :

Lors d'une hépatite aigüe, un peu moins d'un tiers des patients élimine spontanément le virus en guérissant de l'hépatite aigüe. Les deux tiers restant évoluent vers une hépatite chronique. Parmi ces derniers, une très faible proportion contrôle spontanément l'infection pour devenir porteuses chroniques de l'hépatite C (0,5 à 0,74 % par an). La grande majorité des patients atteints n'en guérissent donc pas sans traitement.

La régression d'une cirrhose post hépatite C n'est pas exceptionnelle sous traitement.

IX) Traitement :

Le but : du traitement est, idéalement, d'avoir une charge virale nulle, c'est-à-dire, que le VHC devienne indétectable.

L'hépatite aiguë guérissant spontanément dans un tiers des cas, le moment où il faut instaurer un traitement reste débattu.

La durée optimale du traitement dépend du type du VHC, de la réponse au traitement et du terrain. Elle peut atteindre plusieurs mois.

La réponse au traitement par bithérapie semble en relation avec le gène IL28B codant pour l'interleukine 28B (en) : 25 à 30% des sujets homozygotes pour l'allèle C sont guéris à 80% par la bithérapie.

Une forme courte de la protéine IP-10 (en) a été identifiée : un niveau sanguin élevé serait prédictif d'une mauvaise réponse au traitement par bithérapie. Un test sanguin basé sur la recherche des différentes formes d'IP-10 devrait être disponible à la fin de l'année 2011.

Traitement antiviral :

Le traitement de référence est une combinaison d'interféron alpha pégylée (*peginterféron alfa*) (de noms commercial PEGASYS® et PEG-Intron®, ou encore Viraferon-PEG®) et d'un médicament antiviral la ribavirine pendant une durée de 24 ou 48 semaines, selon le génotype du virus. Cette durée peut être prolongée jusqu'à un an et demi dans les formes avec fibrose évoluée. Cette combinaison est utilisable désormais dès l'âge de trois ans. La forme pégylée permet l'administration par injection hebdomadaire, ce que ne permet pas la forme simple, avec une efficacité supérieure

Le traitement ne commence que lorsqu'on détecte une activité (nécrose et inflammation) minime, et une fibrose même modérée, soit A1F2 sur le Score Metavir. Il est pris en charge à 100 % par la sécurité sociale française. Son coût, en 2002, était d'environ 38 000 euros.

Le traitement est indiqué chez les patients porteurs d'une infection persistante par le virus de l'hépatite C avec des anomalies persistantes des tests hépatiques. Des taux de rémission prolongée (arrêt de la réplication virale) de 75 % ou plus peuvent s'observer chez les personnes atteintes d'hépatite C de génotypes 2 et 3 après 24 semaines de traitement, et d'environ 50 % en cas d'infection par le VHC de génotype 1 après 48 semaines de traitement et de 65 % pour le génotype 4 après 48 semaines de traitement.

La présence d'une cirrhose avérée diminue la probabilité de succès du traitement. Environ 80 % des patients atteints d'hépatite C aux États-Unis ont le génotype 1. Le génotype 4 est plus répandu au Moyen-Orient et en Afrique.

Si le traitement par interféron - ribavirine n'entraîne pas une réduction de la réplication virale ou une disparition complète de l'ARN (connue sous le terme de *réponse virale précoce*) après 12 semaines pour le génotype 1, les chances de succès du traitement sont inférieures à 1 %.

La réponse virale précoce n'est généralement pas vérifiée pour les patients qui ne sont pas de génotype 1, pour qui les chances d'y parvenir sont de plus de

90 %. Le mécanisme d'action n'est pas tout à fait élucidé, parce que même les patients qui semblent avoir eu une réponse virale prolongée peuvent encore avoir une réplication active du virus dans le foie et les cellules mononuclées du sang périphérique.

Le traitement pendant la phase d'infection aiguë présente un taux de réussite beaucoup plus élevé (plus de 90 %) avec une durée de traitement plus courte, mais cela doit être mis en balance avec les 30 % de chances de guérison spontanée sans traitement.

Les personnes à faible charge virale initiale répondent beaucoup mieux au traitement que celles qui ont des charges virales plus élevées (plus de 2 millions de virions/ml).

Autres traitements :

Les lignes directrices recommandent fortement de vacciner les patients atteints d'hépatite C contre les hépatites A et B, s'ils n'ont pas encore été exposés à ces virus, susceptibles d'aggraver radicalement l'atteinte hépatique.

La consommation de boissons alcoolisées accélère la fibrose et la cirrhose associées au VHC et rend plus probable la survenue d'un cancer du foie. La résistance à l'insuline et le syndrome métabolique peuvent également aggraver le pronostic hépatique. Le tabagisme augmente le taux de fibrose cicatricielle.

Pendant la grossesse et l'allaitement :

Si une femme enceinte présente des facteurs de risque pour l'hépatite C, elle doit se voir proposer un dépistage par recherche d'anticorps contre le VHC. Environ 4 % des nourrissons nés de femmes infectées par le VHC seront atteints. Le virus se transmet au bébé au moment de la naissance. Il n'existe pas de traitement capable de prévenir cette transmission.

Lorsque la mère est également porteuse du VIH, le taux de transmission peut atteindre 19 %. Il n'existe pas actuellement de données pour déterminer si un traitement antiviral réduit le risque de transmission périnatale. La Ribavirine et L'Interféron sont contre-indiqués pendant la grossesse. Toutefois, en évitant le monitoring du fœtus par pose d'électrodes sur le cuir chevelu et un travail prolongé après la rupture des membranes on peut réduire le risque de transmission au nouveau-né.

Les anticorps anti-VHC de la mère peuvent persister chez le nourrisson jusqu'à l'âge de 15 mois. Si un diagnostic précoce est nécessaire, la recherche de l'ARN du VHC peut être effectuée à l'âge de 2 à 6 mois, avec une répétition des tests

quel que soit le résultat du premier test. Si un diagnostic plus tardif est préféré, une recherche des anticorps contre le virus de l'hépatite C peut être effectuée après l'âge de 15 mois. La plupart des nourrissons infectés par le VHC au moment de la naissance n'ont pas de Symptôme et vont bien pendant l'enfance. Il n'existe aucune preuve que le virus de l'hépatite C se propage par l'Allaitement. Par prudence, une mère infectée devrait éviter l'allaitement si ses mamelons sont fissurés et présentent des saignements.

Nouveaux traitements de l'Hépatite C :

Deux inhibiteurs des protéases du virus de l'hépatite C sont en cours d'études, le télaprévir et le bocéprévir. Ils ne sont utilisés qu'en combinaison avec d'autres traitements, le risque d'acquisition de résistance étant élevé s'ils sont employés seuls. Ces deux médicaments sont disponibles en France (début 2011) en ATU mais leur utilisation est limitée aux génotypes 1 au stade de cirrhose et qui ne répondent pas à la bithérapie : l'AMM européenne devrait être obtenue en fin d'année 2011.

Une troisième molécule est à l'étude : Le TMC435 est également une antiprotéase associée à l'interféron et à la ribavirine : références : ***TiDP16-C206 / étude en phase 2b*** (terminée) , TMC435-TiDP16-C216 - Une étude phase 3 concerne le TMC435 chez des patients naïfs, infectés par le Genotype 1 de l'Hépatite C (voir [clinicaltrials.gov NCT01290679](http://clinicaltrials.gov/NCT01290679) pour des renseignements mis à jour concernant cette étude) Laboratoire : ***Tibotec*** Pharmaceuticals (propriété de Johnson & Johnson).

* Télaprévir :

La trithérapie avec le télaprévir permet chez des malades naïfs ayant une hépatite C de génotype 1 d'obtenir une guérison dans 75 % des cas contre 44 % chez ceux traités par bithérapie. Par ailleurs, la durée du traitement est raccourcie à 24 semaines (12 semaines de trithérapie suivie par 12 semaines de bithérapie) chez environ 2/3 des malades qui reçoivent le télaprévir quand le VHC est indétectable aux 4ème et 12ème semaines du traitement. Chez ces malades, le taux de guérison est voisin de 90 %. Chez les malades qui ont un virus détecté à la 4ème semaine de traitement, la durée optimale du traitement est de 48 semaines (12 semaines de trithérapie suivies par 36 semaines de bithérapie) et le taux de guérison est d'environ 60 %. La trithérapie avec le télaprévir (12 semaines de trithérapie suivies par 36 semaines de bithérapie) permet d'obtenir une éradication du virus chez 60 % des malades en échec thérapeutique. Le taux de guérison dépend du type de la réponse virologique au traitement antérieur. Il passe de 31 % chez des malades ayant une réponse nulle (diminution de l'ARN du VHC <2 log à S12) à 86 % chez des malades répondeurs-rechuteurs.

La prise de télaprévir est associée à la survenue plus fréquente d'un prurit et d'un rash cutané que lors de la bithérapie. Le rash est sévère chez environ 5 % des malades et nécessite l'arrêt du traitement antiviral chez seulement 1 % des malades.

* Bocéprévir :

Il n'est efficace que sur le génotype 1 du VHC

En association avec l'interféron et à la ribavirine, le bocéprévir semble améliorer la réponse au traitement (détection de l'ARN viral après traitement) tant chez le patient en première intention qu'après échec ou rechute de la bithérapie classique. La trithérapie avec le bocéprévir chez des malades naïfs infectés par un génotype 1 permet d'obtenir une éradication du virus chez environ 2/3 des malades par rapport à 40 % en cas de bithérapie. Le traitement débute par la bithérapie pendant 4 semaines (phase de « lead in ») suivie par la trithérapie. La durée du traitement peut être diminuée à 28 semaines (4 semaines de bithérapie et 24 semaines de trithérapie) chez un peu moins de la moitié des malades d'origine caucasienne, si le virus n'est pas détecté aux 8ème et 24ème semaines. Chez ces malades, le taux de guérison est voisin de 90 %. Chez ceux qui ont un virus détecté 8ème semaine, la durée du traitement est de 48 semaines (4 semaines de bithérapie standard et 44 semaines de trithérapie) et le taux de guérison est de 40 %. Chez les malades afro-américains, le taux de guérison est plus faible que celui observé chez les malades caucasiens.

L'administration de bocéprevir est associée à la survenue d'une anémie chez un peu moins de la moitié des patients.

Effets secondaires :

Le traitement peut être physiquement éprouvant, en particulier pour les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme.

Les effets secondaires sont nombreux, varient suivant les personnes, mais disparaissent à la fin du traitement. Dans la plupart des cas, le patient doit cesser toute activité à cause de ces effets : travail, sport, ...

- Interféron : L'injection d'interféron provoque le syndrome pseudo-grippal : fortes fièvres, courbatures et mal de tête. Les autres symptômes sont la fatigue, les insomnies, la perte des cheveux, la sécheresse de la peau. Un trouble du caractère et un dérèglement de la glande thyroïde peuvent aussi survenir.
- Ribavirine : L'effet secondaire principal est l'anémie: essoufflement, cœur rapide, fatigue...

L'association de ces deux médicaments provoque les effets secondaires indiqués ci-dessus, mais ces effets sont plus fréquents.

Ces effets secondaires apportent d'autres complications :

- Sécheresse de la peau : Déshydratation avec envie de boire continuelle, éruptions cutanées de toutes tailles et toutes sortes sur tout le corps, Conjonctivite provoqué par l'absence de protection de l'œil (larmes).
- dépression avec envie de suicide

Les insomnies, ajoutées à la fatigue, peuvent amener un état d'épuisement.

X) Prévention :

Les lignes directrices suivantes peuvent permettre de prévenir l'infection par le virus de l'hépatite C, qui se propage par le sang :

- éviter de partager aiguilles utilisées pour les drogues injectables ou toute autre drogue, y compris celles inhalées avec des pailles ;
- éviter les tatouages dans des conditions d'hygiène défectueuses ;
- éviter les piercings et l'acupuncture dans des conditions d'hygiène douteuses ;
- éviter les blessures par aiguille à injection ;
- éviter le partage des articles personnels comme les brosses à dents, les rasoirs, les coupe-ongles ;
- quoique le risque de transmission soit faible, utiliser des préservatifs en latex pour les rapports sexuels en dehors d'une relation monogame durable.

Les tenants de la réduction des risques pensent que les stratégies telles que la fourniture d'aiguilles et de seringues neuves, et l'apprentissage de procédures sécurisées d'injection de drogues sont susceptibles de diminuer le risque de propagation de l'hépatite C entre les consommateurs de drogues injectables.

Il n'existe aucun vaccin préventif ou curatif de l'hépatite C. Des vaccins sont en cours de développement et certains ont donné des résultats encourageants. En 2011, la recherche d'un vaccin avance avec la création de « pseudo-particules » virales (sans matériel génétique) chimériques (à partir de 2 virus, un rétrovirus de souris recouvert de protéines du VHC) utilisée dans une vaccination chez la souris et le macaque. La réaction a conduit, pour la première fois, à la production d'anticorps neutralisants le virus VHC

XI) Conclusion :

Les hépatites ont habituellement un bon pronostic et guérissent spontanément en l'espace de quelques semaines ou quelques mois. Cependant, ce n'est pas toujours le cas. Certaines hépatites peuvent parfois laisser des séquelles importantes pour toute la vie. La prévention devient donc primordiale.

Pour éviter de contracter l'hépatite B ou C, il est essentiel d'utiliser un condom lors des relations sexuelles, à moins d'avoir un partenaire stable. L'utilisation d'aiguilles ou de seringues contaminées ou pouvant l'être est évidemment à proscrire. Aussi, puisque les tatouages sont maintenant très à la mode, assurez-vous que le matériel utilisé est bien stérilisé ou jetable. Il en va de même pour les aiguilles utilisées lors des traitements d'acupuncture.

Enfin, si vous souffrez d'une hépatite B ou C, il existe des moyens de traiter et souvent de guérir ces maladies.

Partie pratique :

I-OBJECTIFS :

- Caractères épidémiologique.
 - ❖ L'âge : pic d'âge.
 - ❖ Sexe ratio.
 - ❖ Région
 - ❖ Le mode de transmission
 - ❖ le mode de découverts
 - ❖ les ATCDS
 - ❖ Le motif de consultation :-cliniquement.
-biologiquement.
 - ❖ Les examens complémentaires : -la sérologie - La charge virale -la biopsie -fibrotest-actitest.
 - ❖ Evolution
 - ❖ Le traitement
 - ❖ Les effets secondaires de traitement

II-METHODES ET MATERIELS :

- ❖ METHODES :-il s'agit d'une étude rétrospective qui a intéressé 117 patients porteurs chronique de l'infection virale issus de l'ouest Algérienne particulièrement la willaya de Tlemcen, 33 sont des patients porteurs de l'hépatite virale C, 84 sont des patients porteurs de l'hépatite virale B.

- ❖ MATERIELS:

-Notre étude a été réalisée au niveau de l'hôpital de Bendzerjeb

« Service des maladies infectieuses » sur les dossiers des patients ayant consulté au niveau de service durant la période : 2006-2012.

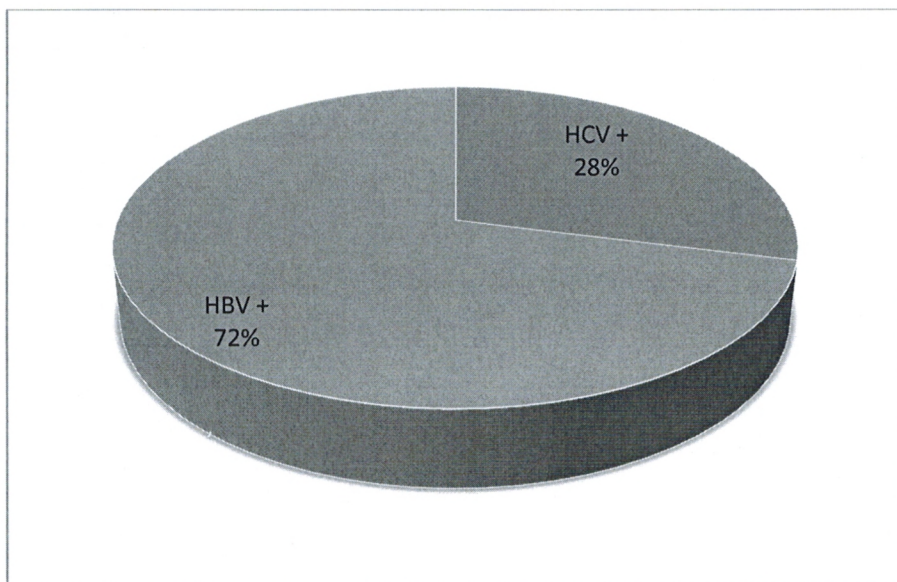
III-Le but :

-préciser le nombre de cas infecté et traité au niveau du service des maladies infectieuses au CHU Tlemcen.

Les résultats :

Selon l'étude statistique faite au niveau du service des maladies infectieuses concernant les patients porteurs d'hépatite virale on a 117 patients ; soit une prévalence de 28% pour l'hépatite virale C, et 72% pour l'hépatite virale B

	HVC+	HBV+
Cas	33	84



L'hépatite virale C :

* Le nombre des cas : 33 malades (HCV+).

1) Selon le sexe :

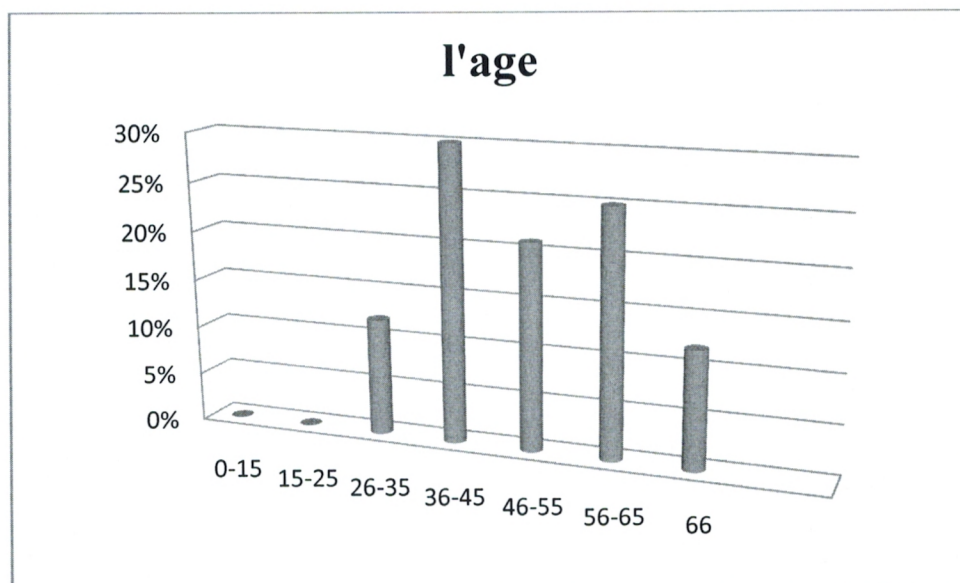
sexe	cas
Femme	15
homme	18



-On remarque que le pourcentage d'homme et de femme est apparemment le même .avec un sexe ratio : 1.17.

2) Selon l'âge :

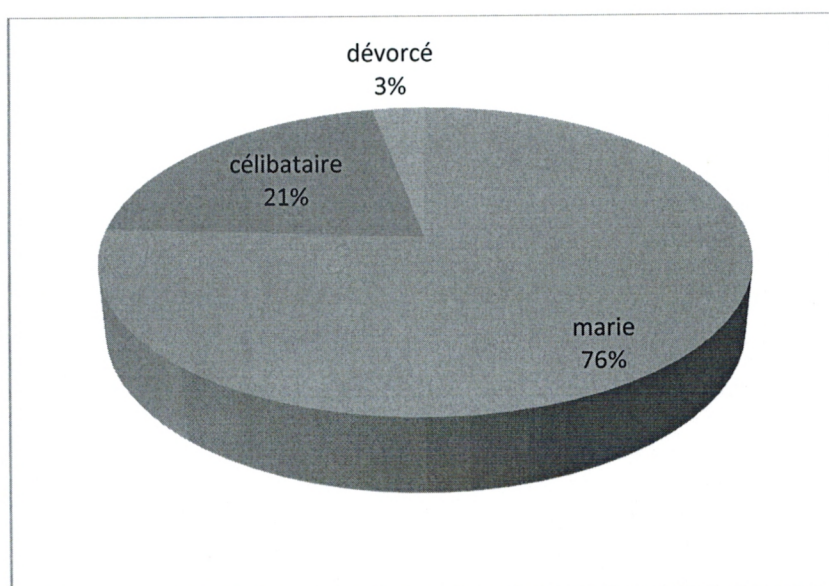
Age (ans)	cas
0-15	0
16-25	0
26-35	04
36-45	10
46-55	07
56-65	08
+66	04



-La tranche d'âge la plus touché est comprise entre 36 et 65 ans.

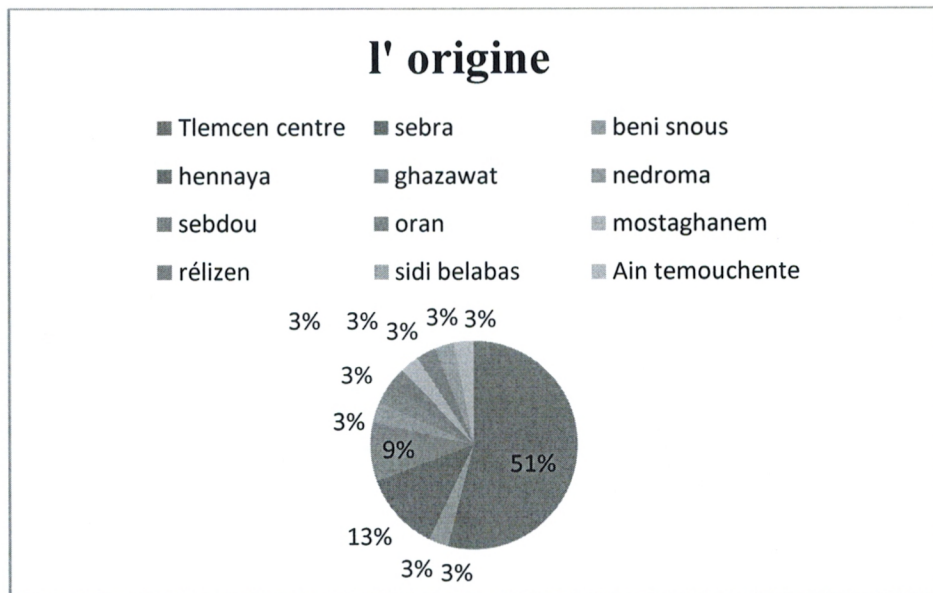
3) Selon le mode de vie :

Mode de vie	Cas
Marie	25
Célibataire	7
divorcé	1



4) Selon l'origine :

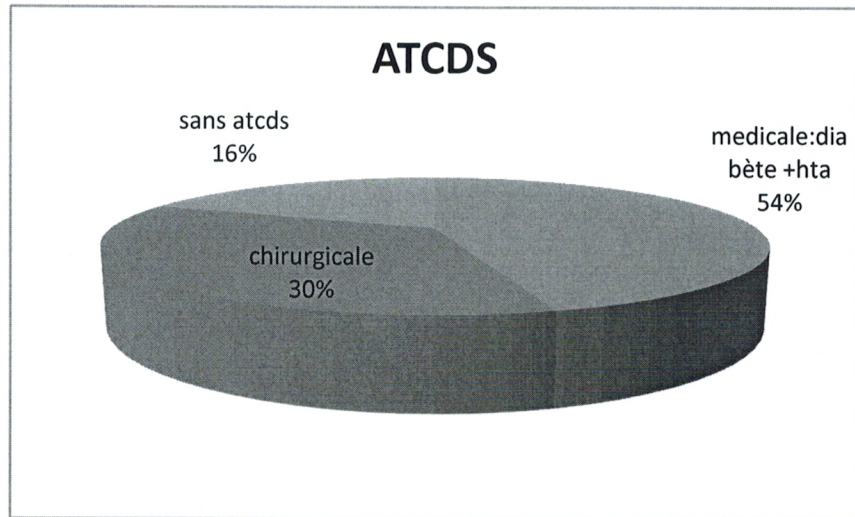
Origine	cas
Tlemcen centre	16
Sabra	1
Beni snous	1
Hennaya	4
Ghazawat	3
Nedroma	1
Sebdou	1
Oran	1
Mostaganem	1
Rélizen	1
Sidi bel abas	2
Ain timouchent	1



- On note un pourcentage beaucoup plus élevé des patients atteints d'hépatite C au niveau du centre de la wilaya de Tlemcen (51%).

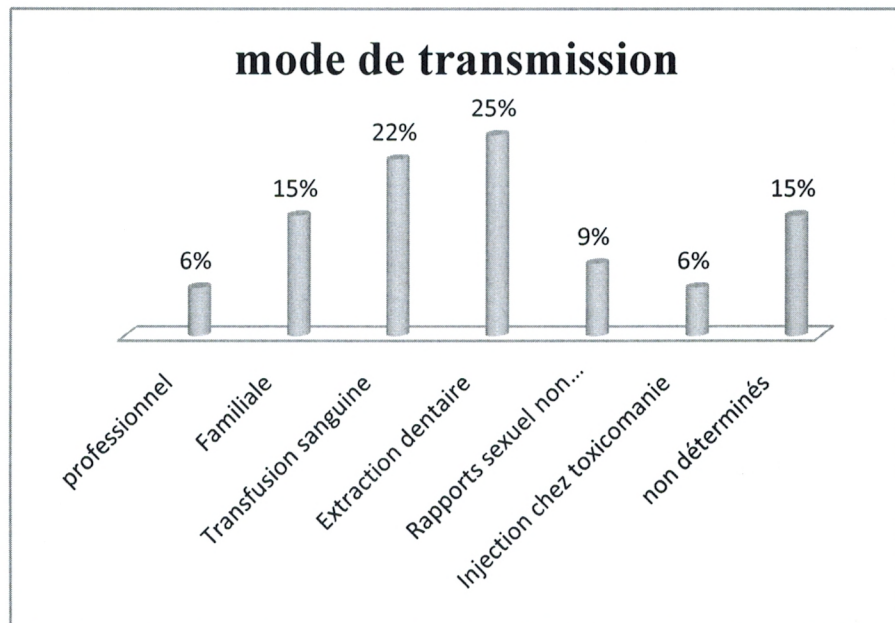
5) Selon les antécédents :

ATCDS	Cas
Médicaux	18
Chirurgicaux	12
Sans ATCD	06



6) Selon le mode de transmission :

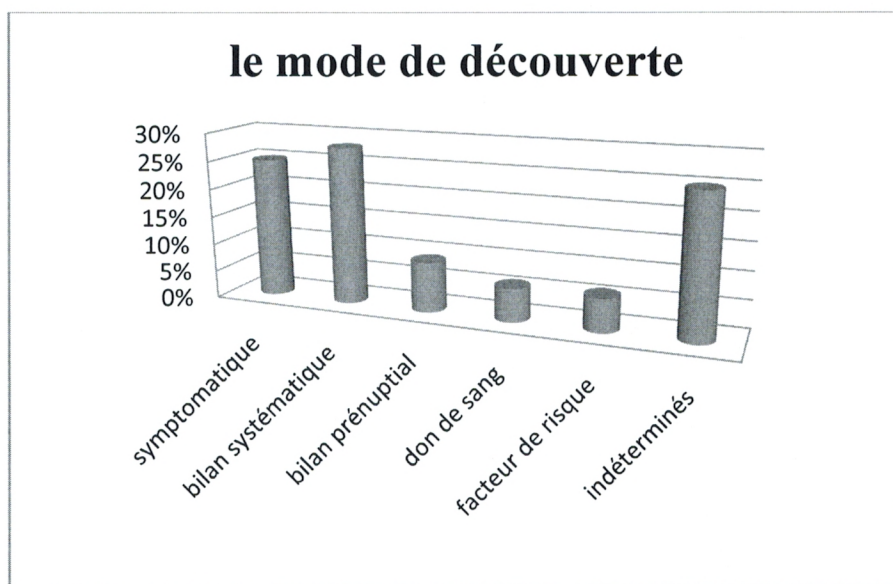
Le mode	cas
Professionnel	02
Familiale	05
Transfusion sanguine	07
Extraction dentaire	08
Rapport sexuel non protégés	03
Injection chez toxicomanie	02
Non déterminés	05



-On remarque que les principaux modes de transmission d'HCV+, par ordre de fréquence : l'extraction dentaire, la transfusion sanguine, contamination entre membres de famille.

7) Selon le mode de découverte :

	cas
Symptomatique	08
Bilan systématique	09
Bilan prénuptial	03
Don de sang	02
Facteurs de risque	02
Non déterminés	08

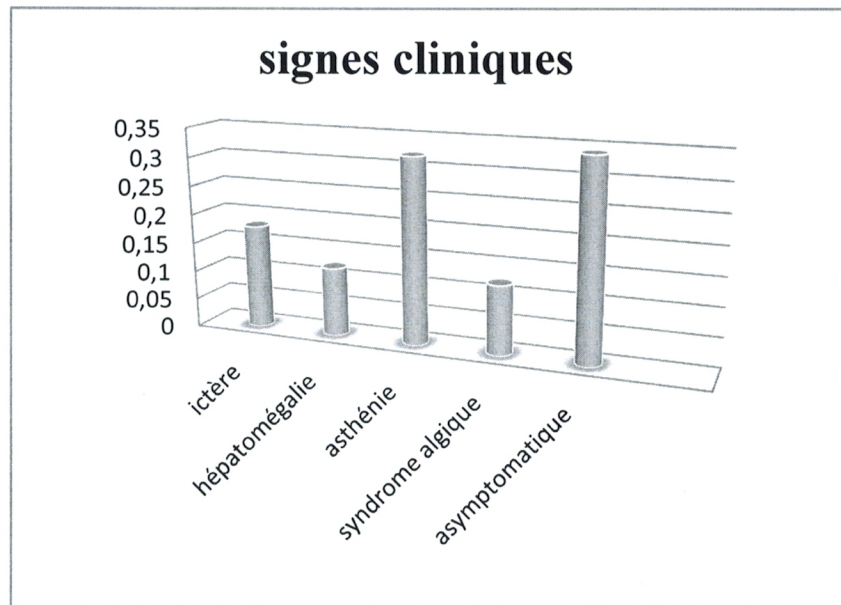


-L'hépatite C est découverte le plus souvent par un bilan systématique (27%), mais aussi par des signes cliniques orientateurs (symptomatique 23%).

8) Selon le motif de consultation:

*Cliniquement :

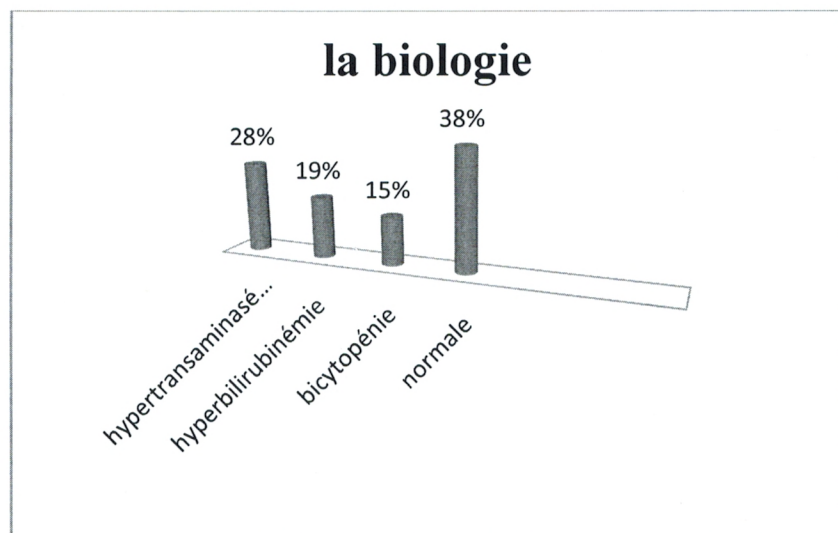
Les signes	cas
Ictère	06
Hépatomégalie	04
Asthénie	10
Syndrome algique	04
asymptomatique	11



-La plupart des patients HCV+ restent asymptomatiques (35%) par contre les principaux motifs de consultation sont l'asthénie (32%) et l'ictère (17%).

***Biologiquement :**

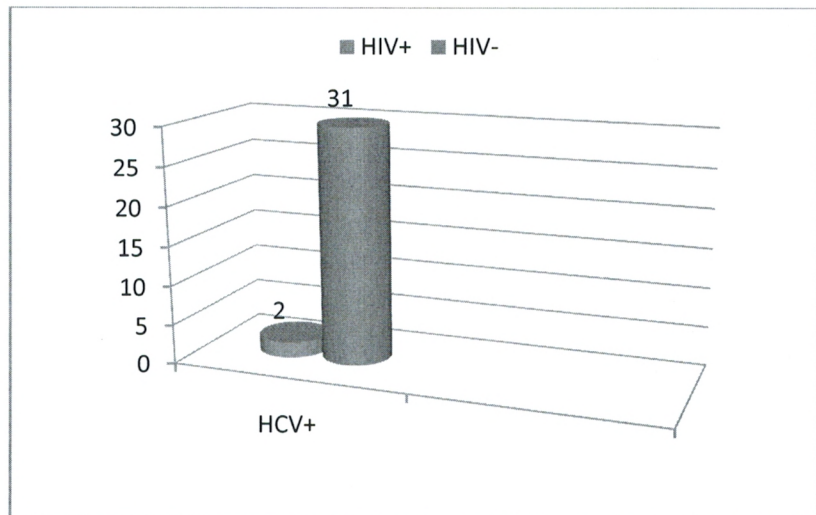
Les signes	Cas
Hypertransaminasémie	12
hyper bilirubinémie	06
bi cytopénie	07
Normale	13



-La principale perturbation biologiques est l'hyper transaminasémie (28%), puis vient l'hyper bilirubinémie (19%) et la bi cytopénie (15%).mais le bilan biologique peut être normale dans 38% des cas.

*Coïnfection HIV:

	AC anti HIV+	AC anti HIV-
HVC+	02	31

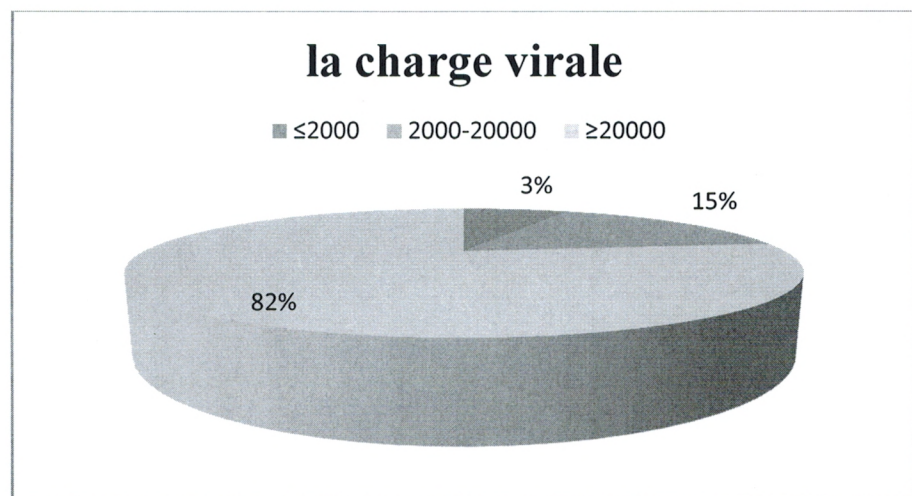


-Parmi les 33 cas d' HVC+ on ne trouve que 2 patients qui sont atteints d'HIV.

9) Selon les examens complémentaires :

*Selon la charge virale avant le début de traitement :

	cas
≤2000	01
2000-20000	05
≥20000	27



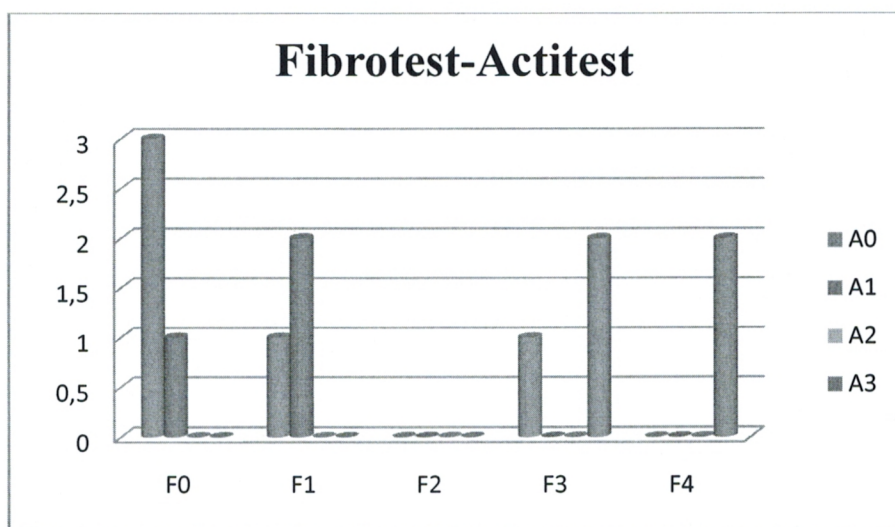
-La plus part des patients ont une charge virale ≥ 20000 UI /ml avant le début de traitement (82%).

*** la Biopsie :**

Stade	cas
A0F0	01
A1F0	01
A1F1	01
A2A3F4	01
Carcinome hépato cellulaire	01

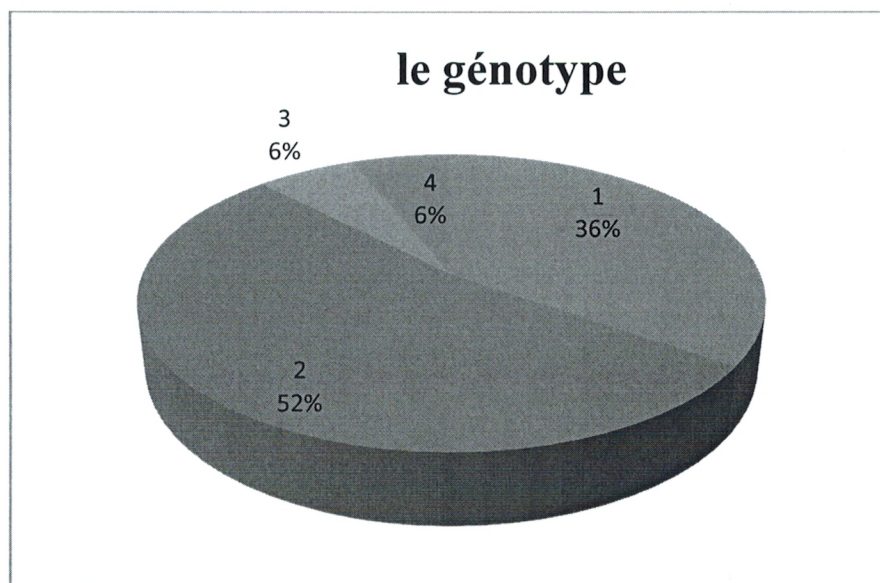
***Fibrotest-actitest :**

	A0	A1	A2	A3
F0	3	1	0	0
F1	1	2	0	0
F2	0	0	0	0
F3	1	0	0	2
F4	0	0	0	2



10) Selon le génotype :

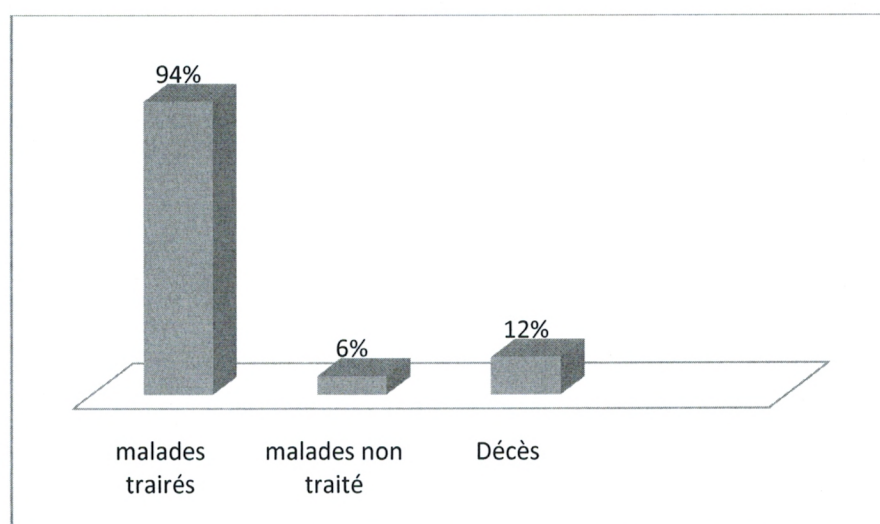
groupes	cas
1	12
2	17
3	02
4	02



-Le génotype le plus détecté est le génotype 2 (52%).

11) Selon le traitement :

	cas
Malades traités	31
Non traité	02
Décès	04

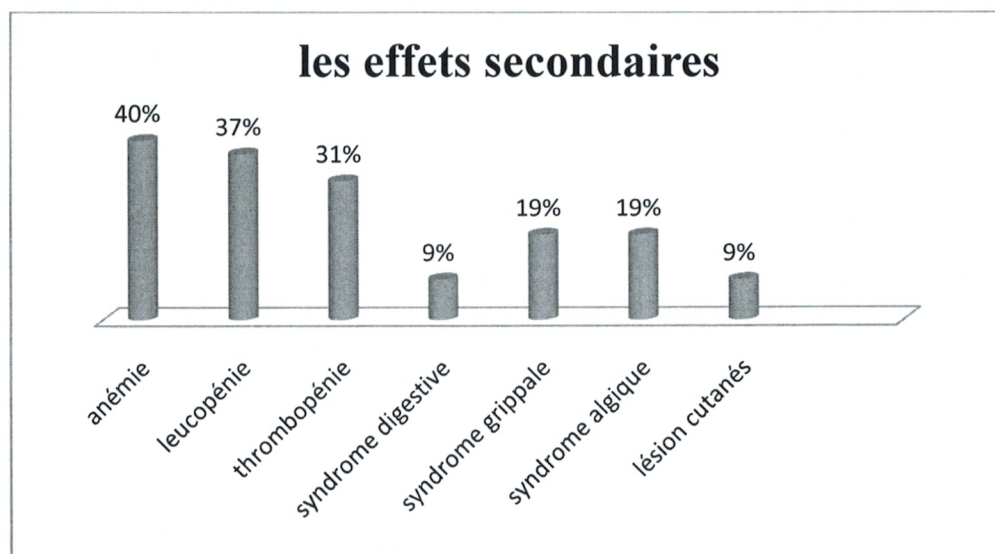


-On note une prédominance des malades traités 94% , 12% entre eux sont décédés : 1 cas de décès par cardiopathie, 1 cas non traité décédé pour carcinome hépatocellulaire , 1 cas compliqué d'une pneumopathie interstitielle (ATCDS : transplantation rénale sous immunosuppresseurs, HTA, dyslipidémie, ostéoporose) , 1 cas décès par hépatite C compensée (ascite) .

12) Evolution :

*les effets secondaires :

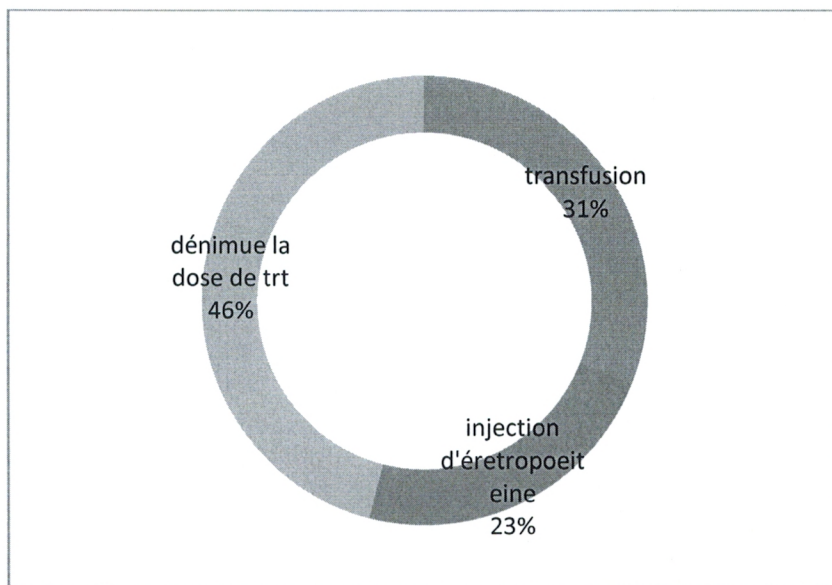
Signes	Cas
Anémie	13
Leucopénie	12
Thrombopénie	10
Syndrome digestive	03
Syndrome grippale	06
Syndrome algique	06
Lésion cutanés	03



-Les effets secondaires sont essentiellement hématologiques (anémie 40%, leucopénie 37%, thrombopénie 31%).

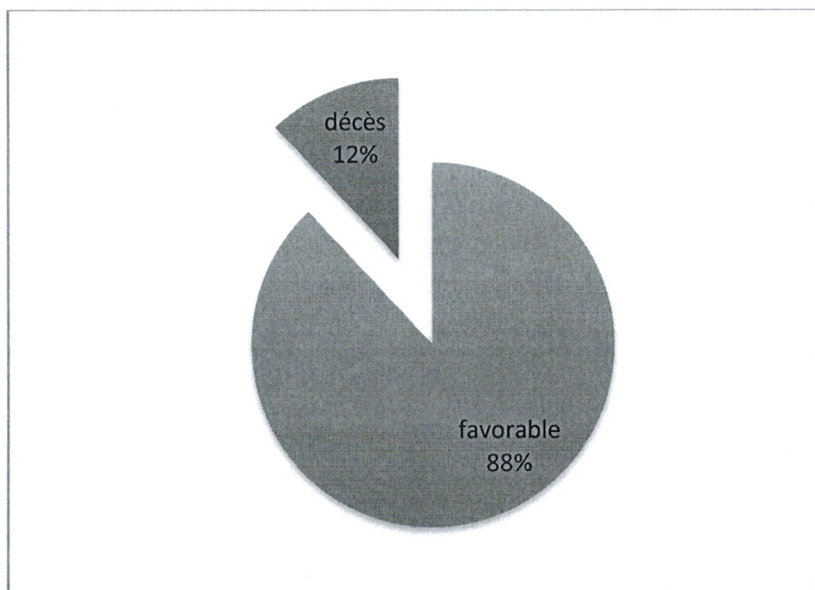
*Correction de l'anémie :

	cas
Transfusion	04
Injection d'érythropoïétine	03
Diminué la dose de TRT	06



***Evolution clinique des malades :**

	cas
Favorable	29
Décès	04



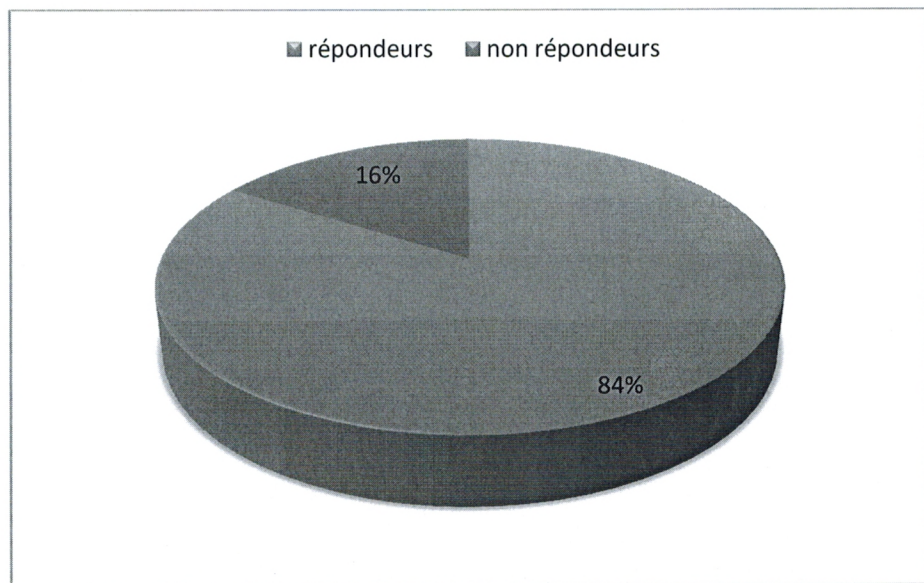
***La charge virale de contrôle :**

	12 semaines	24 semaines	48 semaines	Totale
indétectable	3	10	8	16
Détectable	2	2	1	03
En cours	3	4	2	9

-Parmi les 31 patients traités ,15 d'entre eux ont une charge indétectable à la fin du traitement, 3 ont une charge virale détectable (2 à 12 semaines de traitement et 1 cas à la fin de traitement pour lequel le traitement a été prolonger à 72 semaines. et la charge virale du reste des patients est en cours.

***Selon la réponse au traitement :**

	Cas
Répondeur	16
Non répondeur	03



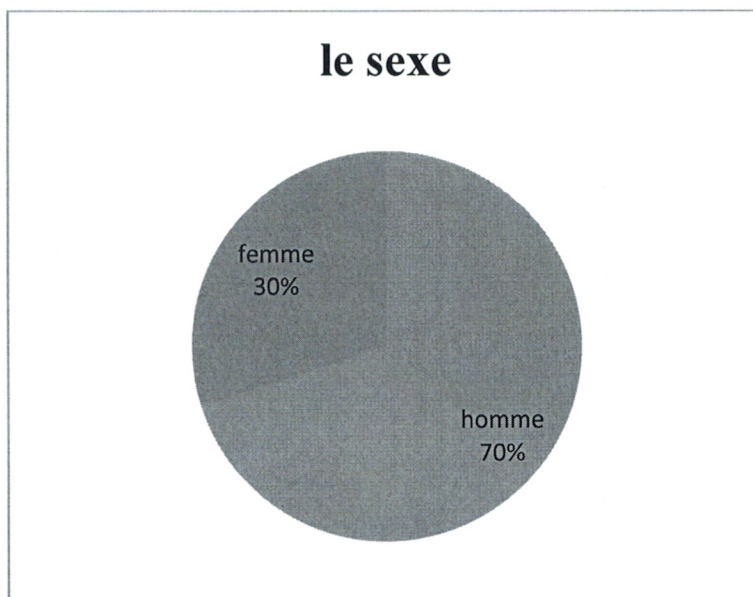
-On note la fréquence marquée des patients répondeurs au traitement 84% par rapport au non répondeurs 16 %.

L'hépatite virale B :

*Le nombre des cas : 84 malades

1) Selon le sexe :

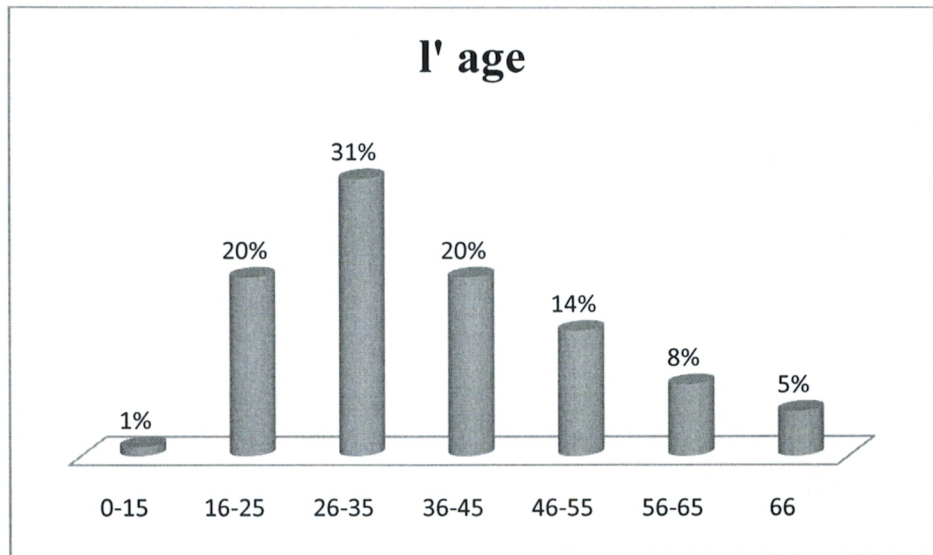
sexe	cas
Homme	59
femme	25



- Les hommes sont plus nombreux que les femmes, ils représentent 70% de l'ensemble des patients, avec un sexe ratio de 2.33.

2) Selon l'âge:

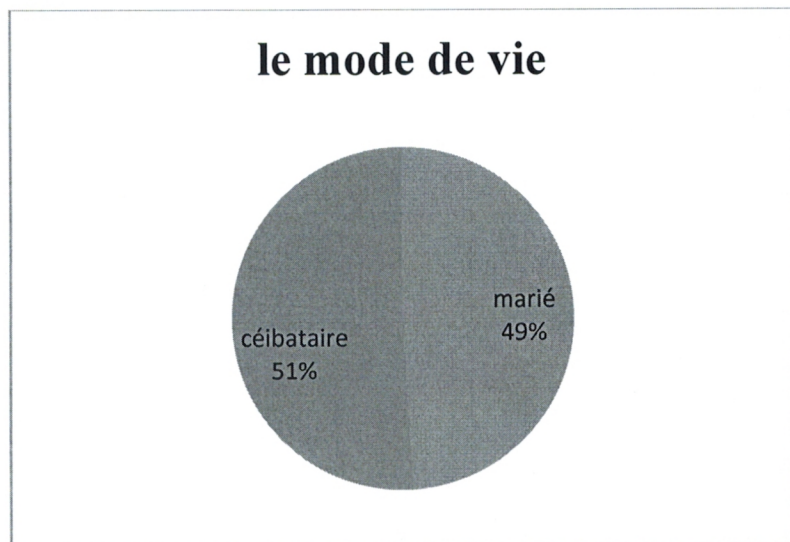
Age (ans)	cas
0-15	01
16-25	17
26-35	26
36-45	17
46-55	12
56-65	07
+66	04



-L'hépatite virale B touche essentiellement les patients qui ont un âge compris entre 16 et 45 ans.

3) le mode de vie :

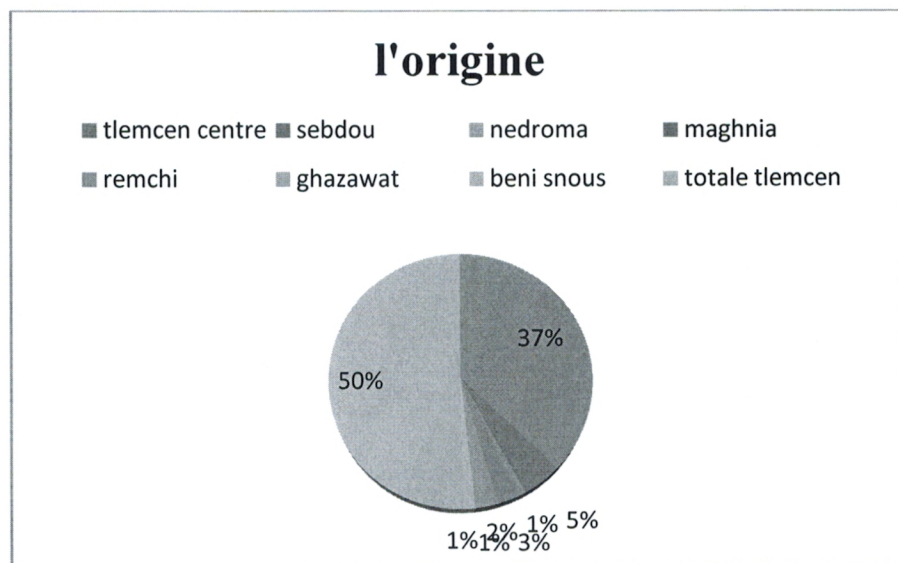
	cas
Marié	41
célibataire	43



3) Selon l'origine :

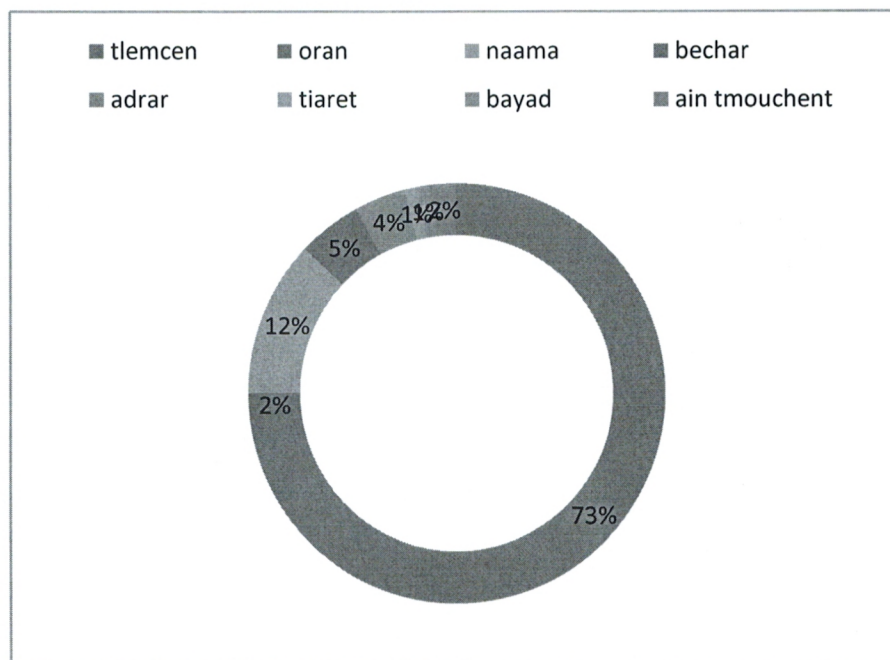
* Répartition selon la willaya de Tlemcen.

origine	Cas
Tlemcen centre	45
Sebdou	6
Nedroma	1
Maghnia	3
Remchi	2
Ghazawat	2
Beni snous	2
Tlemcen totale	61



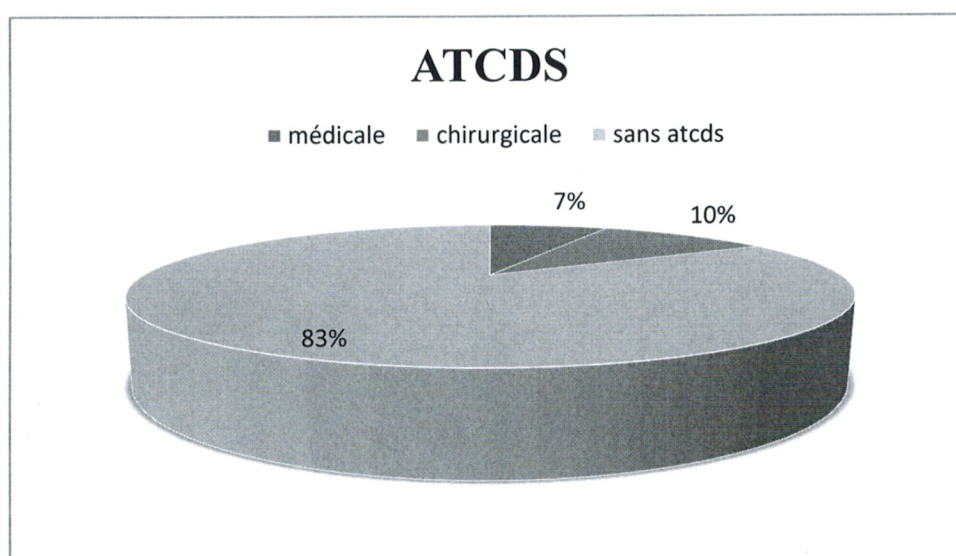
*Selon les willayas :

Origine : willaya	Cas
Tlemcen	61
Oran	02
Naàma	10
Bechar	04
Adrar	03
Tiaret	01
Bayad	01
Ain timouchent	02



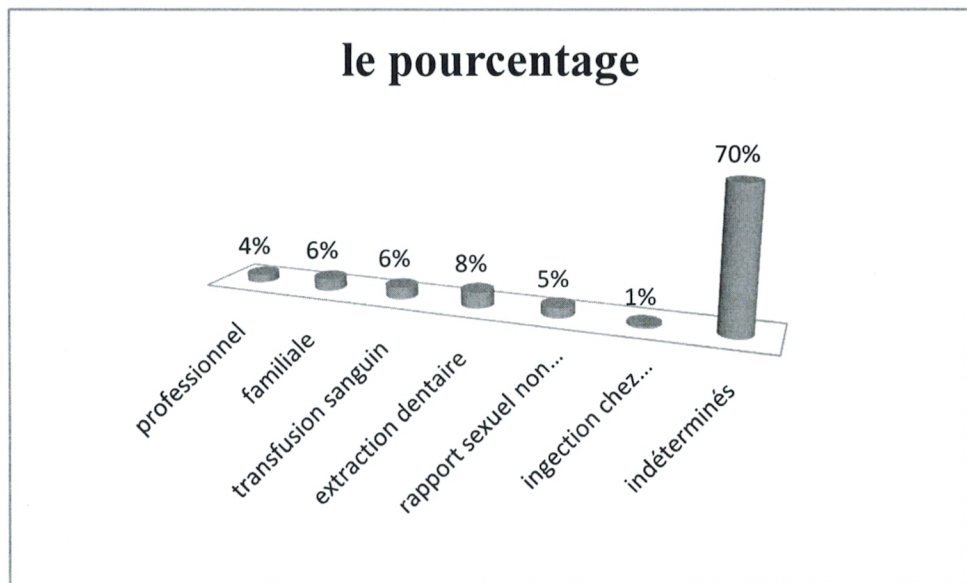
4) Selon les antécédents :

ATCDS	cas
Médicale	06
Chirurgicale	08
Sans ATCDS	70



5) Selon le mode de transmission :

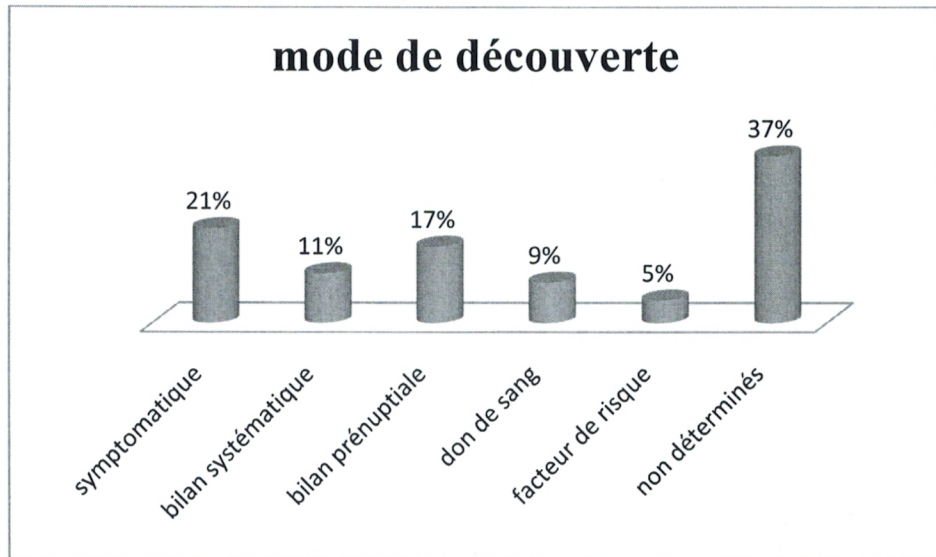
	cas
Professionnel	03
Familiale	05
Transfusion sanguin	05
Extraction dentaire	07
Rapport sexuel non protégés	04
Injection chez toxicomanie	01
indéterminés	59



-Le mode de transmission indéterminée est le plus fréquent (70%), puis vient l'extraction dentaire (8%) et la transmission familiale et transfusion sanguin (6%)

6) Selon le mode de découverte:

	cas
Symptomatique	18
Bilan systématique	09
Bilan prénuptiale	14
Don de sang	08
Facteur de risque	04
Non déterminé	31

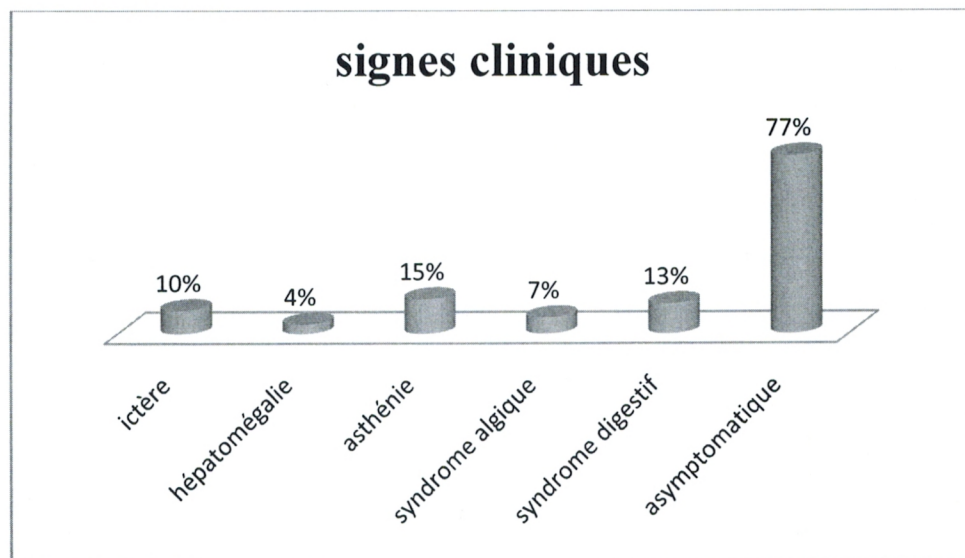


-Le mode de découverte est le plus souvent indéterminés (37%), symptomatique (21%), bilan prénuptiale (17%).

6) Selon le motif de consultation :

* Cliniquement :

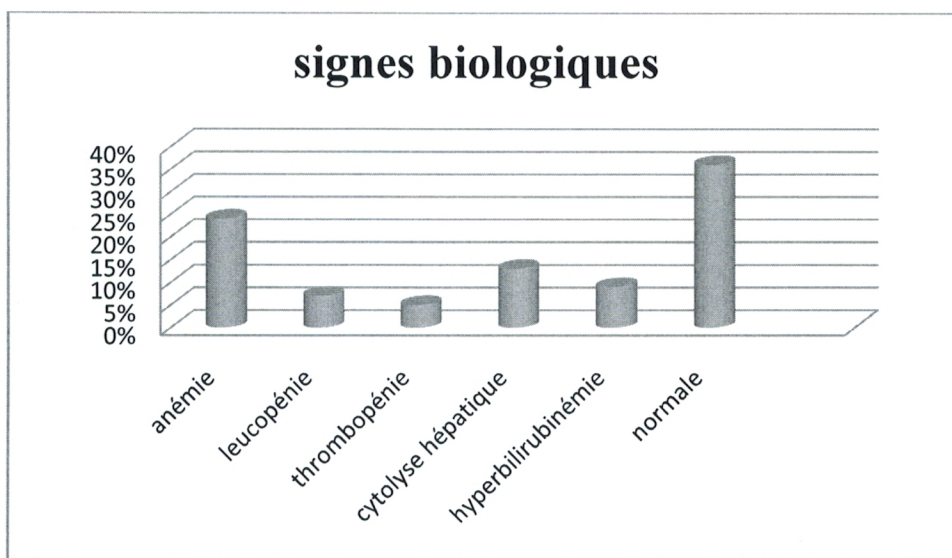
Les signes	cas
Ictère	08
Hépatomégalie	03
Asthénie	13
Syndrome algique	06
Syndrome digestif	11
asymptomatique	65



-L'hépatite B reste asymptomatique dans 77% des cas et symptomatique dans 23% des cas.

*** Biologiquement :**

Les signes	cas
Anémie	20
Leucopénie	06
Thrombopénie	04
Cytolyse hépatique	11
hyperbilirubinémie	08
normale	30

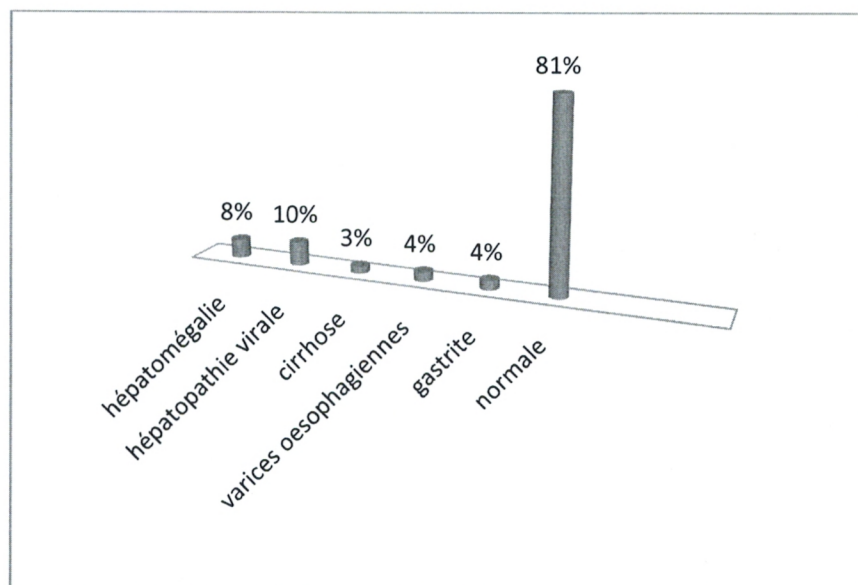


-L'anémie et la cytolysse hépatique sont les principales signes cliniques les plus constatés.

7) Selon les examens complémentaires :

***radiologie :**

	signes	cas
Echographie ABD-pelvien	hépatomégalie	03
	cirrhose	01
	Normale	30
Fibroskopie digestive	Varices œsophagiennes	03
	gastrite	03
	normale	25



L'échographie abdominale a été pratiquée chez 38 patients. Elle a mis en évidence une hépatomégalie dans 8% des cas, cirrhose dans 3%. La fibroscopie oeso-gastroduodénale a été réalisée chez 31 patients qui trouve varices œsophagiennes et gastrite dans 4%.

8) Selon les examens de confirmations :

*la sérologie :

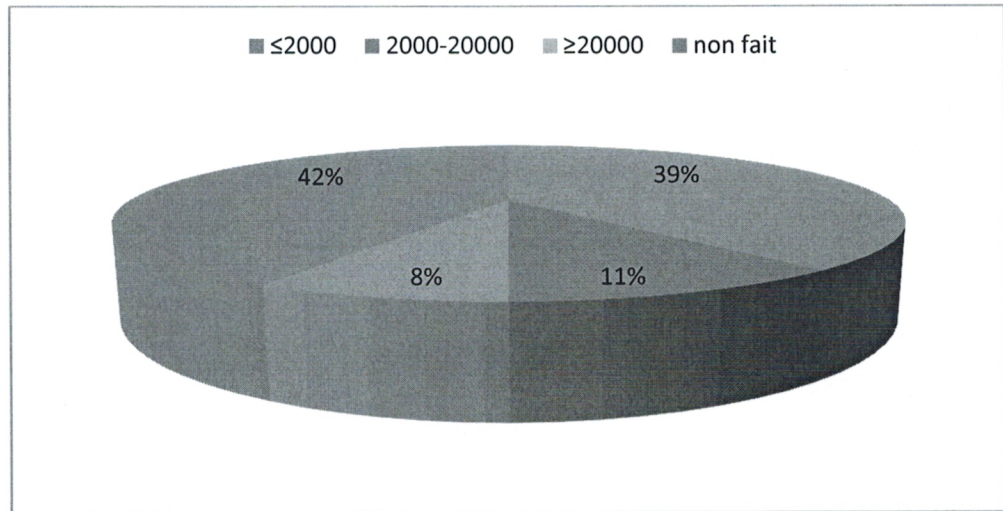
	Cas
Ag HBs +	84
AC HBc+	49
AC HBs-	84
Ag HBe+	05
Ag HBe -	79
AC Hbe +	44
AC Hbe -	40

-Tous nos patients ont un Ag HBs +.

-Selon notre série on constate que 05 patients sont porteurs de l'hépatite virale B chronique active(Ag HBs positif et Ag HBe positif) et 25 cas sont porteurs de l'hépatite virale B chronique persistant(Ag HBs positif et AgHBe négatif).

*la charge virale :

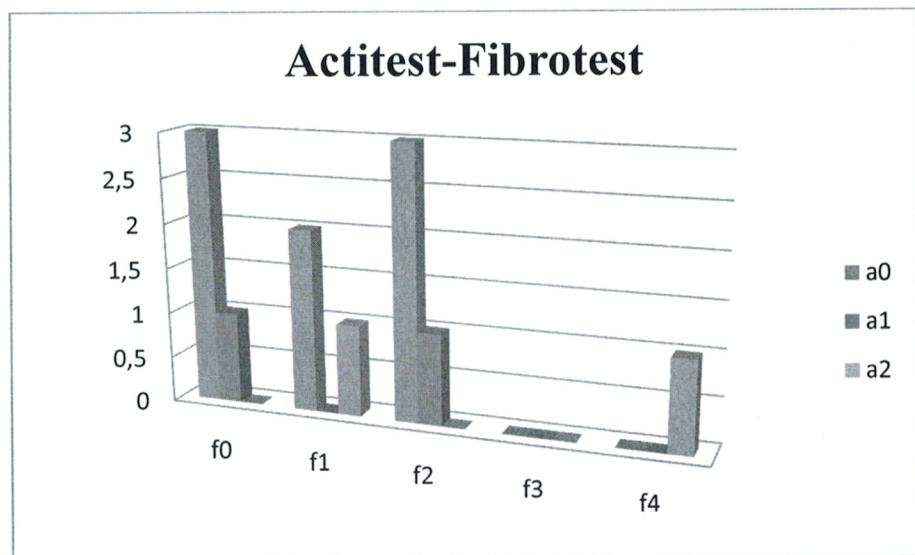
	cas
≤2000	33
2000-20000	09
≥20000	07
Non fait	35



-39% des patients ont une charge virale ≤ 2000 avant le début de traitement et 42% des patients n'ont pas fait la charge virale.

***Fibrotest-Actitest :**

	A0	A1	A2
F0	3	1	0
F1	2	0	1
F2	3	1	0
F3	0	0	0
F4	0	0	1

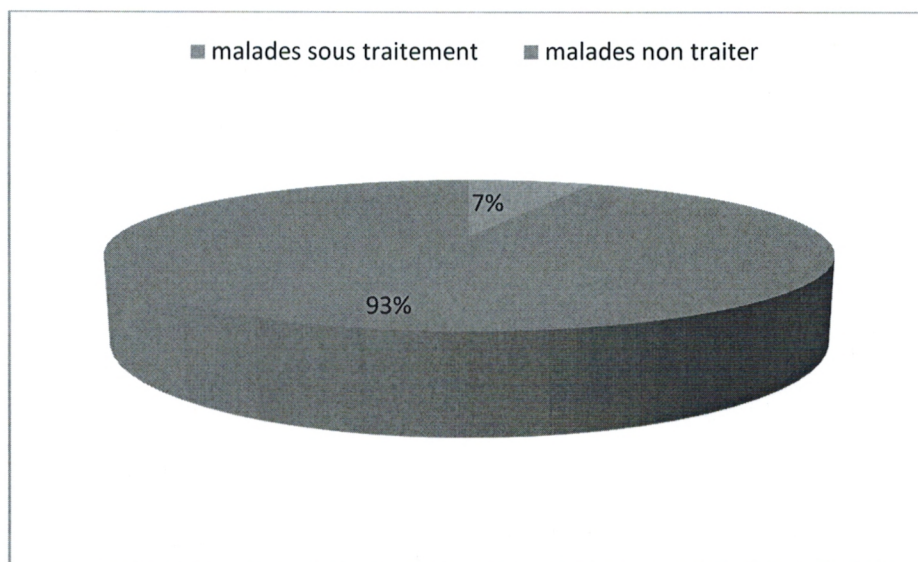


*La biopsie :

	cas
A0F0	1
A0F1	1
A0F2	1
A1F2	1
A2F4	1

10) Selon le traitement :

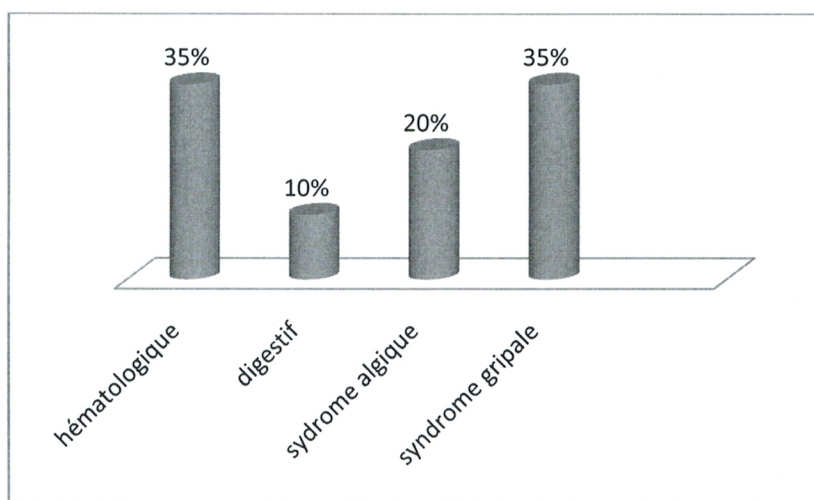
	Malades sous TRT	Malades sans TRT
Cas	06	78



-7% des patients sont traités : 29% sont sous pégasys (2 malades) et 71% sont sous entécavir :(4 malades) le reste des patients qui présente la grande majorité (93%) ne sont pas traités.

11) Selon les effets secondaire des malades traités :

	cas
Hématologique	3
Digestif	1
Syndrome algique	2
Syndrome grippale	3



- Les effets secondaires sont surtout hématologiques 35%, syndrome gripale 35% et 20% de syndrome algique.

12) Evolution des malades traités :

* Cliniquement :

	cas
Favorable	06

*Selon la charge virale de contrôle :

	3 mois	6 mois	6mois après l'arrêt de TRT	Au totale
Indéetectable	04	05	02	05
En cours	00	01	01	01

-Au totale : selon les statistiques on trouve chez 05 patients la PCR de contrôle est indéetectable à la fin de traitement. et chez un seul patient la PCR de contrôle est en cours.

-Tous nos patients sont répondeurs aux traitement.

-l'évolution des malades non traités :

*Selon la charge virale de contrôle :

	UI/ml	Cas
Augmenté	≥200	04
diminué	≤200	09
Non fait		22

**selon le bilan biologique :*

	Transaminase normale	Transaminase perturbés	Non fait
cas	13	11	11

La discussion :

**La discussion des résultats : l'hépatite virale C*

1. Caractéristiques épidémiologiques :

a) De l'incidence de la maladie :

-l'étude réalisée au niveau du service des maladies infectieuses CHU Tlemcen, durant la période 2006-mai 2012, retrouve 33 patients porteurs l'hépatite virale C chronique (incidence de 0.0033%) .

-En Algérie, l'hépatite C atteint 2.7% de la population, en rappelant que l'enquête réalisée en 2005 à travers 6 wilayas, dont Msila, Batna et Khenchela, Chez les donneurs de sang a détecté que moins de 1 % des sujets examinés sont atteints de l'hépatite C⁽¹⁾.

-Une autre étude réalisé par le Pr S oukhal ⁽⁴⁾ en 2005 trouve Le nombre de malades atteints est de 320 000 cas d'hépatite C chez les donneurs de sang.

-En Tunisie⁽⁵⁾, en 2006 L'infection par le virus de l'hépatite C touche **3%** de la population mondiale. D'après des statistiques récentes, sa prévalence serait de **1,6%** dans la population générale avec un **gradient Sud-Nord**

-Près de 12.000 à 13.000 personnes ont été dépistées au Maroc. La prévalence est de 1,8% à 2%, a indiqué le Pr Driss Jamil, président de l'Association SOS Hépatites Maroc lors d'une conférence. D'autres chiffres de l'association précisent que la prévalence du virus de l'hépatite C est actuellement estimée à 3% de la population marocaine⁽⁸⁾.

-Une étude qui est faite durant la période 2008- 2012 au niveau de service de néphrologie CHU Tlemcen⁽⁹⁾ trouve que chez 68 patients hémodialysés l'AC anti HVC est positif chez 55 patients (80.88%).ses résultats sont important par rapports aux études faite au Mali en 2011 qui trouve chez 66 patients hémodialysés , l'AC anti-VHC est positive chez 13 hémodialyses chroniques soit une prévalence de 19,7 %.

-En France⁽²⁾, en 1989 le nombre de personnes infectées serait de 600 000, soit 1% de la population. Un chiffre imposant au regard des pourcentages annoncés pour les autres pays de l'Union européenne. Une autre étude faite en France au début de l'année 2011 trouve que 150 000 patients sont atteint l'hépatite virale C⁽²⁾.

-En Egypte⁽³⁾, l'hépatite C atteint environ 18 % de la population.

-Selon les études faite en 1989 on trouve que 200 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite C dans le monde⁽³⁾, soit environ 3 % de la population, dont 4 millions aux Etats-Unis et 5 millions en Europe de l'Ouest. Si l'incidence de l'hépatite C est plus importante dans les pays en développement, ce pourcentage varie de 0,1 à 5 % selon les pays.

-En 2005, on note une diminution de nombre de cas, l'hépatite C affecte environ 170 millions de personnes dans le monde⁽³⁾.

b) l'âge et du sexe :

-Dans notre étude, le pourcentage des hommes et des femmes est apparemment le même (sexe ratio 1.17) avec une moyenne d'âge de 50 ans.

-Par contre, le Pr Soukhal⁽⁴⁾ a révélé que l'enquête de 2005 a démontré que la pathologie touche beaucoup plus les femmes que les hommes car c'est une pathologie transfusionnelle la plus fréquente (surtout au cours de l'accouchement).

- Dans une étude réalisée en 2004 en Tunisie⁽⁵⁾ révèle un sexe ratio (1.55), qui est presque identique à notre étude. Cependant l'âge moyen des patients est de 31 ans.

-En Egypte⁽³⁾, L'hépatite C a une prédominance masculine 50 % des adultes de plus de 40 ans. Cependant en France⁽⁶⁾, autre étude faite en 2007 trouve les mêmes résultats l'hépatite virale C est plus fréquents chez l'homme (60,7 %), avec une moyenne d'âge est de 45 ans.

c)Des modalités de contamination et de découverte :

-Dans notre étude les modes de contamination par ordre de fréquence : l'extraction dentaire 25%, la transfusion sanguin 22% et contamination entre membre de famille 15%.

-En Algérie⁽¹⁾, 67% de l'hépatite survient après l'extraction dentaire.

-En Tunisie⁽⁵⁾, 50% des hépatites C liées à l'extraction dentaire, 15% est liée à la transfusion sanguine et 22% au facteur de risque (tatouage et piercings).

-D'après les études françaises⁽²⁾, qui sont faite entre 2000 et 2007 trouve que Les injections chez les toxicomanies (35%) et la transfusion sanguine (32%) reçus avant les années 1992 sont les principales modes de contamination.

-Dans notre étude l'hépatite C est découverte le plus souvent par un bilan systématique 27%, mais aussi par des signes cliniques orientateurs 23%.

-En France⁽²⁾, l'hépatite C est découverte dans la majorité des cas lors d'un don de sang 46.2% en 2001 et lors d'un bilan systématiques 56.8% en 2007. Aussi en Tunisie⁽⁵⁾ l'hépatite virale C est découverte lors d'un don de sang, on note une prévalence de 1.09% chez 2006 donneurs de sang.

d)- Des caractéristiques cliniques :

-Selon notre étude, Le début de la maladie est asymptomatique chez 35% des malades, par contre les principaux signes cliniques sont l'asthénie 32% et l'ictère 17%.

-Nos résultats rejoignent les données Française en 2007⁽²⁾ : trouve que l'hépatite virale C est le plus souvent asymptomatique dans 60% des cas et symptomatiques dans 40% des cas avec principaux signes cliniques : asthénie 46% et l'ictère 17%.

- En Tunisie⁽⁵⁾ on trouve aussi que l'hépatite C est asymptomatique dans 50% avec des signes cliniques : l'asthénie 25% et syndrome digestif dans 20% des cas.

-Dans notre étude on a 2 cas de coinfection HIV-HVC (6% des cas), contrairement en France la coinfection HIV-HCV est importante (24.3%) en 2009.

- En Tunisie⁽⁵⁾ 10% de coinfection avec HIV .cela explique le mode de transmission identique pour HIV.

-Dans notre étude le génotype le plus détecté est le 2 (52%), par contre, en Algérie⁽¹⁾ 80% des patients ont un génotype 1 cela correspond aux études tunisiennes⁽⁵⁾ qui trouve que le génotype 1 est le plus détecté (75%) et les études Française⁽²⁾ qui trouve le génotype 1 dans 66.6%.

-Dans notre étude on a une prédominance des malades traités 94%.et nous n'avons pas eu de complications. Par contre d'autres études faites au France⁽²⁾ en 2006 trouvent que parmi les patient virémiques on à 28% auront une maladie sévère du foie (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) ; en 2010 les études trouve que ces chiffres sont augmenté avec 1100 décès par carcinome hépatocellulaire et 2000 par l'insuffisance hépatique

-L'évolution est favorable sous traitement (88%) lié à l'absence de terrain et la prise en charge précoce.

e)Des caractéristiques biologiques et radiologiques:

-Dans notre étude, On note des perturbations biologiques marqué par : hypertransaménasémie 28%, hyper bilirubinémie 19% et la bi cytopénie 15% et le bilan biologique est normale dans 38% des cas. Avec une charge virale ≥ 20000 UI /ml chez 81% des patients avant le début de traitement.

-Notre résultats rejoignent les études En France⁽²⁾ en 2007qui trouve 58% de cytolysé hépatique et 24% de l'hyper bilirubinémie, avec une charge virale ≥ 20000 chez 78% des patients.

-Et en Tunisie⁽⁵⁾ en trouve les mêmes résultats 48% de cytolysé ,31% d'ictère, avec une charge virale ≥ 20000 chez 51% des cas.

f) Résultats de la biopsie :

-À Tlemcen : la biopsie a été pratiquée chez 6 patients (selon la classification de Métavir : 1 cas A0F0, 1 cas A1F0, 1 cas A1F1, 1 cas A2F4, 1 cas est au stade de carcinome.

-En Tunisie⁽⁵⁾ en 2006 parmi 160000 patients on note 110000 des patients chez qui la biopsie trouve des stades évolutif (cirrhose et carcinome hépatocellulaire)

-En France⁽²⁾ chez 774 patients qui sont fait la biopsie on trouve 80% des cas sont au stade de cirrhose.

g) Résultats de la charge virale après traitement :

-Dans notre étude, parmi les 31 malades traités on trouve que la charge virale à la fin de traitement est indétectable chez 15 malades, 3 ont une charge virale détectable et le reste des malades ont une charge virale en cours.

h) Des caractéristiques thérapeutiques :

-Dans notre série, 31 patients sont traités et par une bithérapie (ribavirine et pégasys).

- En Algérie⁽¹⁾, plus de 1200 patients ont été traite en 2009, alors que plus de 1000 des patients attendent leurs traitement en 2010.

-Bonne évolution sous traitement, sauf des effets secondaire qui sont surtout hématologique.

L'hépatite virale B :

a) L'incidence de la maladie :

-Notre étude trouve 84 patients porteurs l'hépatite virale B chronique soit une incidence de 0.0085%.

-A Constantine ⁽⁷⁾ selon les statistiques faites en 2007 trouve 188 patients porteurs de l'hépatite virale B.

-En Algérie⁽¹⁾, l'hépatite B atteints 2.5% de la population générale.

- En 2006 les études faite en Tunisie⁽⁵⁾ trouvent que l'hépatite virale B atteint 7.1% de population générale et de 3,7 % chez les hémodialysés avec un gradient Nord – Sud.

-En France⁽²⁾, l'hépatite B atteint 100000 habitants.

-En Chine⁽³⁾, l'incidence a augmenté de 21,9 à 53,3 pour 100 000 habitants, entre 1990 et 2003.

-Dans le monde⁽³⁾ l'hépatite B atteints 350 millions habitants.

b) l'âge et du sexe :

-Dans notre étude, l'hépatite virale B est plus fréquente chez la femme que l'homme (sexe ratio 2.36) avec un moyen d'âge est de 30 ans.

-A Constantine⁽⁷⁾ selon les statistiques faites en 2007 trouve l'hépatite B est plus fréquent chez l'homme (sexe ratio 1.63) avec une moyenne de 22 ans d'âge qui correspond à notre étude.

-En France⁽²⁾, l'hépatite B en 2009 est plus fréquente chez l'homme 58% avec une moyenne d'âge de 30ans.

c)Des modalités de contamination et de découverte :

-Dans notre étude le mode de contamination indéterminée est 70% des cas puis vient l'extraction dentaire 8% et la transfusion sanguine 6%.ses résultats rejoins les recherches faites en Tunisie en 2006 qui révèle l'extraction dentaire dans 38% et la transfusion sanguine dans 2% des cas.

-En Algérie⁽¹⁾ 67% de l'hépatite B survient après l'extraction dentaire.

-En France⁽²⁾ les rapports sexuels non protégés 55% est le mode de contamination le plus connue et 25% chez les toxicomanies.

-Dans notre étude, l'hépatite B est découverte symptomatiquement dans 21% des cas et 17% lors d'un bilan pré-nuptial .Par contre, en Tunisie l'hépatite B est découverte lors d'un don de sang (asymptomatique dans 56% des cas), et en France est découverte aussi lors d'un bilan systématique 39%.

d)- Des caractéristiques cliniques :

- Dans notre série Le début de la maladie est asymptomatique chez 77% des cas, par contre les principaux signes cliniques sont l'asthénie 15%, syndrome digestif 13% et l'ictère 10%.en Algérie on note le même début de la maladie qui est asymptomatique chez 69% des cas et symptomatique dans 41% des cas avec des signes cliniques : asthénie 20%, ictère 12%, syndrome digestif 14%.

-En Tunisie⁽⁵⁾ les principaux signes cliniques sont l'ictère 20%, asthénie 17% et syndrome digestif 12%.

e)Des caractéristiques biologiques et radiologiques:

-Dans notre étude, On note des perturbations biologiques marqué par : l'anémie dans 24% des cas et une cytolysé hépatique dans 13% des cas avec une charge virale ≤ 2000 UI /ml chez 38% des patients avant le début de traitement et 42% des patients n'ont pas fait leurs charge virale.

- A Constantine⁽⁷⁾, on note la cytolysé hépatique chez 12.5% des patients et 55% de patients ont une charge virale ≤ 2000 UI /ml.

-En France⁽²⁾ on note surtout la cytololyse hépatique dans 71% des cas.

-Dans notre étude l'Ag HBe est négatif chez 94% des patients et Ag HBe positif est retrouvé chez 6% des patients (forme active de la maladie).

-Ses résultats sont les mêmes que ceux retrouvés à Constantine⁽⁷⁾ (93%) des patients ont un Ag HBe négatif.

-Dans notre étude nous avons pu réaliser la biopsie que chez 5 patients, ces derniers sont au stade selon la classification de Métavir : 1 cas A0F0, 1 cas A0F1, 1 cas A0F2, 1 cas A1F2, 1 cas A2F4, donc nous avons 2 cas de fibroses avancées.

-A Constantine⁽⁷⁾ la PBH faite chez 35 patients retrouve des lésions histologiques chez 9 sujets, 4 étaient au stade de cirrhose.

f) Des caractéristiques thérapeutiques :

-Dans notre étude 6 malades ont été traité, 2 cas sont sous pégasys et 4 patients sont sous entécavir. Le reste des malades qui présente la majorité 93% ne sont pas traités sont sous surveillance en raison d'une charge virale inférieure à 2000UL/ml et un bilan hépatique non perturbé.

-L'évolution a été favorable sous traitement, on a noté quelques effets secondaires de types hématologiques et le syndrome grippale.

La conclusion :

Les hépatites virales B et C chronique sont prévalent en Algérie en générale.

Ces hépatites nécessitent un suivi régulier basé sur la multiplication des charges virales et le dosage des ALAT afin de faire le diagnostique différentiel entre un porteur chronique et infection aigue pour pouvoir ainsi optimiser les décisions thérapeutique et limiter les risques d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

- La prévention des hépatites virales B et C est un objectif fixé par les recommandations édictées par l'OMS. Les liquides biologiques doivent être considérés comme un vecteur a priori contaminant et avec lequel il faut éviter tout contact. Devant la gravité des hépatites virales et les dépenses engendrées par leur prise en charge, des précautions universelles dans la pratique médicale sont nécessaires. La création récente, par le ministère de la Santé, des services de médecine du travail en milieu de soins avec un système de surveillance du milieu de travail et de la santé du personnel doit contribuer à l'amélioration des conditions de travail, à la vaccination obligatoire et généralisée et à des actions d'information et d'éducation sur les risques et les conséquences des hépatite virales chronique.

Références bibliographiques :

-(*) : Organisation mondiale de la santé. Thèmes de santé, Hépatite – Hépatite B, OMS. [Consulté le 11 août 2011]. www.who.int.

-(*) : Organisation mondiale de la santé. Thèmes de santé, Hépatite – Hépatite C, OMS. [Consulté le 11 août 2011]. www.who.int.

-(*) : Christian Trépo, Philippe Merle, Fabien Zoulim : *Hépatites virales B et C*, (Pour professionnels, patients et entourage), Éd.: John Libbey Eurotext, 2006, Coll. : Pathologie science formation

-(*) : C. Trépo, P. Merle, F. Zoulim : Hépatites virales B et C, Pathologie Sciences, Revus de praticiens en infectieux, 2006.

-(**) : Asselah T, Lada O, Boyer N, et al. Traitement de l'hépatite chronique B. Gastroentérologie 2008.

-(**) : Ministère de la santé et de sports : plan nationale de la lutte contre les hépatites B et C en 2009-2012 ; <http://www.sante.google.fr/IMG/pdf>.

-(1) : Dr Debzi Nebil, Dr Bouallag. CHU Mustapha Bacha, journée mondiale de l'hépatite : les statistiques en Algérie (conférence : plus de 1200 traite en 2009).

-(2) : Dr Dariel Dhumeau, : surveillance et prévention des population contre les hépatites virales B et C en France .http://www.santé-sports.gouv.fr/pdf/planc_hépatite_2007.

-(3) : la journée mondiale des hépatites B et C : 28-07-2009.

_(4) : Pr soukhal : conférence sur les hépatites virales B et C en Algérie, 2005

-(5) : Y.gorbi.S.yalaoui ; H.L .Ben nedjma. Institues National de la santé publique dépistage des hépatites B et C en Tunisie.

-(6) : Brouard et chistine Larsen-Saint-Maurice-France : dépistage des hépatites virales B et C en France entre 2000_2007.

-(7) : Dr : khelifa, F .annexe de Constantine de l'institut pasteur : prévention des hépatites B chronique en Constantine, 2008.

-(8) : le premier quotidien économique au Maroc, Casablanca : l'hépatite virale C : étude statistiques 19/06/2012.

-(9) : D. Samia : les hépatites virales chez les hémodialysés, service de néphrologie-CHU Tlemcen.2011.