

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique

ABB 03/05

02
28

Université de Jijel
Faculté des Sciences.

Département de biologie et Biochimie
Mémoire de fin d'étude
En vue de l'obtention du DEUA
Option : analyses biologiques et biochimiques

ME

Hépatite C:
Dépistage, Diagnostic et
Suivi chez les hémodialysés

Président :

M^r : Boudjelal Ferhat

Examineur :

M^r : Aliane Mohamed

Encadreur:

M^r : Laib Essaid

Réalisé par :

Cheraitia Wassila

Feltane Nihad

Khaldi Salima .



Promotion 2004/2005

Sommaire

INTRODUCTION	01
Première partie : analyse bibliographique	
CHAPITRE I	
I.1- Le foie.....	02
I.2- Structure anatomique.....	02
I.3- Physiologie du foie.	02
I.4- Pathogénie.	03
Qu'est Un hépatite ?	03
les causes.	03
Les hépatites virales.	04
CHAPITRE II	
II.1- Hépatite C.	07
II.2-Epidemiologie.	07
II.3- Agent pathogène.	09
a- Structure.	10
b- Classification.	10
II.4- Transmission.	12
II.5- Evolution.	13
II.6- Multiplication du VHC.	14
II.7-Mécanisme de protection et de défense dans l'infection HCV.	15
II.8- Symptômes et principaux formes cliniques.	15
II.8.1- Hépatite aiguë.	16
II.8.2- Hépatite chronique.	16
II.8.3- Cirrhose.	16
II.8.4- Carcinome hépatocellulaire	16
Facteurs prédisposant à la cirrhose.	17
CHAPITRE III	
III.1- Diagnostic clinique.....	18
III.1.1- hépatite aiguë.....	18
1- Anomalies biologiques.....	18
2- Diagnostic différentielle.	18
III.1.2- Hépatite chronique.....	19
1-Anomalies biologiques.....	19
2- Diagnostic différentielle.....	19
III.2- Diagnostic sérologique.....	20
III.2.1- Dépistage.....	20

III.2.2- Les tests de confirmation.....	21
III.2.3- l'amplification génétique (PCR).....	21
III.2.4- Génotypage.....	23
III.2.5- Charge virale sérique.....	23

CHAPITRE IV

IV.1- Facteurs pronostiques.....	27
IV.2- bilan d'évolution.....	28
IV.3- Les médicaments.....	28
IV.3.1- interféron.....	28
IV.3.2- ribavirine.....	29
IV.3.3- Autres molécules.....	31
IV.3.4- Les associations thérapeutiques.....	31
IV.4- Les indications thérapeutiques.....	32
IV.4.1- des hépatites aiguës.....	33
IV.4.2- des hépatites chroniques.....	33
IV.5- la réponse au traitement.....	34
IV.5.1- Evolution du transminases.....	34
IV.5.2- Evolution des AC.....	35
IV.5.3- Evolution de vèrimies.....	35
IV.5.4- Evolution histologique.....	35
IV.6- surveillance.....	36
IV.7- prophylaxie.....	36
IV.8- Vaccin.....	37

CHAPITRE V

V.1-Hépatites virales et immunosupresion.....	38
V.2- immunosuppression et hépatites aiguës.....	38
* immunosuppression et progression vers la chronicité.....	39
V.3- Immunosuppression et hépatite chrnrique.....	39
V.4- Prévalence et signification des marqueurs des virus HCV.....	40
* patients hémodialysés.....	40
V.5- Modification histopathologique au cours des infections virales hépatiques dans différentes situationsd'immunosuppresion.....	41

Deusieme partie : partie pratique

I- patients, matériels et méthodes.....	43
I.1- patients.....	43
I.2- matériels.....	43
I.2.1- prélèvements.....	43
I.2.2- réactifs.....	43
1- du test MONOLISA ag HBs plus.....	43
2- du test MONOLISA Anti- HCV plus.....	44
3- du test MUREX Anti – HCV version 4,0.....	44
4- du test GENSCREEN HIV 1 / 2 version 2.....	45
I.3- méthodes.....	46
Intèrèt, principe et mode opératoires.....	46
1- du test MONOLISA Ag HBs plus.....	46
2- du test MONOLISA Anti –HCV plus.....	49
3- du test MUREX Anti-HCV version 4,0.....	49

4-du test GENSCREEN HIV ½ version 2.....	52
ETUDE BIOCHIMIQUE.....	54
Réactifs, principe et mode opératoire.....	54
1-dosage des transaminases.....	54
2- dosage de laphosphatase alcaline.....	56
3- dosage de la bilirubine.....	57
II-Résultats et discussion.	
II.1- Résultats	61
II-2- discussion.....	70
III- Conclusion et suggestion	
III.1- Conclusion.....	77
III.2- suggestion.....	78
IV- bibliographie	

Liste des figures

Figure 01 : Historique des principaux hépatites virales.....	05
Figure 02 : Evolution des nouveaux cas à partir 1988 jusqu'à 2005 dans la wilaya de jijel.....	08
Figure 03 : Les virus de l'hépatite C.....	09
Figure 04 : Organisation du génome VHC.....	09
Figure 05 : Résumé de l'histoire naturelle de l'infection virale C.....	14
Figure 06 : Le principe de test ELISA.....	22
Figure 07 : Protéine et polypeptide utilisé dans les tests analytiques pour le diagnostic sérologique de l'hépatite C.....	24
Figure 08 : Arbre décisionnel devant la découverte d'anticorps Anti-VHC.....	26
Figure 09 : Sérologie de l'hépatite C.....	26
Figure 10 : L'action Anti virale de l'interféron.....	30
Figure 11 : Indication thérapeutique dans l'hépatite C.....	32
Figure 12 : Réponse aux traitements.....	34
Figure 13 : Réponse complète de l'interféron sans rechute de l'hépatite aiguë.....	35
Figure 14 : Recherche des Ag HBs ⁺	47
Figure 15 : Les protéines utilisés dans les deux principaux testes de détections des Anticorps Anti VHC les plus commercialisés.....	50
Figure 16 : Principe de la recherche des AC Anti VHC.....	50
Figure 17 : Origine de l'IRC.....	53
Figure 18 : patients hémodialysés selon l'age et le sexe.....	55
Figure 19 : Nombre de décès par année.....	56
Figure 20 : Patients Ag HBs ⁺	57
Figure 21 : Patients Anti HCV ⁺	57
Figure 22 : Sérologie 2004.....	58
Figure 23 : Sérologie juin 2005.....	59
Figure 24 : corrélation entre l'infection par le VHC et l'ancienneté de la dialyse...	62

Liste des Tableaux

Tableau 01 : Virus capables de provoquer des hépatites.....	05
Tableau 02 : Caractéristiques des hépatites virales.....	06
Tableau 03 : Génotype VHC.....	11
Tableau 04 : Diagnostic différentielle de l'hépatite virale aiguë.....	20
Tableau 05 : Diagnostic différentielle de l'hépatite virale chronique.....	20
Tableau 06 : Facteurs prédictifs de réponse au traitement par l'interféron alpha chez les malades atteints d'hépatite chronique C.....	28
Tableau 07 : Résultats sérologiques de 158 hémodialysés.....	54
Tableau 08 : Patients HCV+ selon l'age et le sexe.....	55
Tableau 09 : Résultats biochimiques.....	60
Tableau 10 : l'ancienneté de la dialyse selon la tranche d'age.....	61

Introduction

Introduction

Chez l'homme, différents virus peuvent être la cause d'hépatite: adénovirus, virus Epstein Barr, virus de la fièvre jaune, etc.

Le terme « hépatite virale » doit être réservé aux maladies associées aux virus ayant un véritable hépatotropisme avec comme manifestation prédominante une hépatite clinico-biologique. Le virus de l'hépatite C est l'agent étiologique le plus répandu des hépatites non A- non B.

L'hépatite virale C constitue un problème majeur de santé publique, on compte dans le monde plus de 200 million de porteurs chroniques de VHC, dont environ 25% développe ou développera une hépatite chronique active. Plus de 1 million de personnes meurent chaque année de cirrhose ou d'hépatocarcinome causé par le VHC.

Le diagnostic des différentes hépatites virales repose essentiellement sur des méthodes immunologiques (mise en évidence d'anticorps ou d'antigènes) ou de biologie moléculaire (mise en évidence des génomes viraux).

Le but de ce travail a été principalement de résumer les données récemment acquises sur l'épidémiologie, le diagnostic, l'évolution et le traitement de l'hépatite virale C et de démontrer l'importance de l'introduction d'un test ELISA spécifique qui repose sur la détection des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C.

Première Partie
Analyse Bibliographique

Chapitre I

Hépatite Virale

I.1- Généralités sur le foie :

le foie est une glande annexe du tube digestif des vertébrés organe volumineuse, mou rougeâtre aux fonctions multiples et complexes de synthèse et de transformation de diverses substances , il pèse 1,5kg chez l'adulte. [12]

I.2- Structure anatomique :

Le foie est situé en haut et à droite de l'abdomen, sous la coupole droite du diaphragme, qui le sépare du poumon correspondant , et entouré de tous cotés par les côtes. Il comprend un lobe gauche, un lobe droite et entre les deux , le lobe de Spiegel, il reçoit sur sa face inférieure l'artère hépatique et la veine porte; la volumineuse veine cave inférieure qui passe en arrière, draine le sang de l'organe. Les cellules hépatiques (hépatocytes) forment des rangées disposées en rayon de roue autour des branches de la veine cave. Par ailleurs, le foie rejette la bile par le canal hépatique commun (continué par le canal cholédoque). [12]

I.3- Physiologie du foie :

Le foie a des nombreuses fonctions importantes pour l'ensemble de l'organisme, parmi eux, on peut citer :

a-Fonction métaboliques :

Le foie est un organe indispensable dans certains métabolismes.

1-le métabolisme glucidique :

Dans le maintien de la glycémie, le foie joue un rôle important puisqu'il assure la glycogénèse, la néoglycogénèse....

2-le métabolisme lipidique :

- l'oxydation des acides gras
- la synthèse des lipoprotéines, cholestérol et divers hormones
- la transformation du glucose, protéines en graisse (stockage). [35]

3- le métabolisme protéidique :

- joue également un rôle dans la désamination et la transamination.
- La synthèse de l'urée , et de 90% des protéines plasmatiques. [35]

b-Fonctions biliaires:

La sécrétion hépatique de la bile est un phénomène continu, la bile est ensuite emmagasinée et concentrée dans la vésicule biliaire, la contraction de la vésicule et le relâchement des sphinctres libèrent le flux biliaire dans le tube digestif (duodénum).[12]

c-Fonction de détoxification :

L'hépatocyte permet la détoxification de nombreuses substances grâce à des mécanismes de conjugaison produits toxiques se font soit avec l'acide glucuronique, soit avec des ions sulfates (sulfo-conjugaison) ; ainsi sont neutralisés divers médicaments (ex : les barbituriques) l'hépatocyte assure ainsi la glucuro-conjugaison des différents produits et déchets [12].

d-Autres fonctions :

Autres rôles sont assurés par le foie , notamment :

- la maturation et la différenciation des cellules des lignés L
- stockage de certaines vitamines : A,D,B₁₂
- La synthèse des facteurs de coagulation : facteur II , le facteur stuard.[35]

I.4- pathogénie :

Le foie peut être atteint par plusieurs infections et d'autres complications :

- infection bactérienne: globale ou localisée.
- infection parasitaire: amibiase, kyste hydatique.
- cirrhose: qui est caractérisée par la présence d'infiltration de collagène dans la masse hépatique.
- différentes tumeurs bénignes et malignes. [35].
- les hépatites.

Qu'est-ce qu'une hépatite ?

L'hépatite est une inflammation du foie (du grec hepar: foie) qui prend une forme aiguë (les cellules du foie sont détruites en quantité importante mais se renouvellent) ou chronique (la maladie dure depuis plus de six mois; les cellules se renouvellent, mais une fibrose cicatricielle se développe sur le foie et peut évoluer progressivement vers une cirrhose). [10]

Les causes :

- L'hépatite aiguë à différentes origines :

- ❖ On peut observer des hépatites toxiques, essentiellement médicamenteuses, dûes soit à la toxicité propre du principe actif ou de ses métabolites (dose dépendante: paracétamol, aspirine, isoniazide...) soit à la toxicité propre à chaque individu : immunoallergique (non dose-dépendant : pénicilline...)
- ❖ A côté de ces hépatites médicamenteuses, on peut retrouver des hépatites toxiques liées à des morsures de serpent ou à la consommation de certains champignons : amanite phalloïde, solvants industriels...etc.
- ❖ les hépatites auto-immunes : ou il y'a une sécrétion accrue des auto-anticorps qui attaquent et détruisent les hépatocytes, comme ils peuvent-être à l'origine de résultats faussement positifs pour de VHC ou devant une infection hépatotrope chronique.[24]
- ❖ les hépatites alcooliques : principalement le cas de stéatose et l'hémossidérose; le résultat d'une consommation par excès d'alcool d'une façon répétée.[11]

Les hépatites virales :

Le terme « hépatites virales » doit être réservé aux maladies associées aux virus ayant un véritable hépatotropisme avec comme manifestation prédominante une hépatite clinicobiologique [26] Voir le tableau - 01 -

Avant 1989, on savait qu'il existait des hépatites provoquées par d'autres virus que les A et B. Elles étaient appelées « **nonA-nonB** » qui s'apparaissent [10] sous deux formes différentes: l'une semblait évoluer comme les **hépatites A** par épidémies avec une transmission entérale et l'autre évoluait comme les **hépatites B** et avait une épidémiologie superposale, ces formes « non-épidémiques » des hépatites non A-nonB pouvaient se compliquer d'un portage chronique du virus **non A-non B** et être responsables de lésions d'hépatite chronique et de cirrhose.[21]

Grâce au développement des techniques de la biologie moléculaire, qui permettent de détecter un virus même lorsqu'il est présent en faible quantité on a pu démenbrer les virus des hépatites **nonA-nonB** selon ces caractérisations [22], dont le virus C a été découvert en 1989, et aux ces virus se sont ajoutés les virus D,E et G qui peuvent être à l'origine d'une hépatite, mais ils sont beaucoup moins fréquents que les autres types suscités, ainsi un nouveau virus,appelé TTV, vient d'être identifié, mais son importance physiopathogénique reste à préciser. [10]

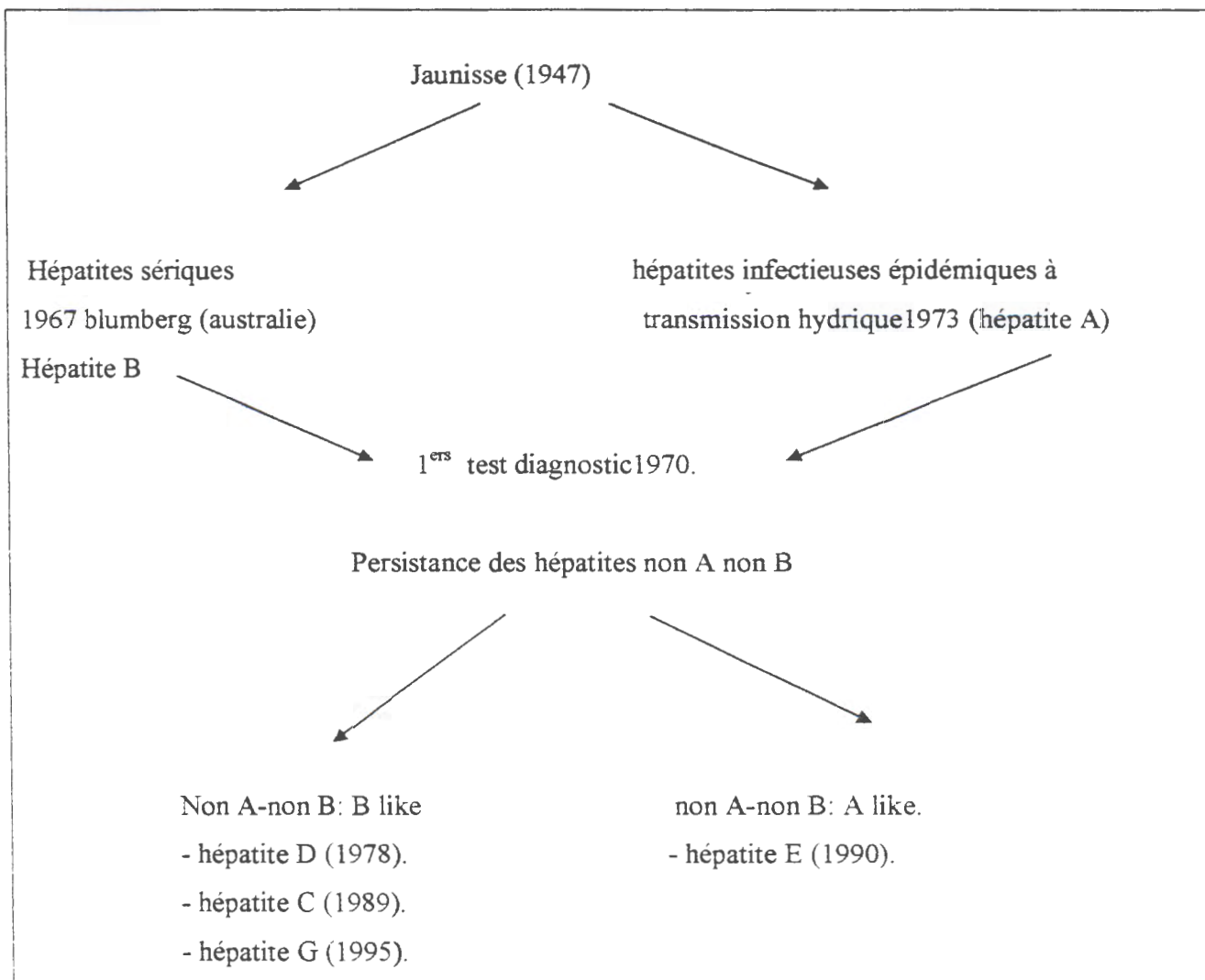


Fig. 01: historique des principales hépatites virales [11].

La plupart de ces virus ont été identifiés, le tableau suivant indique les principaux caractéristiques des hépatites virales et ses virus (tab. 02).

Tab. 01 : Virus capables de provoquer des hépatites[04].

- Virus de l'hépatite A.B.C.D.E.G
- Virus hépétique.
- Virus d'epstein-barr
- Virus de la varicelle.
- Adénovirus.
- Virus de la rougeole.
- Cytomégalovirus.
- Virus Ebola.
- Virus de la fièvre jaune.

Tableau 02 : caractéristiques des hépatites virales [27].

propriétés	Hépatite A	Hépatite B	Hépatite C	Hépatite D	Hépatite E	hépatiteG	hépatiteF	Hépatite TTV
Mode de transmission	Orofécale (injection d'aliments ou de boisson contaminés)	Parentérale (injection de sang ou d'autres liquides biologiques contaminés), y compris le contact sexuel	parentérale	Parentérale (il doit y avoir co-infection par l'hépatite B)	Orofécale.	Parente rale (sang contaminé) Transmission : sexuelle, mère-enfant)		Parentérale par selle
Famille de virus	<i>picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>flaviridae</i>	<i>deltaviridae</i>	---	<i>Flaviridae</i>		<i>Porovirus adénovirus</i>
Agent causal	Virus de l'hépatite A (VHA) ; ARN monocaténaire sans enveloppe	Virus de l'hépatite B (VHB) ; ADN Bicaténaire enveloppé	Virus de l'hépatite C (VHC) ; ARN monocaténaire	Virus de l'hépatite D (VHD) ; ARN monocaténaire l'enveloppe provient du virus de l'hépatite B.	Virus de l'hépatite E (VHE) ; ARN monocaténaire sans enveloppe	Virus de hépatiteG (VHG) : ARN simple brin enveloppé	Virus de l'hépatite F (VHF)	Virus TTV ADN simple non enveloppé
Découverte	1973	1964	1989	1977	1990	1995	1994	1997
Période d'incub	2 à 6 semaines	4 à 26 semaines	2 à 22 semaines	6 à 26 semaines	2 à 6 semaines			
Manifestations cliniques ou symptômes	La plupart du temps subclinique cas graves : fièvre, maux de tête, malaises, ictère	Fréquemment subclinique, semblables à l'hépatite A mais avec fièvre et sans maux de tête, plus susceptible de causer de graves dommages au foie	Semblables aux symptômes de l'hépatite B, mais plus susceptibles de devenir chronique.	Graves dommages au foie ; taux de mortalité élevé	Semblables à l'hépatite A mais les femmes enceintes peuvent présenter un taux de mortalité élevé.			---
Prévalence des AC	33%	5 à 10%	1,8%	inconnue	0,5%		---	---
Chronicité	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Fulminante	
vacin	Disponible depuis 1994 inactivés les igoffrent une protection temporaire.	Produits par manipulation génétique de lévures.	Aucun	Celui de l'hépatite B	A l'étude.	Aucun	Aucun	Aucun
Dépistage	---	Obligatoire chez tous les donneurs de sang depuis 1971	Obligatoire pour les donneurs de sang depuis 1990	---	---	---	---	---

Chapitre II

Hépatite C

II.1-L'hépatite C :

Elle est connue aussi comme une épidémie silencieuse ; un problème de santé publique majeur, car cette maladie contagieuse peut provoquer des affections mortelles chez un grand nombre de personnes que le SIDA. La maladie est souvent asymptomatique ; en générale, il s'écoule une vingtaine d'années entre l'infection et l'apparition de signes cliniques [31].

Aujourd'hui encore, il est probable qu'une petite partie seulement des cas d'infection a fait l'objet d'un diagnostic, souvent l'hépatite C n'est détectée que lors de certains tests de routine requis par exemple par les compagnies d'assurances ou pour les dons de sang [31] dans la majorité des cas, peut-être même 85%, la maladie évolue vers la chronicité, avec comme complications possibles la cirrhose et le cancer du foie [25].

A l'absence de vaccin contre l'hépatite C, la maladie reste comme l'une des véritables bombes à retardement qui explosera dans les deux prochaines décennies, si on la prend pas en charge [10].

II.2- Epidémiologie :

Selon l'OMS, 170 millions de personnes sont porteuses du virus dans le monde, et 3 à 4 millions de nouvelles infections ont lieu chaque année en France, on estime que 500000 à 650000 personnes sont affectées par les virus, dont environ un tiers à la moitié d'entre-elles ignorent qu'elles sont infectés, [23] la répartition géographique du virus de l'hépatite C est hétérogène dans les pays industrialisés, le VHC responsable de 20% des hépatites aiguës, 70% des hépatites chroniques, 40% des cirrhoses décompensées, 60% des hépatocarcinomes et 30% des transplantations hépatiques [8] avec le séroprévalence chez ces donneurs de sang est inférieure à 50%, au moment où ce taux en Afrique du nord et de l'ouest est inférieur à 2%, par contre en Egypte et en Afrique centrale. le taux de séroprévalence est supérieur à 5% on été observés dans la population générale [24].

Dans la Willaya de Jijel, il existe 109 nouveaux cas d'infection par le VHC. selon les études statistiques entre 1998 et avril 2005 déclarés par la direction de la santé de la willaya [36] (FIG. 02).

Evolution des nouveaux cas à partir de 1998 jusqu'à 2005 dans la wilaya de Jijel .

Années	Nombre des nouveaux cas VHC	%
1998	08	07,34
1999	13	11,92
2000	12	11,00
2001	11	10,09
2002	23	21,10
2003	21	18,33
2004	14	12,84
Avril 2005	07	06,42

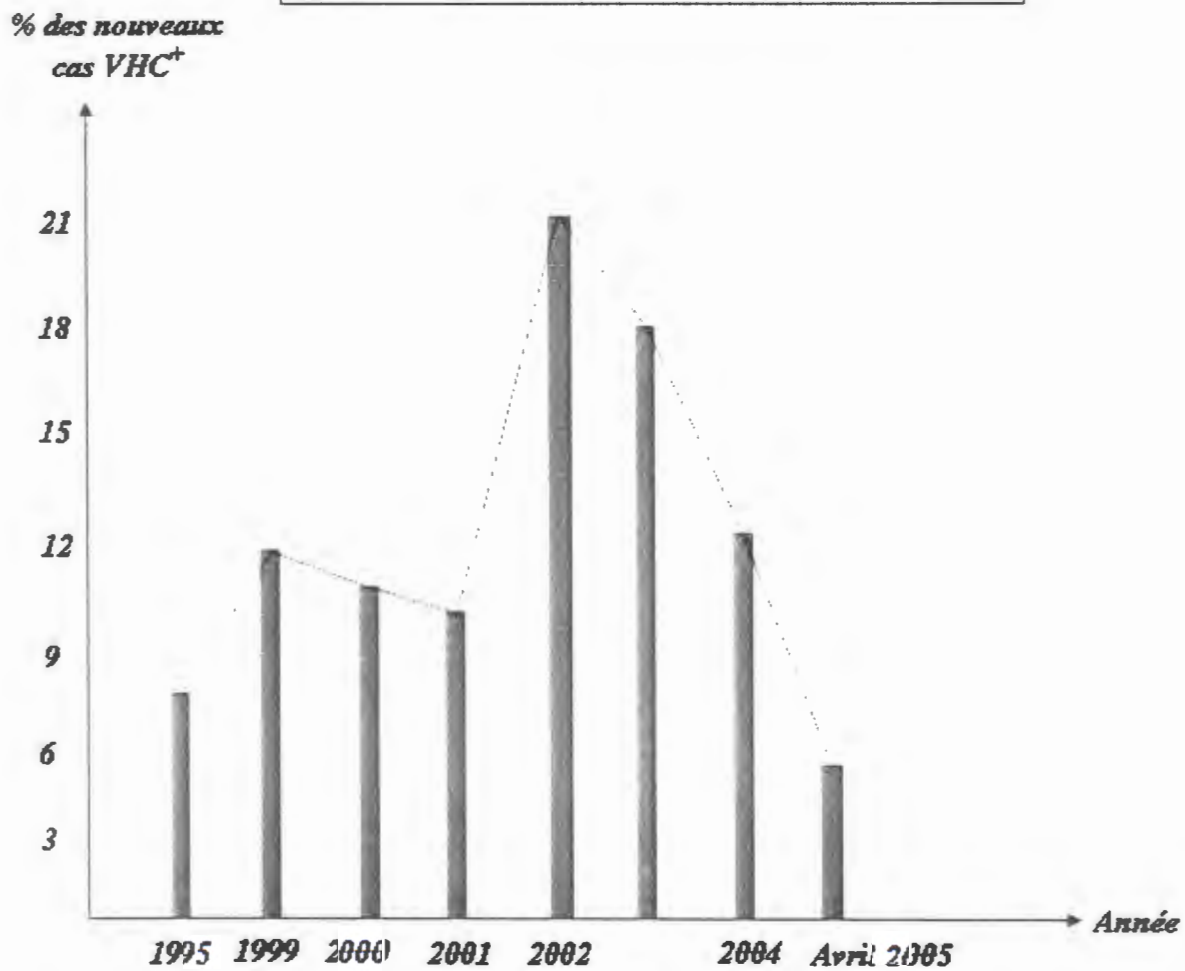


Fig.02 : L'évolution des nouveaux cas de VHC déclarés par les trois secteurs sanitaires de la Wilaya de Jijel entre 1998 et Avril 2005 (36).

II.3-Agent pathogène :

C'est en 1989 que l'utilisation des techniques de biologie moléculaire a permis l'identification du virus de l'hépatite C (*HCV : hépatite virale C*) responsable de la majorité des hépatites non A-non B à transmission parentérale et des hépatopathies considérées comme cryptogénétique [19] (Fig. 03). La particularité du travail réalisé par une équipe de la société américaine CHIRON, est que le génome virale a été isolé, et séquencé, avant le virus lui-même [34].

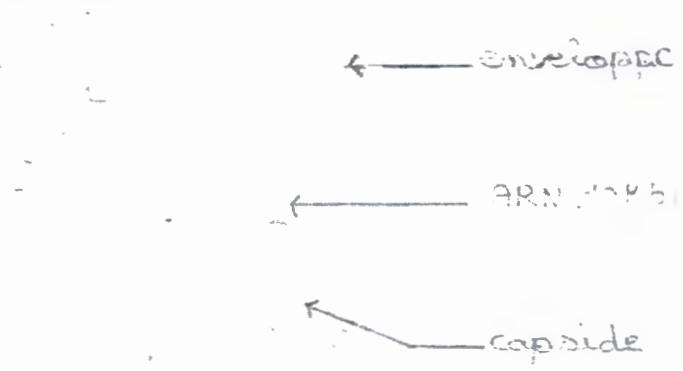
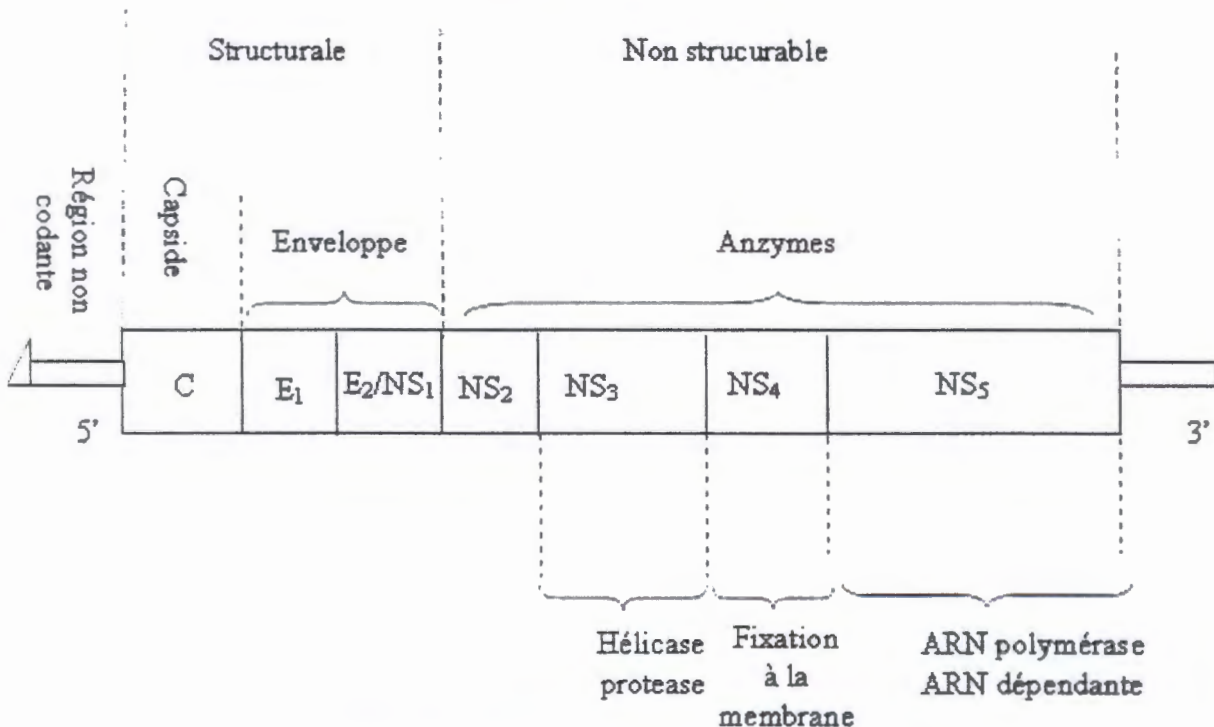


Fig.03 : Le virus de l'hépatite C [21].



C : Core , E : Enveloppe, NS : Région non structurale

Fig.4 : Organisation du génome VHC [21].

A- Caractère morphologique :

Le virus de l'hépatite C appartient au groupe des *flaviviridae*. Il mesure 50 à 60 nm de diamètre, il est enveloppé et résistant à la chaleur ; il s'agit d'un virus à ARN simple brin de 10 Kbases, de polarité positive et d'environ 9400 nucléotides [34] (Fig . 04).

On a pu ainsi déduire du *VHC* les différentes protéines constituantes et leur site de clivage, le génome virale comporte trois régions : deux régions non codantes à l'extrémité 5' et à l'extrémité 3' dont le rôle est [24] inconnu et entre les deux , une régions codantes pour les protéines du virus :

1- La région codante : code pour un précurseur protéique de 3010 [21], cette grande protéine est ensuite clivée par des protéases en différentes protéines :

A- Structurales : contient trois domaines :

- ❖ **Le gène C :** code pour une protéine de poids moléculaire d'environ 20 KD qui constitue probablement la protéine de la capsid.
- ❖ **Les gènes E₁ et E₂ :** ou (NS1) codent respectivement pour une protéine de 33 KD et une glycoprotéine de 72 KD qui sont probablement des protéines d'enveloppe.

B- non structurale: contient quatre domaines; NS2, NS3, NS4 et NS5.

- ❖ **La région NS3 :** code pour une hélicase qui permet le déroulement de l'ARN viral pendant la réplication.
- ❖ **La région NS5 :** code pour une ARN-polymérase [24] .

2- La région non codante : l'une à l'extrémité 3' et l'autre à l'extrémité 5', cette dernière est la plus conservée du génome entre les différents sous-types de HCV séquencés. Cette observation suggère que cette région joue un rôle important dans la multiplication du virus [21] .

B-Classification de simmond et stuyvers :

La détermination des séquences nucléotidiques de nombreux isolats du virus C a mis en évidence une grande variabilité du génome, cette dernière a conduit au concept de **génotype** du virus [21] (Tab. 03).

La classification des génotypes n'a pas encore complètement définie en conséquence de taux de mutation des séquences nucléotidiques qui arrive à $1,5 \times 10^{-3}$ site /an, actuellement, on distingue six génotypes selon le degré d'homologie (ou de variabilité) de leur ARN (numérotés de 1 à 6) séparés en sous-types auxquels sont attribués des lettres (par exemple : 1a,1b,2a,2b...), la distribution des différents génotypes varie selon les zones géographiques et selon les facteurs de risque de

contamination, la variabilité génomique a des implications cliniques directes : génotypes seraient plus fréquemment associés à des hépatopathies sévères (1b) incluant cirrhoses, carcinomes hépatocellulaires avec ou sans cirrhose, récurrences de la maladie virale après transplantation hépatique et à une moins bonne réponse thérapeutique (1b,4) [24,21].

Mais, l'homologie entre les virus des différents groupes est bonne dans la région 5 non codante (la mieux conservée) et moins conservée dans les régions codantes pour les protéines d'enveloppe (E1 et E2) [24].

Ainsi, la grande variabilité du VHC pourrait lui permettre d'échapper à la réponse immunitaire et ainsi favoriser le passage à la chronicité de l'infection et sa résistance au traitement. En effet, certains arguments expérimentaux et cliniques suggèrent l'absence de protection croisée entre les différentes souches virales qui poseront des problèmes au futur pour le développement d'un vaccin [21].

TAB . 03: génotype VHC [20] .

chiron	Enomoto	oramoto	simmonds
I	KPT	I	
II	K ₁	II	
NC	NC	NC	
III	K _{2a}	III	
III	K _{2b}	IV	
Nc	Nc	Nc	
IV	Nc	V	
IV	—	VI	
Nc	Nc	Nc	4a
V	Nc	Nc	5a
Nc	—	Nc	6a

II.4-Transmission :

Les populations à risque élevé d'infection sont actuellement les polytransfusés surtout avant 1990, les transplantés, les hémophiles, les hémodialysés, les toxicomanes par voie intraveineuse et le personnel de santé.

Les modes de transmission les plus efficaces de *VHC* sont :

1- Transmission parentérale :

a- Par transfusion :

Ce risque est majeur jusqu'au début des années 90, touche une grande population qui au cours d'une transfusion sanguine ou de ces produits labiles à partir des dons de sang séropositifs, virémiques. [22].

b- En dialyse :

La communauté des hémodialysés est ainsi les plus touchés par différentes prévalences selon le nombre de transfusion [17] et la durée d'hémodialyse (N séances / semaine), certaines études ont démontré l'existence d'une **transmission nosocomiale** à l'intérieur des services précis surtout d'hématologie et de néphrologie, à ce dernier 20% à *VHC*⁺ sont trouvées dans des unités d'hémodialyse [29] par plusieurs mécanismes, qui sont suspectés (rigueur dans l'application des précautions d'hygiène par les personnels infirmiers, le générateur de dialyse ou par les objets partagés...)

c- Transmission intraveineuse :

Connue surtout chez les toxicomanes qui prennent leurs drogues par cette voie ou nasale, le virus est détecté chez 70 à 80% parmi eux [33].

d- Autre modes parentérales:

Le virus peut se transmettre à l'occasion d'opération chirurgicale telle que les transplantations d'organe ou de tissus, les effractions cutanées avec du matériel contaminé lors du tatouage, mésothérapie, le percement unique ou multiple, l'ondoscopie, acupuncture ou encore les soins dentaires sont susceptibles à transmettre le virus.

Il existe également une contamination lors d'une utilisation partagée des objets de toilette qui peuvent être en contact avec du sang :

Brosse à dents, rasoirs, coupe-angles, matériels d'épilation [10].

2- Transmission non parentérale :**1- Sexuelle :**

Théoriquement possible mais rarement observée (rapports en période d'activité menstruelle, en cas de microtraumatisme ou des lésions génitales) [10] .

2- Verticale (matérnofoetale) :

L'immunosuppression favorise la transmission mère-enfant, en effet, 3% chez les enfants nés de mères VIH positives, les conseils concernant l'allaitement maternel sont plus difficiles à préciser, même si la plupart des travaux ne trouvent pas de VHC dans le lait maternel [24] .

II.5- Evolution :

Histoire naturelle de l'infection virale C est caractérisée par une hépatite aiguë survenant 5 à 45 jours après la rencontre avec le virus puis, le risque principale est l'évolution vers la chronicité observée chez 70 à 80% des patients, cela signifie qu'environ 30% des patients vont guérir spontanément, et aussi le risque de l'hépatite chronique C est l'évolution vers la cirrhose dans 20% des cas, la cirrhose elle même expose à ses propres complications d'hypertension portale, insuffisance hépato cellulaires, qu'à la survenue du carcinome hépatocellulaire avec une incidence annuelle de 3 à 5% à partir de la constitution de la cirrhose [24] (Fig .05) .

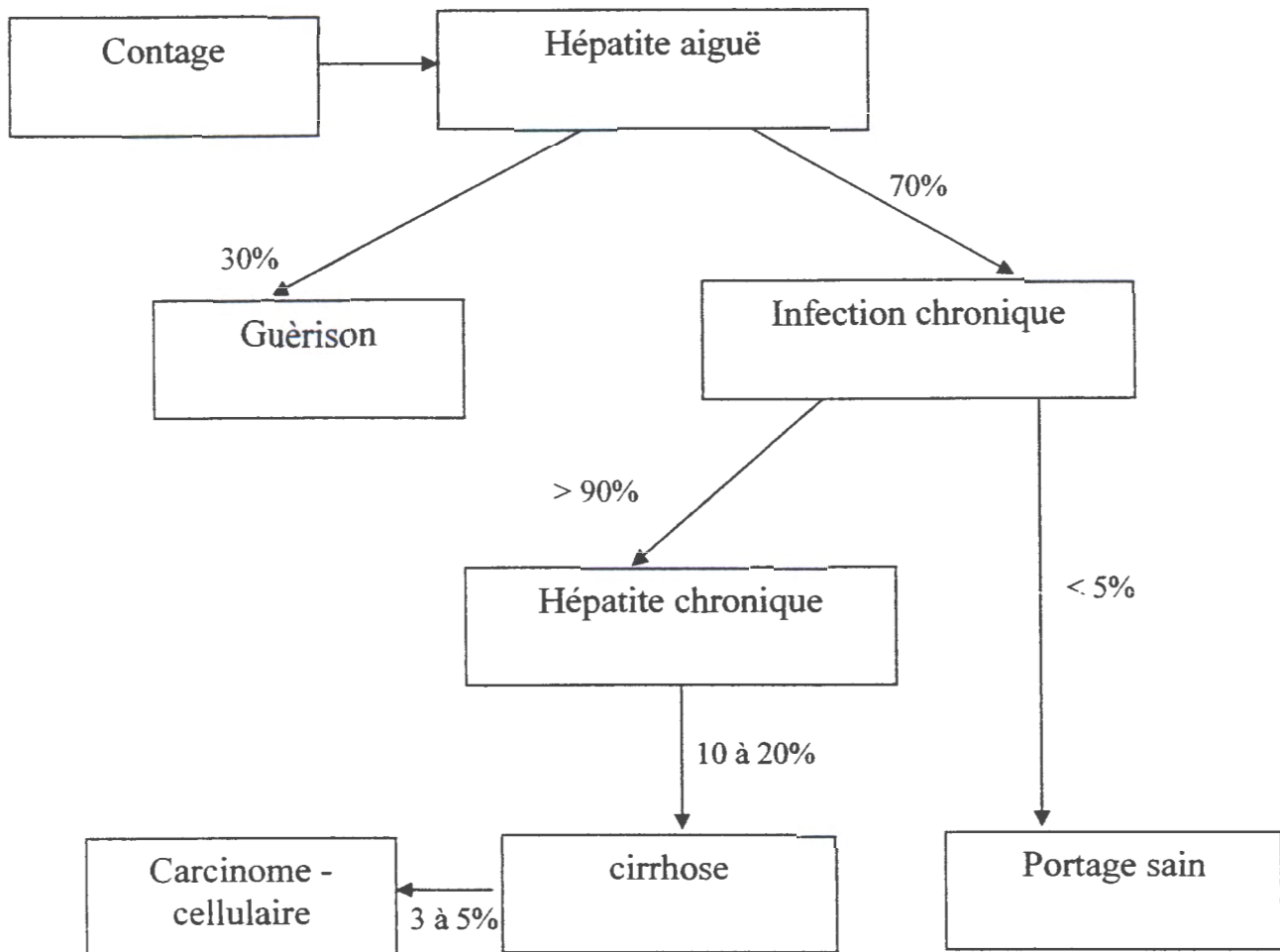


Fig. 5 : Résumé de l'histoire naturelle de l'infection virale C [24].

II.6- Multiplication du VHC :

Le fait que les virus ne renferment qu'un seul type d'acide nucléique, qu'ils soient dépourvus de tout métabolisme et incapables de se multiplier sur milieu inerte, et qu'ils ne peuvent se reproduire qu'au sein d'une cellule vivante à partir de leur matériel génétique, implique un mode de multiplication très particulier.

La localisation dans une cellule infectée des différentes protéines virales n'est pas bien connue, la protéine de capsid a été identifiée dans le cytoplasme en association avec les membranes du réticulum endoplasmique, une délétion de région C terminale conduit à une localisation nucléaire, mais il n'est pas clair si- in vivo- cette localisation nucléaire peut être observée.

Les mécanismes de répliquations de l'ARN de HCV sont encore malconnus. Ceci est dû au fait qu'il n'y a pas actuellement un système de culture efficace [22].



II.7- Mécanismes de protection et de défense dans l'infection à VHC :

La réponse immune chez les patients à VHC est particulièrement inadéquate à introduire une réponse protectrice après injection par ce virus.

Plusieurs éléments semblent cependant émerger qui joueraient un rôle direct ou indirect dans l'établissement de la chronicité virale

- l'émergence de mutants qui seraient résistants à la neutralisation.
- Les titres d'anticorps (neutralisants) qui seraient trop bas.
- L'inadéquation de la réponse cellulaire.
- L'existence de réservoirs viraux extra-hépatiques et la présence de complexes.

Ces différents éléments pourraient participer aux stratégies développées par le VHC pour échapper à une défense trop active de l'hôte (23).

La réponse humorale :

Deux types de réponse sont développés au cours d'une infection par le VHC :

- une réponse précoce avec l'apparition d'anticorps généralement dirigés contre la nucléocapside virale.
- Une réponse plus tardive avec des Ac dirigés contre les protéines non structurales (NS3-NS5) et les enveloppes virales (E1 et E2).

Le taux des anticorps circulants est généralement faible, particulièrement pour les anti-enveloppes. [23]

La réponse cellulaire :

En ce qui concerne la réponse à médiation cellulaire, des réponses de type prolifératives ($CD4^+$) et l'induction de lymphocytes cytotoxiques (CTL, $CD8^+$) périphériques.

Des épitopes CTL ont été identifiés dans la nucléocapside E1, E2, NS2, et NS3. une étude récente suggérait que la réponse CTL contre ces protéines serait non indiquée de chronicité.

Par ailleurs, des réponses prolifératives contre au moins deux anticorps viraux, la C et la protéine NS3, seraient retrouvées préférentiellement chez les porteurs sains. [02]

II.8- Symptômes et principales formes cliniques :

Infection virale C est généralement suivie d'une cascade évolutive caractérisée par :

1-Hépatite aiguë :

L'incubation du virus est de 1 à 5 mois (moyenne 2 mois), elle est généralement asymptomatique chez 90% des cas ; le syndrome préictérique (asthénie, arthralgie, rash cutané ou fièvre) est observé chez moins de 20% des patients et l'ictère chez environ 10% des patients, [24] ce qui rend compte du fait que le diagnostic d'infection virale C est habituellement fait à un stade d'hépatite chronique. La réalité d'hépatites fulminantes liées au VHC reste discutée (exceptionnel 1%) [08].

2-Hépatite chronique :

L'hépatite C est plus fréquente des hépatites chroniques. L'évolution de l'infection virale C de l'hépatite aiguë à l'hépatite chronique est observée chez 70 à 80% des patients. Cela signifie qu'environ 30% des patients vont guérir spontanément [24].

L'hépatite chronique C est asymptomatique avec lésions histologiques minimales dans 15 à 25% des cas. Les cas restants représentent les hépatites chroniques actives [08] qui varient considérablement d'un malade à l'autre, l'aggravation qui n'est pas constatée voire minoritaire, se fait progressivement vers une cirrhose chez 20% des patients dans un délai de 10 à 20 ans.

3- Complications des hépatites virales chroniques :

- Cirrhose :

Constitue l'évolution néfaste d'environ 20% des hépatites chroniques virales. Ensuite anatomique souvent latente et asymptomatique, elle est parfois compliquée : hypertension portale, hémorragie par rupture de varices œsophagiennes, ascite) et d'insuffisance hépatocellulaire (astérisis, ascite, ictère, sensibilité aux infections) ainsi qu'à la survenue du carcinome hépatocellulaire avec une incidence annuelle de 3 à 5% à partir de la constitution de la cirrhose [24].

- Carcinome hépatocellulaire :

Certains carcinomes hépatocellulaires sont observés, avec ou sans cirrhose, chez des patients n'ayant pas d'Ag HBs détectable, suggérant l'intervention d'autre virus que le virus de l'hépatite B tel que : HCV qui pourrait favoriser l'émergence de carcinomes hépatocellulaires par des mécanismes différents, en fait, des Ac dirigés contre le VHC sont présents plus fréquemment dans la population concernée (30 à 70%) que dans la population générale (1%) en l'absence d'ag HBs [24].

❖ Facteurs prédisposants à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire :

Trois facteurs principaux participent au risque de cirrhose :

La durée de l'infection virale (supérieure à 20 ans) ; l'âge au moment de la contamination (supérieure à 40 ans) et une alcoolisation associée ($> 4g /j$) le temps moyen pour développer une cirrhose est de 20 ans chez les sujets ayant rencontré le VHC avant 40 ans et de 9 ans pour ceux ayant rencontré le virus après 40 ans, les états d'immunosuppression favorisent le développement d'une cirrhose par un phénomène d'accélération de même qu'une infection associée par le VHB. [24]

De façon paradoxale, les facteurs virologiques tels que le génotype viral ou la virémie quantitative qui conditionnent la réponse au traitement antiviral ne semblent pas influencer le risque cirrhogène des infections acquises par voie parentérale. [08]

Chapitre III
Diagnostic

Le diagnostic d'hépatite « non A- non B » était jusqu'à 1988, un diagnostic d'exclusion ; il s'agissait d'hépatite n'ayant ni les marqueurs sérologiques de l'hépatite A ni ceux de l'hépatite B.

Actuellement, Il n'existe pas une possibilité pour l'identification d'antigènes du VHC de routine ; seuls les Ac anti-VHC peuvent être aisément détectés par les tests Elisa (enzyme-linked immuno sorbent assay) ou les immuno - blots.

La présence des Ac anti-VHC témoigne d'une rencontre antérieure avec le virus mais ne peut permettre d'en affirmer la guérison ou la persistance. La caractérisation des Ac anti-VHC de type Ig M ne permet pas d'affirmer avec certitude le caractère actif de l'infection. Le diagnostic d'une infection active par le VHC repose seulement sur l'identification de l'ARN viral par la PCR (Polymérase chain réaction), qui n'est pas indispensable à la présence des Ac anti-VHC associée à une hypertransaminasémie [24].

III.1- diagnostic clinique :

III.1.1- diagnostic d'hépatite aiguë :

La plupart des formes sont asymptomatiques sur le plan clinique

1-les anomalies biologiques :

L'infection aiguë par le VHC se traduit souvent par une élévation des transaminases (5 à 10 fois la normale), hypertransaminasémie souvent dès la période pré-ictérique ou elle est souvent maximale, la bilirubinémie vraie évidemment en fonction de l'ictère, mais ne dépasse que rarement (200 μ mol / l) et porte essentiellement sur la fraction conjuguée.

Les phosphates alcalines sont normales ou modérément élevées (moins de 2 fois la valeur supérieure de la normale) [24].

2-Diagnostic différentielle :

L'anamnèse et les marqueurs viraux permettent d'éliminer les autres causes d'hépatites aiguës :

- les hépatites médicamenteuses, toxiques ou immuno-allergiques : toute prise médicamenteuse peut être hépatotoxique...
- les hépatites toxiques : solvants industriels...
- les hépatites auto-immunes : la recherche des Auto-Anticorps spécifiques.
- Les hépatites alcooliques : le cas de stéatose micro vésiculaire.

- Formes aiguës des maladies de wilson : par le dosage de certains paramètres spécifique aux maladies, cuprémies, cupruries, céruloplasmine et cuivre intra hépatique [24] .
- Hépatites virales: [21] (voir le tableau 04).

III.1.2- Diagnostic d'hépatite chronique :

L'examen clinique au stade d'hépatite chronique est le plus souvent normale, A côté de la palpation du foie et les symptômes qui ont été déjà cités.

1-Les anomalies biologiques :

Les anomalies biologiques sont les suivantes :

- élévation des transaminases habituellement modérées ; avec un rapport ALAT / ASAT supérieur à 1 [30].

parmi les sujets ayant une infection chronique par le *VHC* :

* Hépatites chroniques à ALAT normales :

Concerne en moyenne 25% des hépatites chroniques C, patients identifiés à l'occasion d'un dépistage systématique : asymptomatique. En cas PCR positif, en général, il existe des lésions hépatiques à la biopsie : 54% d'hépatite minimes 21% d'hépatite modérées.

* Hépatites chroniques à ALAT élevées :

75% des hépatites chroniques C, patients souvent symptomatiques (Asthénie : signe peu spécifique). Deux sous groupes individualisables selon l'histologie :

50% hépatite minime, 50% hépatite modérée à sévère (active) évolue une cirrhose ou un carcinome hépatique [22].

- les γ GT sont normales ou modérément élevées.
- au cours d'un examen hématologique : la bilirubine, les phosphates alcalines, les gammaglobulines sont normales. Le temps de quick et les plaquettes ne sont abaissées qu'au stade de cirrhose [30] .

2-Diagnostic différentielle :

Il faut éliminer :

- Hépatites chronique médicamenteuses : l'interrogation éliminera la prise antérieure de médicament susceptible d'induire l'apparition d'une hépatite.
- Hépatite auto-immune : l'indice est l'élévation des auto-anticorps.
- maladie de wilson : ou la surcharge en cuivre peuvent causer des cirrhoses [24] .
- Hépatites virales chroniques (voir le tableau 05) [21].

Tableau 04 : Diagnostic différentielle de l'hépatite virale aiguë [21].

	IgM anti-VHA	Ag HBs	Ig M anti-HBc	Anti-VHc	Anti-delta	Anti-VHE
Hépatite C aiguë	—	—	—	+ (tardif)	—	—

Tableau 05 : Diagnostic différentielle de l'hépatite chronique C [21].

	Ag HBs	Anti-Delta	Anti-VHC
Hépatite C chronique	—	—	+

Manifestations extra-hépatiques :

Un certain nombre de manifestations extrahépatiques peuvent compliquer l'évolution de l'infection virale C; il s'agit principalement de manifestations auto-immunes (cryoglobulinémie mixte, glomérulonéphrite membranoproliférative, syndrome de Sjögren, hépatite auto-immune de type II, lichen plan...) ou générales telles que la porphyrie cutanée tardive sporadique de type I, un certain nombre d'arguments suggèrent une association entre les thyroïdites auto-immunes (notamment d'Hashimoto) et l'infection virale C, justifiant la recherche d'une infection thyroïdienne sous-jacente silencieuse dans la prise en charge de tous les patients ayant une infection par le VHC [24].

III.2- Diagnostic sérologique :

Toutes les protéines recombinantes ou les peptides de synthèse correspondantes aux séquences présumées les plus immunogènes constituent la base des tests visant à une réactivité maximale avec les sérums de sujets infectés [09].

Depuis la découverte du virus, plusieurs tests assurent leur utilités (Fig.07), certains d'entre eux sont plus commercialisés et faciles à pratiquer, ces tests basent sur des principes immunologiques : immuno-enzymatique [21].

Immuno-enzymatique : ou test ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay), ce test implique la fixation de différentes enzymes marqueurs aux Ag ou aux Ac, il y a deux méthodes utilisées [20].

III.2.1- Dépistage :**Essai indirect :**

Les puits d'une microplaque sont tapissés avec Ag de capture, capable de lier spécifiquement l'anticorps recherché, puis on ajoute les Anticorps, traceurs qui se fixent sur les Anticorps recherchés si ce dernier sont liés à l'Ag [22].

Essai sandwich :

Le même principe, mais au début, l'anticorps est fixé au fond du microplaque afin de chercher l'Ag (Ac – Ag – Ac traceurs).

Correspondant à l'hépatite C, les tests sérologiques sont de type indirect : les tests de 1^{ère} génération (Elisa) permettant la détection d'Ac spécifiques de protéines codées par NS4 (1989-1991) [04] .

Les tests de 2^{ème} génération et de 3^{ème} génération (1991-1993) jusqu'au aujourd'hui, respectivement, détectent d'autres Ac spécifiques des protéines codées par d'autres gènes de génome *VHC*, (Fig08)

Le rapproche qui peut être fait à cette étape de dépistage, c'est la possibilité d'obtenir de faux positifs ou de faux négatifs, si bien que la sécurité diagnostic n'est pas totale [20] .

III.2.2- Les tests de confirmation :

A cette raison, les recherches nécessitent l'emploi des tests hautement spécifiques Riba (recombinant immunoblot assay) : Elisa permettant la détection des anticorps spécifiques des protéines virales structurales (C22) et non structurales (5.1.1, C100.3, C33. c et NS3). Ces tests sont plus sensibles et spécifiques que les tests de première génération, mais la signification d'un résultat positif reste aléatoire [24] .

Une autre technique immunologique utilisée au laboratoire de microbiologie clinique est l'immunotransfert, cette technique comprend une électrophorèse en gel de polyacrylamide d'un échantillon protéique, suivie du transfert des protéines séparées sur une membrane de nitrocellulose, les bandes protéiques sont alors visualisées en traitant les membranes avec des solutions d'anticorps couplés à une enzyme [20] .

III.2.3- L'amplification génique PCR :

Elle constitue une nouvelle approche pour le diagnostic et la recherche, elle est faite systématiquement devant une sérologie positive pour confirmer une infection chronique. Elle permet de rechercher l'ARN du *VHC* dans le sérum PCR qualitative, en cas d'ELISA douteux, la PCR sérique est indiquée, en tant que test de confirmation, il existe des cas d'infection à *VHC* à sérologie négative et à PCR⁺ notamment en cas de co-infection *VIH-VHC* [24, 21] .

La technique consiste à reproduire en grandes quantités un fragment d'ADN correspondant à un gène connu, puis à l'identifier grâce à une sonde spécifique capable de reconnaître le gène, il s'agit d'une technique de pointe encore coûteuse qui devrait rapidement devenir courante dans les années à venir [12] .

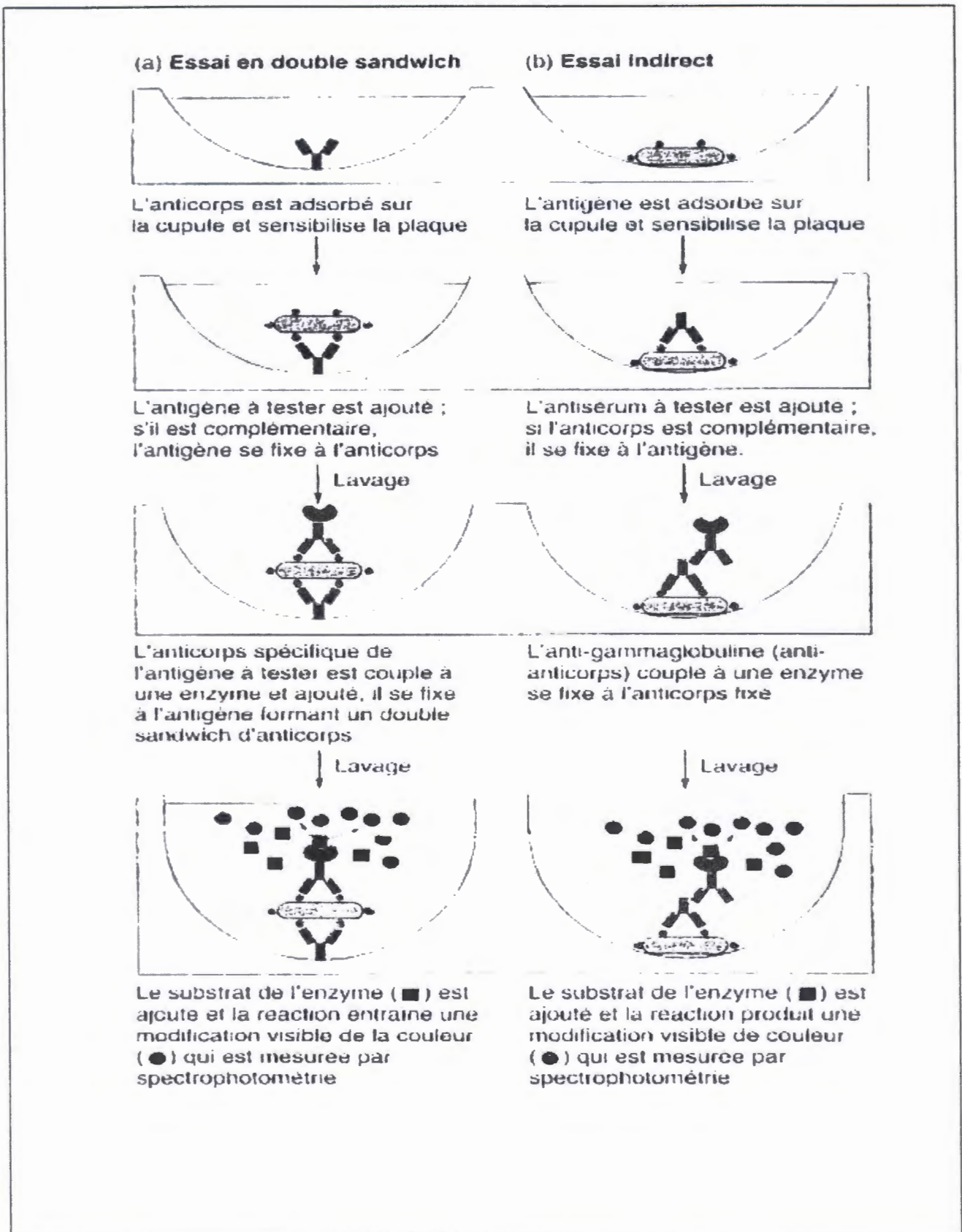


FIG. 06 : le test ELISA [26].

III.2.4- Génotypage :

Les techniques de génotypages permettent de détecter d'éventuelles co-infections par des VHC de types ou de sous types différents. Cette situation, peu fréquente, est rencontrée chez les multi-transfusés et les toxicomanes par voie intraveineuse. [20]

Si la PCR est positive et qu'un traitement est envisagé, on doit préciser le génotype du VHC qui modifie les indications thérapeutiques et le taux attendu de réponse virologique soutenue, il existe 6 génotypes : les génotypes 1 (1a et surtout 1b) touchent particulièrement les sujets contaminés par transfusion ou ceux dont le mode de transmission est inconnu, le génotype, 3a touche particulièrement les toxicomanes, les génotype 2a et 4, 5 et 6 sont plus rare [8].

III.2.5- charge virale sérique :

On mesure la charge virale sérique par différentes méthodes PCR quantitative, lorsqu'un traitement est envisagé ; car c'est un facteur pronostique de réponse au traitement, et sous traitement, ce test permet d'en apprécier l'efficacité. [8]

La quantification de l'ARN du VHC n'est pas indiquée dans le bilan initial d'une hépatite C chronique. Elle n'est pas le reflet et l'évolutivité de l'infection : il n'y a pas de lien entre la quantité d'ARN circulante et sévérité des lésions hépatiques constatés par l'histologie d'une (PBH) ponction biopsie hépatique. En revanche, il a été montré qu'un haut niveau de charge virale est corrélé à un risque plus important de transmission mère - enfant et à une moins bonne réponse au traitement par l'interféron en monothérapie. [20]

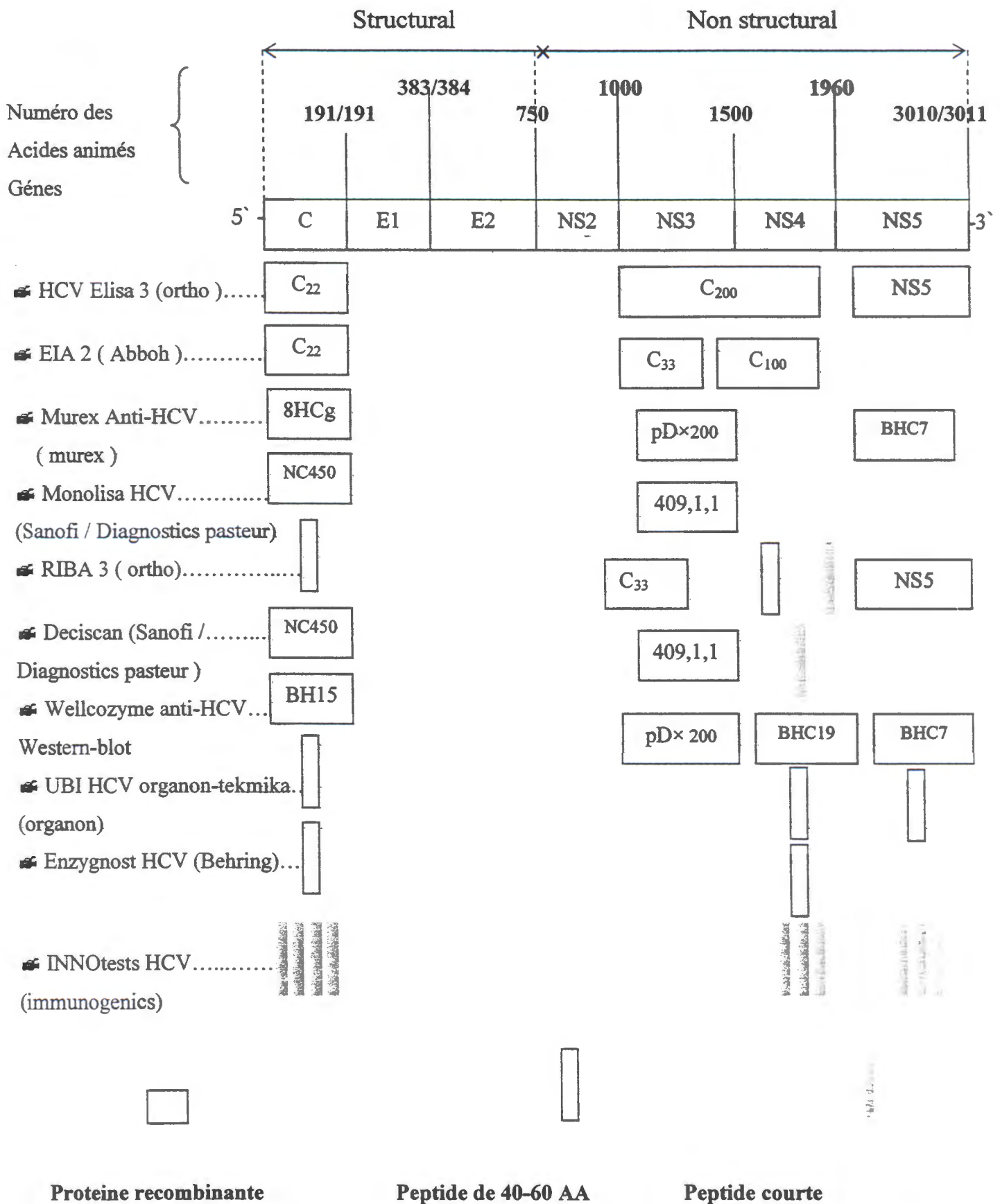


Fig. 07 : Proteine et polypeptides utilisées dans les tests analytiques pour le diagnostic sérologique de l'hépatite C [2 6] .

III.3- Diagnostic sérologique de l'hépatite C :

Les AC anti-VHC apparaissent environ 10 semaines après le comptage du moment de l'hépatite aiguë ou quelque semaines plus tard. Les premiers anticorps détectables sont ceux dirigés contre la capsidite ou contre NS3 après séroconversion complète [6].

A l'aide des test ELISA, les Anticorps anti -VHC peuvent être aisément détectés, leur présence témoigne d'une rencontre antérieure avec le virus, mais ne peut permettre d'en affirmer la guérison ou la persistance, seuls par l'élévation du taux des transaminases et la recherche d'ARN virale dans le sérum. [21]

Au stade aiguë, on peut distinguer des patients séro-positifs après la période d'incubation du virus (sujets immunocompétents), et d'autres séronégatifs mais **PCR (+)** chez les sujets immunodéprimés. [21]

On estime que l'hépatite passe à la chronicité quand l'activité des transaminases sériques restent nettement élevées six mois (6 mois) après le début de la maladie. [04] dans ce cas, il importe de réaliser la biopsie hépatique afin d'apprécier efficacité thérapeutiques, sa sévérité, et de préciser au mieux les indications thérapeutiques.[24] A l'inverse, en cas des transaminases normales et de séronégativité, il est recommandé de rechercher l'ARN de virus C ou on peut distinguer :

- des patients vérimiques (porteurs sains, séroconversion retardée)
- des patients non verimiques (guérir ou non infectés) [24]. (FIG.08 et 09).

III.3- Diagnostic sérologique de l'hépatite C :

Les AC anti-VHC apparaissent environ 10 semaines après le comptage du moment de l'hépatite aiguë ou quelques semaines plus tard. Les premiers anticorps détectables sont ceux dirigés contre la capsidite ou contre NS3 après séroconversion complète [6].

A l'aide des tests ELISA, les anticorps anti-VHC peuvent être aisément détectés, leur présence témoigne d'une rencontre antérieure avec le virus, mais ne peut permettre d'en affirmer la guérison ou la persistance, seuls par l'élévation du taux des transaminases et la recherche d'ARN virale dans le sérum. [21]

Au stade aiguë, on peut distinguer des patients séro-positifs après la période d'incubation du virus (sujets immunocompétents), et d'autres séronégatifs mais PCR (+) chez les sujets immunodéprimés. [21]

On estime que l'hépatite passe à la chronicité quand l'activité des transaminases sériques restent nettement élevées six mois (6 mois) après le début de la maladie. [04] dans ce cas, il importe de réaliser la biopsie hépatique afin d'apprécier l'efficacité thérapeutique, sa sévérité, et de préciser au mieux les indications thérapeutiques. [24] A l'inverse, en cas de transaminases normales et de séronégativité, il est recommandé de rechercher l'ARN de virus C ou on peut distinguer :

- des patients véridiques (porteurs sains, séroconversion retardée)
- des patients non véridiques (guérir ou non infectés) [24]. (FIG.08 et 09).

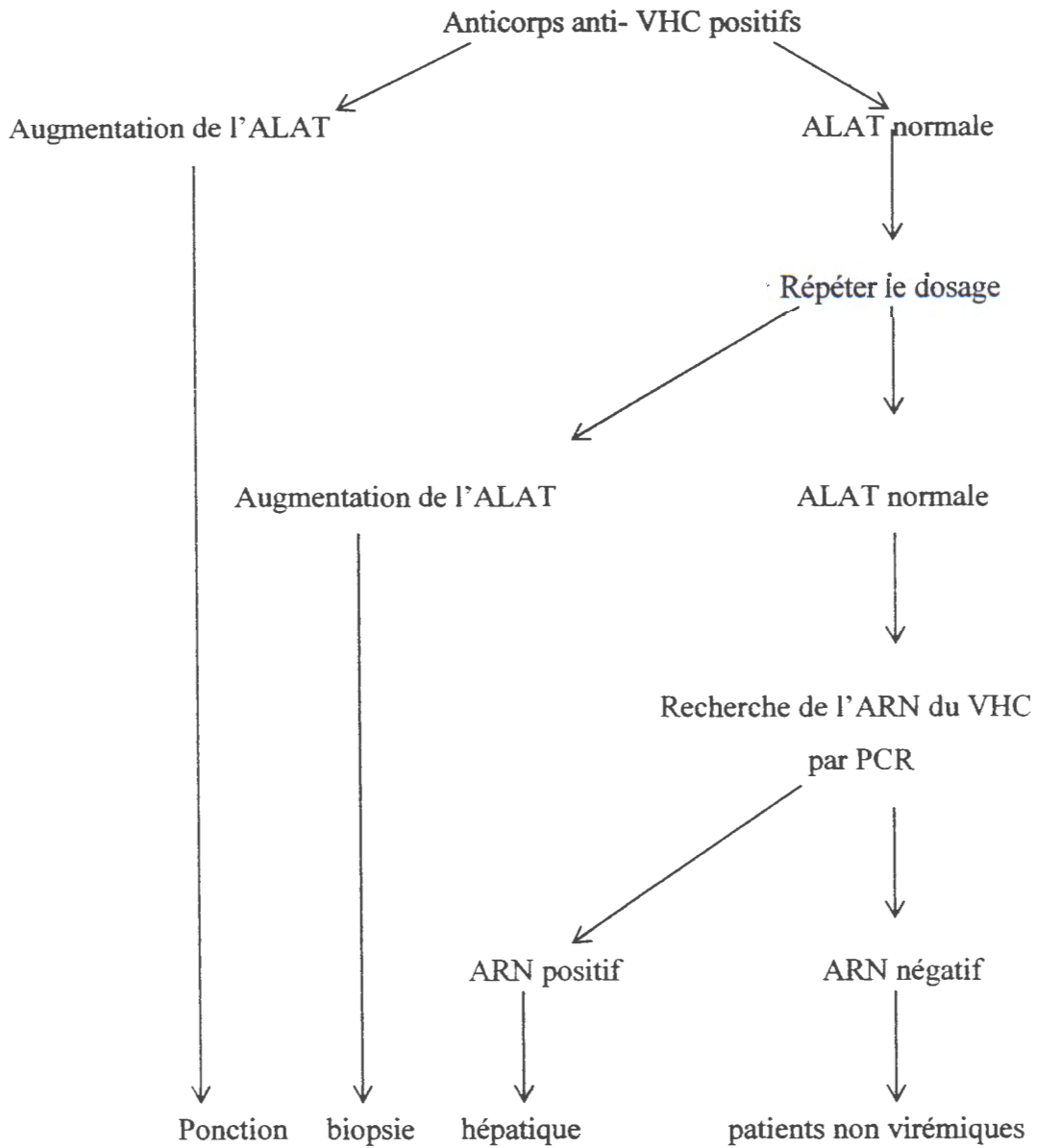


Fig.08 : Arbre décisionnel devant la découverte d'AC – anti VHC [9].

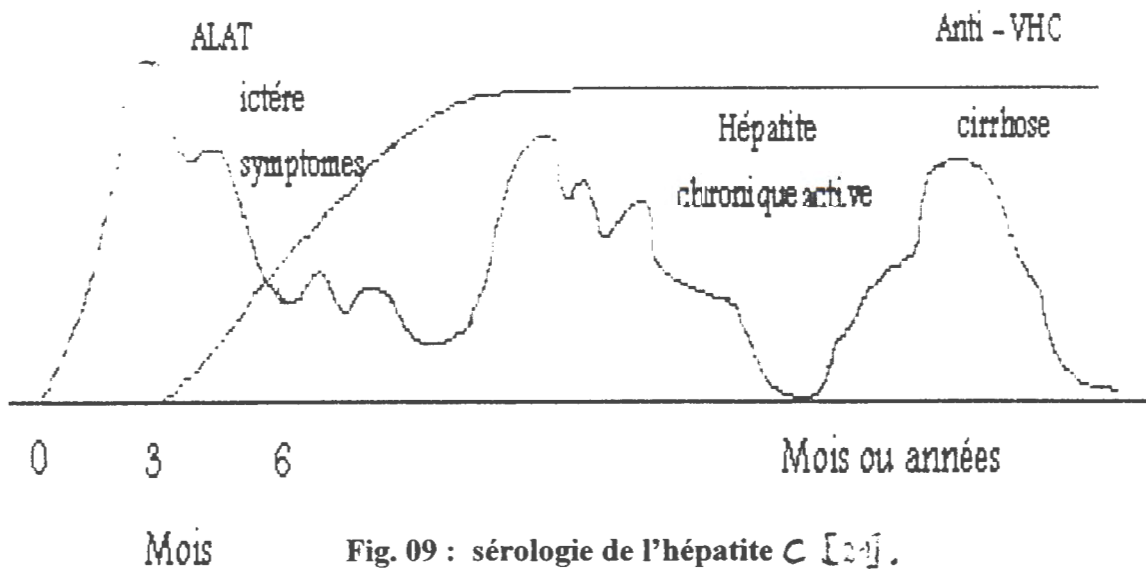


Fig. 09 : sérologie de l'hépatite C [24].

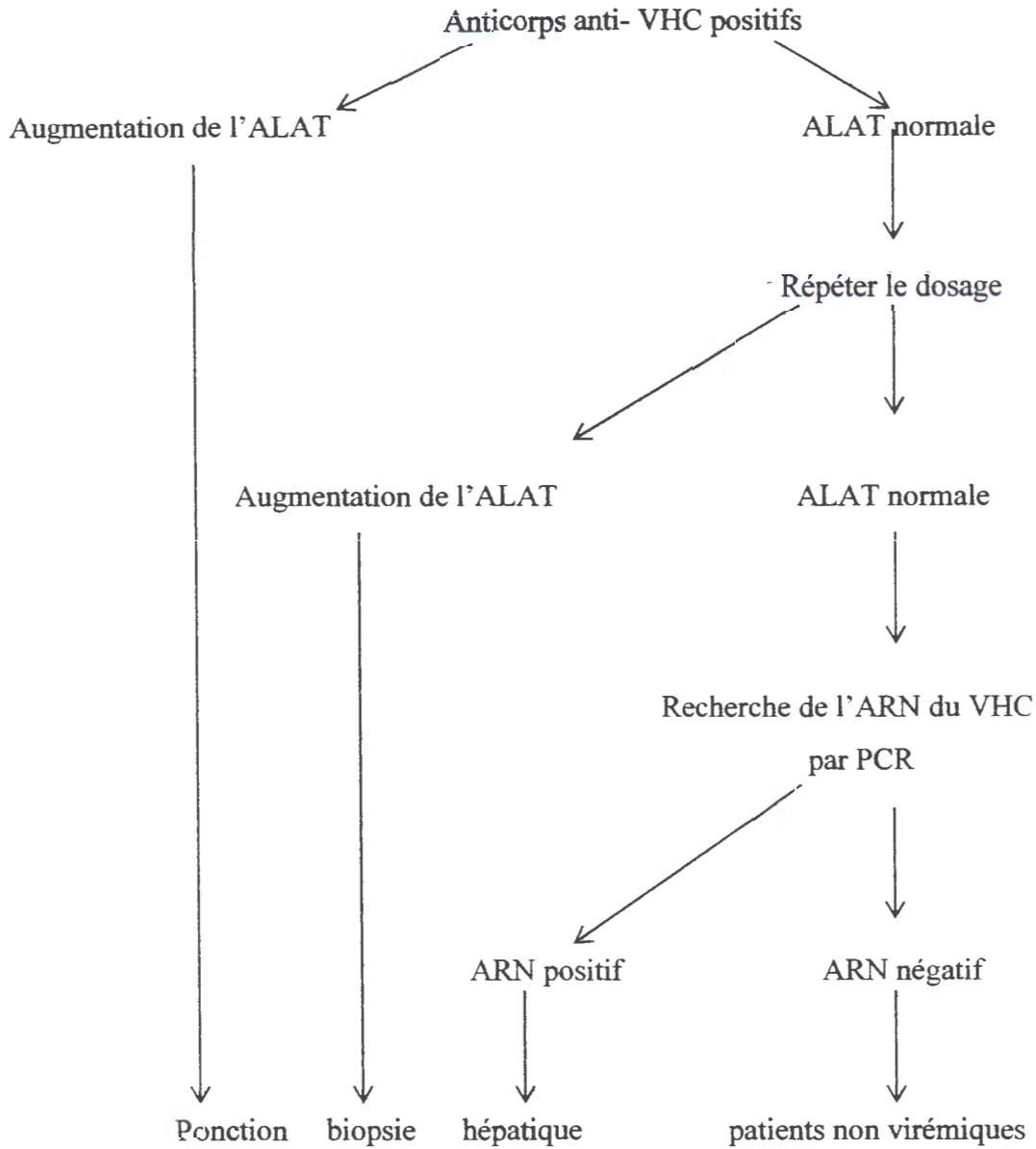


Fig.08 : Arbre décisionnel devant la découverte d'AC – anti VHC [9].

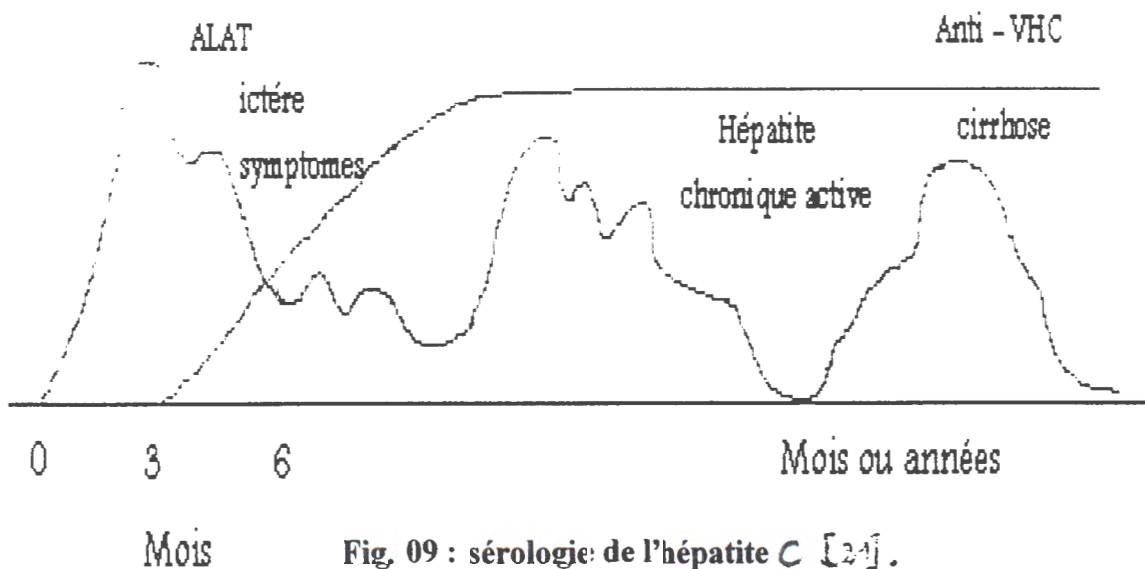


Fig. 09 : sérologie de l'hépatite C [24].

Chapitre IV

Traitement

Face à l'évolution potentiellement grave de l'infection à *VHC*, il est logique de proposer un traitement qui sera pour éviter l'évolution vers l'insuffisance hépatocellulaire et la transformation maligne, le second objectif d'un traitement antiviral efficace sera de diminuer le nombre de porteurs potentiellement contaminants et de diminuer ainsi l'incidence des nouveaux cas.

Idéalement, le traitement d'une hépatite C chronique cherche à atteindre les objectifs suivants :

- La résolution des lésions histologiques, nécrotiques et inflammatoires hépatiques.
- La normalisation biologique, et au premier rang se placent les transaminases.
- L'amélioration symptomatique du patient traité.
- La diminution de l'infectivité du patient.
- Le ralentissement de l'évolution cirrhogène et une diminution du risque d'apparition d'un hépatocarcinome.
- En fin, une amélioration de la survie du patient [24].

IV.1- Facteurs pronostiques de la réponse au traitement :

De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs prédictifs de réponse prolongée. Le jeune âge, la brièveté d'évolution de l'infection, le sexe féminin, un taux bas de ALT , un taux bas de ferritine, une faible activité histologique ; l'absence de déficit immunitaire, absence de consommation excessive d'alcool (alcoolisme) et de drogue (toxicomanie) et l'absence de cirrhose ont été retrouvés associés à une bonne réponse au traitement [22].

Des facteurs virologiques interviennent dans la qualité de la réponse, plusieurs travaux ont confirmé que les infections liées à un génotype autre que le génotype 1b ont une bonne réponse au traitement. [24] (le taux de guérison est de 80% en cas d'infection par le virus de génotype 2 ou 3, il est de 50% pour les génotypes 1,4 et 5)[33] et également un niveau de virémie évaluée par le PCR quantitative, élevée ($> 0,35 \times 10^6$ génomes / ml) [21] avant le traitement est un facteur prédictif de mauvaise réponse comme il est au cas d'hétérogénéité génomique élevée [22] (voir le tableau 6).

Tableau 06 : facteurs prédictifs de réponse au traitement par l'interféron alpha chez les malades atteints d'hépatite chronique C [21] .

Facteurs liés au malade		Facteurs liés au maladies		Facteurs virologiques	
	Bonne Réponse		Bonne Réponse		Bonne Réponse
- Age	Jeune	- La durée d'infection	Récent	- Génotype	2ou3
- Sexe	Féminin	- Taux γ GT	Bas	- Vérémie	$< 0,35 \times 10^6$
- Déficit immunitaire	Absence	-Taux de Ferritine	Bas	-Hétérogénéité génomique	Faible
-Consommation d'alcool	Absence	- Cirrhose	absence		

IV.2-bilan d'évolutivité :

Le bilan d'une hépatite C a pour but d'estimer l'évolutivité de la maladie afin de poser une éventuelle indication thérapeutique, il base sur les résultats de l'histologie hépatique qui permet de différencier les hépatites minimes des hepatitis chroniques actives, cirrhose, on évalue la gravité de l'hepatite selon 2 scores (KNOPELL et METAVIR)le score de KNOPELL qui s'étend de 0 à 16 évalué la gravité de 4 paramètres : nécrose portale, la nécrose introlobaine, l'infiltration inflammatoire, et la fibrose, on utilise actuellement le score METAVIR évaluant séparément l'activité inflammatoire (A0 à A4) et la fibrose (F0 à F4).

- Chez un patient sans fibrose hépatique importante (F<2) a fortiori dont la contamination ancienne (>20 ans).
- Chez un patient ayant une hépatite chronique active et /ou une fibrose (A \geq 2, F \geq 2) un traitement doit être entrepris (FIG.13) .
- Chez un patient cirrhotique, la surveillance doit de plus en plus être renforcée, elle comprend tous les 6 mois des différents tests biologiques [05] .

IV.3- Les médicaments :

Le traitement permettant de lutter contre l'hépatite C est :

IV.3.1- l'interféron :

Des substances glycoprotidiques produites par les cellules infectées par les virus et qui participent au mécanismes de défense, il est donc logique d'envisager l'utilisation des substances

analogues produites par génie génétique (interférons recombinants) pour le traitement de certaines infections virales chroniques, en effet, il associe des propriétés antivirales (voir la Fig.10), immunomodulatrices et antiprolifératives : l'IFN α , stimule l'expression des Ag de l'hôte (HLA classe D) à la surface des cellules infectées permettant ainsi leur meilleure reconnaissance par le système immunitaire (LTC) et facilite ainsi leur destruction, parallèlement, l'IFN α , favorise la maturation des LT et l'activation NK [24].

Les contre-indications à l'utilisation de l'interféron :

- Une affection cardiovasculaire importante.
- Une sensibilité importante et connue à l'interféron.
- Une insuffisance de fonctionnement de la glande hépatique.
- La grossesse et l'allaitement.
- Des antécédents d'épilepsie auto-immune et une hépatite auto-immune. ou une atteinte grave du système nerveux central.
- Une maladie
- Des antécédents de cirrhose (avec cirrhose décompensée) et psychiatriques.
- Des troubles de fonctionnement de la thyroïde non contrôlée.[24].

Les effets secondaires :

Ces effets sont nombreux, dominés par un syndrome pseudogrippal (fièvre, frissons myalgies, céphalées), des troubles digestifs à type de nausées voire des diarrhées et des troubles thymiques, l'inconvénient principal est lié à l'asthénie, biologiquement une leuconéutropénie ou une thrombopénie peuvent être observées principalement chez les patients cirrhotiques.[24].

IV.3.2- Ribavirine :

Analogue nucléosidique de synthèse (guanosine) à spectre antiviral large a été utilisée dans le traitement de l'hépatite C en monothérapie et en association avec l'interféron, cette molécule administrée *per os*. [24].

les contre indications :

- Une sensibilité connue à la ribavirine.
- La grossesse et l'allaitement.
- Une hémopathie de type thalassémie ou drépanocytose.
- Des antécédents cardio-vasculaires sévères sauf si ceux-ci sont bien corrigés.
- Une insuffisance de fonctionnement rénal chronique.
- Une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/mn.

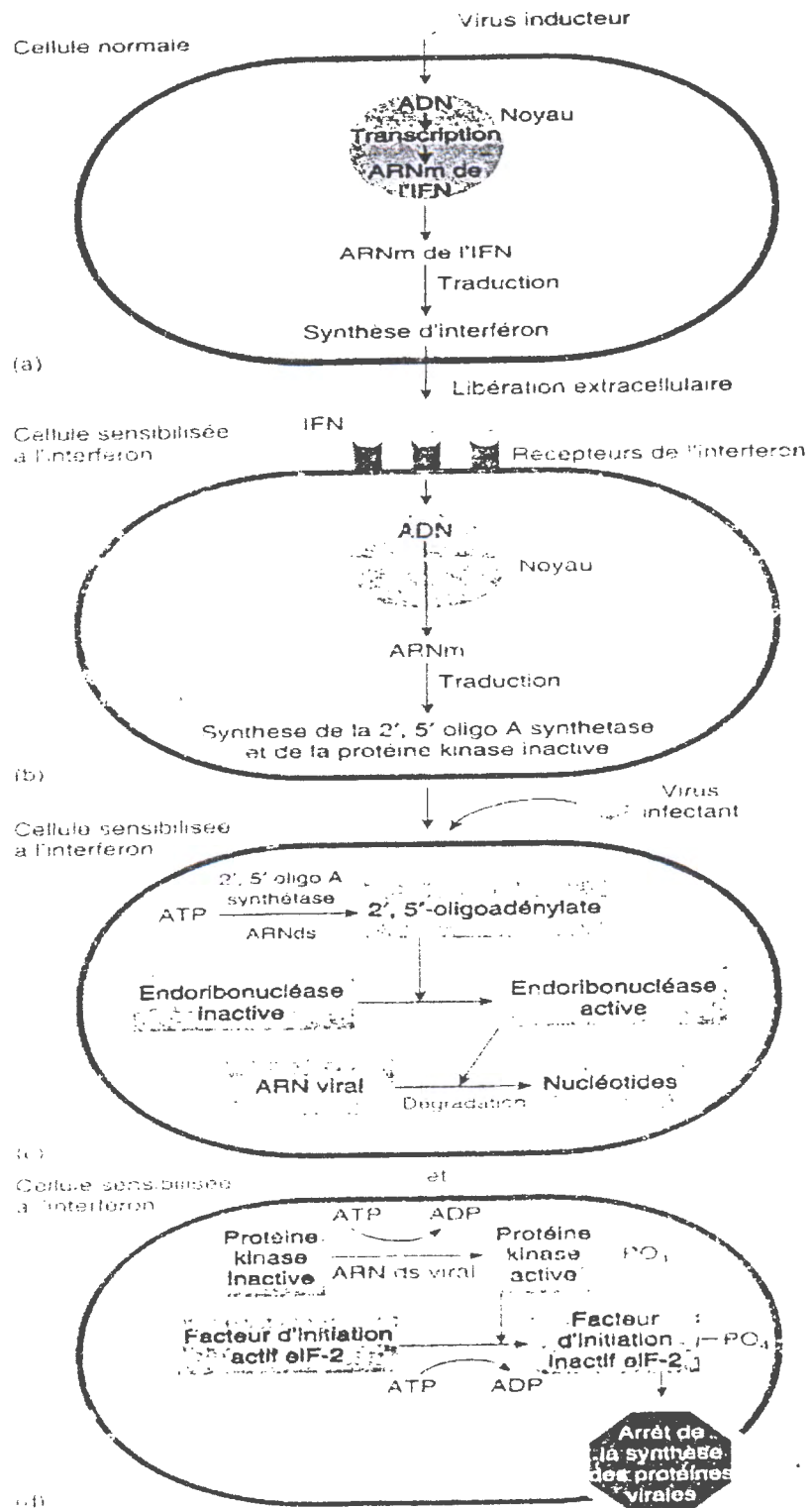


Fig10 : L'action antivirale de l'interferon [26].

les effets secondaires :

Sont habituellement minimales et réversibles et dominés par :

- Un incofort abdominal spontanément résolutif malgré la poursuite du traitement.
- Une hyperuricémie asymptomatique.
- Une anémie hémolytique souvent modérée avec une diminution de l'ordre de 1g de l'hémoglobine qui peut être responsable d'une augmentation du fer intrahépatique après le traitement [24].

IV.3.3- les autres molécules :

Le développement de la recherche pharmaceutique pour le traitement de l'infection à VIH a permis des progrès révolutionnaires pour le traitement des hépatites virales y compris l'infection VHC, certaines molécules ont été récemment développées telles que :

- Corticoïdes : jusqu'aujourd'hui, elles n'ont pas démontré d'efficacité dans le traitement des hépatites non A - non B.
- L'aciclovir : a, lui aussi, été testé sans succès au cours des hépatites *nonA – nonB*, avant la découverte du VHC [24].

IV.3.4- les associations thérapeutiques :

L'efficacité des bi- ou trithérapies au cours des infections *VIH* a sans doute favorisé l'évaluation des associations des molécules antivirales dans le traitement de l'hépatite C chronique, et là on peut citer :

combinaison ribavirine – interféron :

Plusieurs essais affirment l'intérêt de la combinaison par rapport à l'IFN et ribavirine en monothérapie, du fait, l'ensemble des résultats obtenus suggère que la combinaison améliore les chances d'obtention d'une réponse biologique (47%) ou virologique à long terme comparée à l'IFN (25%) ou ribavirine (0%) seule [24] cette molécule permet également d'améliorer un peu le taux de réponse chez les patients non répondeurs mais surtout, elle permet nettement la diminution du nombre de rechutes cytolytiques à l'arrêt du traitement [22].

Les autres associations proposées (Acide ursodésoxy cholique – IFN) n'ont pas la preuve de leur efficacité et demandent à être confirmées [24].

IV.4- indications thérapeutiques :

Il faut avant tout distinguer les sujets guéris des sujets nécessitant une simple surveillance et ceux pour lesquels une ponction-biopsie du foie est indiquée pour apprécier la gravité des lésions hépatiques (voir la Fig. 14), ces résultats permettront de poser l'indication adéquate mais avant tous les résultats d'ELISA,

PCR et dosage des transaminases sont aussi très intéressantes, on distingue :

- 1- Des individus : ELISA (+), transaminases (normales) et PCR (négatif) \Rightarrow
il s'agit des sujets, anciennement infectés mais guéris.
- 2- Des individus : ELISA (+), transaminases (normales) et PCR (positif) \Rightarrow
Infection chronique par le virus de l'hépatite C, dans ce cas, le traitement n'est pas nécessaire mais il faut vérifier la transaminasémie : trois dosages sur six mois, ensuite, doit être fait deux fois par an, environ.
- 3- Des individus : ELISA (+), transaminases (élevées) et PCR (positif) \Rightarrow
Hépatite C chronique en évolution qui nécessite une ponction-biopsie du foie permettra de connaître la sévérité des lésions hépatiques d'où écoule le choix de la thérapeutique (Fig. 14) [22].

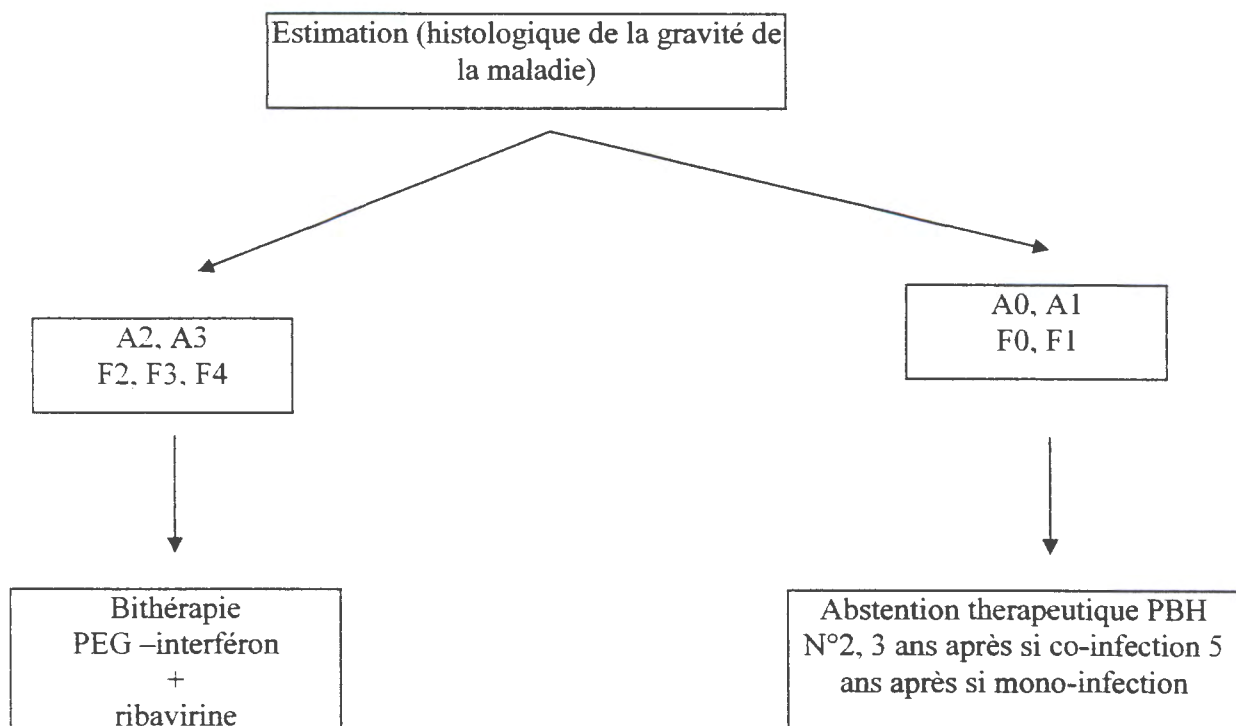


Fig. 14 : indications thérapeutiques dans l'hépatite C [6].

IV.4.1- Traitement de l'hépatite aiguë :

Plusieurs études sont intéressées au traitement des hépatites C aiguës, un traitement de 3 MU pendant 3 mois de l'interféron à cette phase permet de normaliser les transaminases dans 75% des cas, alors que seuls 38% des patients non traités voient disparaître leur cytolysé. L'évolution à l'arrêt du traitement varie suivant les études et dans certaines séries, il n'existe pas de différence biologique ou histologique entre les patients traités (répondeurs) au cours des 3 mois après l'épisode aiguë) ou non traité un an après l'arrêt du traitement [05] .

IV.4.2-Traitement de l'hépatite chronique :

Il existe trois types de traitement :

2-1- Un traitement qui associe l'interféron à la ribavirine est toujours proposé en première intention pour deux modalités différentes :

2-1-1- IFN peg α -2b (1,5 mg/kg/semaine) par voie sous-cutanée + ribavirine (800mg/j au dessous de 65kg, 1000mg/j entre 65 et 85kg et 1200 mg/j au delà) par voie orale.

2-1-2- IFN peg α -2a (180mg/semaine sans adaptation au poids par voie sous-cutanée + ribavirine (800 mg/ j au dessous de 65 kg, 1000 mg/j entre 65 et 80 kg et 1200mg/j au-delà) par voie orale [8].

La durée du traitement est en fonction du génotype :

-48 semaines (12 mois) pour les infections liées au génotype 1 et 4.

-24 semaines (6 mois) pour les infections liées au génotypes 2 et 3 [22].

2-2-Si toutefois il y a des contre-indications à la ribavirine, l'interféron pégyle seul est proposé à 3 MU, 3 fois / semaine par voie sous-cutanée pour une durée de 6 mois [24].

2-3-Quand il existe une contre-indication à l'interféon pégylé, le patient absorbe uniquement la ribavirine à la dose 0,5 mg/kg /semaine [22].

**quand il existe une infection associée (virus HIV + HCV les règles de prescription son identiques chez les personnes qui ne sont pas atteints par le virus VIH .

L'utilisation d'interféron alpha pégyle (IFN-PEG) a permis plus récemment d'obtenir un pourcentage du succès plus important. L'interféron PEG correspond au branchement d'une chaîne de polyéthylène Glycol (PEG) sur la molécule d'interféron alpha, ce qui a pour principal effet de permettre une concentration plasmatique d'IFN plus stable et plus prolongée couvrant toute la semaine entre deux administrations .

IV.5- La réponse au traitement :

IV.5.1- evolution de transaminases :

De nombreux travaux ont comparé des modalités thérapeutiques voisines, elles montrent que la réponse à l'interféron (3MU trois fois /semaine pendant 6 mois) apparaît en général dès le premier mois de traitement mais à certains nombre qu'on au 3^{ème} mois c'est une réponse complète qui est observée chez les 50 % des patients. Parmi ceux ci 50 % présenteront une rechute cytolitique dans les 6 mois suivants l'arrêt du traitement. Environ 20 % des patients gardent des transaminases normales un an après la fin du traitement (réponse complète prolongée), le taux du réponse partielle (diminution à 50% des valeurs préthérapeutique) et de l'ordre de 15 % à 20 % (Fig. 13)

Les sujets non – répondeurs sont ceux qui n'ont pas de négativation de l'ARN-VHC sous traitement et normalisation des transaminases, suivie d'une rechute avant l'arrêt du traitement. On parle alors d'une réponse transitoire : sujets échappeurs [22] .

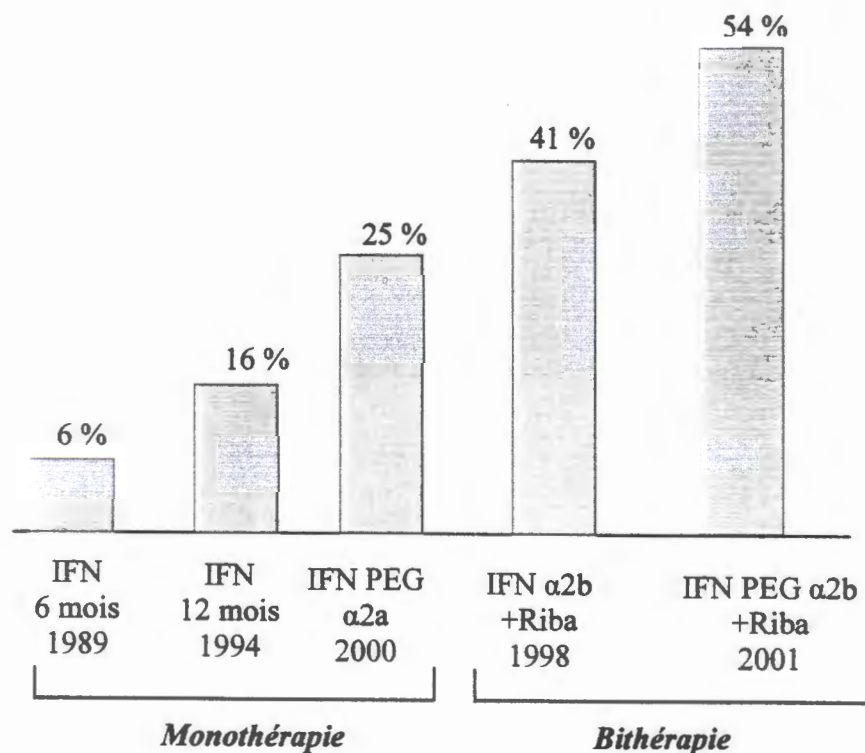


Fig.12 : Réponse aux traitements [07].

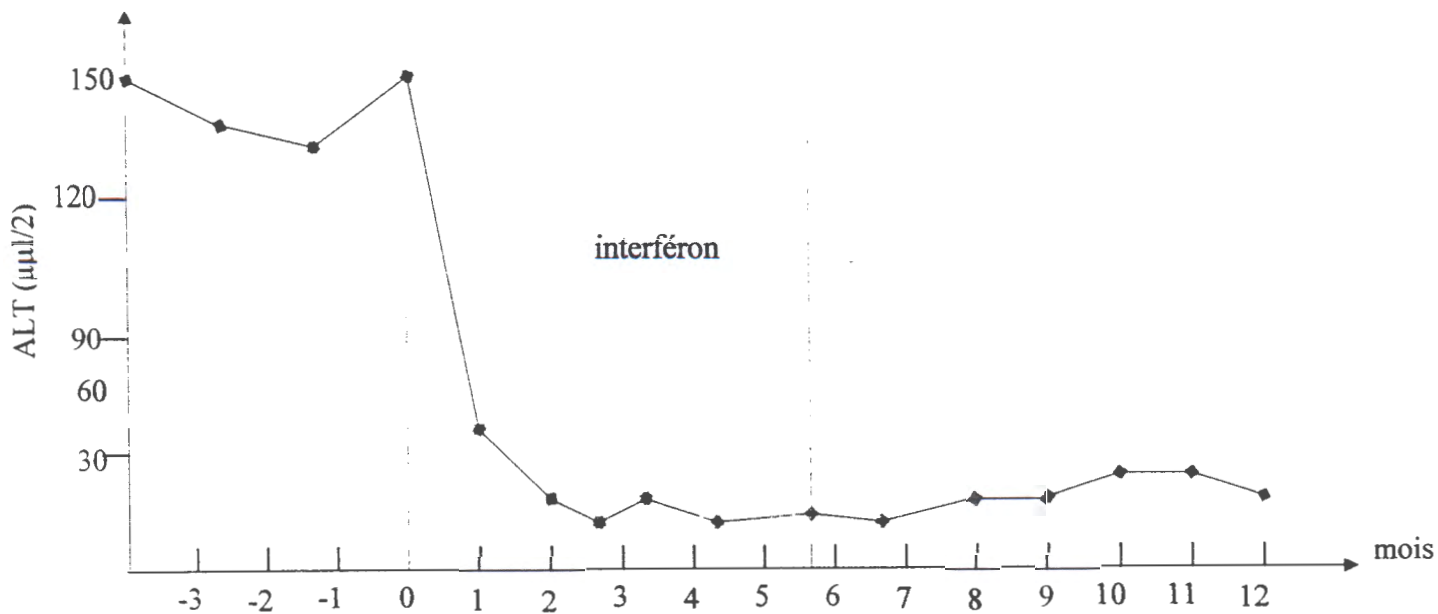


Fig.13 : réponse complète de l'interféron sans rechute de l'hépatite chronique [21].

IV.5.2- Evolution des anticorps :

Chez les patients répondeurs complets, on observe une diminution significative des AC anti C₁₀₀₋₃ et anti C₃₃. L'évolution du titre de l'anti 5.1.1 est variable et l'anti C₂₂ reste stable. La présence des IgM anti -VHC paraît bien corrélée à la cytololyse et à l'activité histologique. La négativation pourrait être en faveur d'une réponse complète prolongée [22].

IV.5.3-La virémie :

Une réduction de la réplication virale détectée par PCR quantitative est retrouvée chez les patients répondeurs partiels ou jusqu'au nulle [22].

IV.5.4 -Evolution histologique :

On observe une amélioration des lésions histologiques hépatique corrélée à dose d'interféron reçue et à la réponse biologique mais que ne se limite pas aux patients ayant normalisé leurs transaminases, cette amélioration est objectivée par une diminution de score knodell si l'on compare les biopsies pré et post thérapeutiques qui touche surtout la nécrose périportale et l'activité lobulaire, l'inflammation portale et la fibrose diminue moins sensiblement.

- l'utilisation de posologie plus élevée de l'ordre de 6 mu à 10mu n'augmente pas de façon significative le nombre de répondeurs, mais semble diminuer notablement le nombre de rechutes à l'arrêt du traitement [22].

De la même façon, un traitement prolongé de 12 à 18 mois n'augmente pas le nombre des repondeurs mais permet d'augmenter le nombre de réponses prolongées à l'arrêt de l'IFN qui peut être associé également à l'augmentation de posologie .

IV.6- Surveillance sous traitement :

Les transaminases sont les variables qu'ils sont faciles à contrôler de façon répétitives, sont les plus souvent utilisées pour apprécier l'efficacité thérapeutique au cours du traitement et de façon moindre les anticorps, les critères histologiques et la virémie par PCR.

Un deuxième contrôle se réalise permet de chercher des éventuels effets secondaires du traitement, de manifestations extra-hépatiques diagnostiquées avant la prise en charge thérapeutique et la tolérance du traitement, les dysthyroïdies observées lors des traitements suggérant une participation possible de virus dans leur apparition, ce qui implique un dépistage de complications thyroïdiennes tous les 03 mois [24].

(lichen plan, porphyrie cutanée tardive, cryoglobulinémie, et glomérulopathies).

IV.7- Prophylaxie:

- D'abord, il faut savoir qu'il n'y a aucun risque de transmission par la salive, la toux, la sueur, le contact physique [33] .
- Le teste de dépistage du VHC (dépistage systématique) chez les donneurs ayant des transaminases élevées ou un anticorps anti-VHC sont ainsi écartés du don de sang, de dérivés du sang issues du fractionnement plasmatique sont soumises à une inactivation virale [20] .
- Les endoscopes doivent être totalement immergeables, ils doivent être nettoyées soigneusement puis désinfectées par un bain de glutaraldéhyde à 02% pendant au minimum 20 mn, les pinces à biopsie doivent être à usage unique ou stérilisées à l'autoclave [14] .
- Les mesures à prendre en cas d'accident d'exposition au sang, liquides biologiques comprennent le nettoyage de la plaie à l'eau et au savon, rinçage intisepe prolongée (au moins 10 minutes) au dakin stabilisé ou à l'eau de javel à 12° diluée au 1/10, une évaluation du risque infectieux (profondeur de la plaie, type d'aiguille, statut chimique et virologique du sujet potentiellement contaminant) doit être entreprise en même temps que la déclaration d'accident dutravail, plus la surveillance jusqu 6^{ème} mois (biologique, sérologique) [10] .
- La présentation de la transmission du VHC chez les toxicamane repose sur le sevrage, la substitution, ou la mise à disposition de seringues à usage unique.

Le risque de transmission sexuelle du VHC est faible, il ne faut recommandé l'usage de préservatifs qu'en période menstruelle, en cas de lésions génitales ou de partenaires sexuels multiples [08] .

- La personne infectée pour le *VHC* doit proscrire l'utilisation partagée de tous objet de toilette : rasoir, brosse à dents, matériel de détartrage dentaire, coupe-angles, ciseaux, matériel d'épilation, etc...en cas de coupure ou la plaie cutanée, après nettoyage et désinfection un pansement est indiqué [11].

IV.8-Vaccin :

La grande variabilité de *VHC* pourrait lui permettre d'échapper à la réponse immunitaire et ainsi favoriser le passage à la chronicité de l'infection et sa résistance au traitement [18].

D'autre part, chez un même malade, une co-infection par différentes populations virales peut exister mais habituellement un génotype est dominant, au cours du temps, des mutations sont fréquentes spontanément dans les régions hypervariables du génome mais sans passage d'un groupe de génotype à un autre [05].

Pour toutes ces raisons, il n'existe pas une vaccination contre l'hépatite C.

Mais, récemment des essais de vaccination du chimpanzé ont été tentés avec un recombinant de Gp33-Gp72 dans le virus de la vaccine, associé à l'injection de C22, les anticorps obtenus sont titrés, mais aucune protection n'a été observée, ce fait est à rapprocher de l'observation de la résurgence des lésions hépatiques, après réinoculation du chimpanzé avec la même souche, les mutations affectants l'enveloppe virale avec une grande fréquence expliquent ces échecs et rendent problématique l'espoir d'une vaccination [09].

Chapitre V

Hépatite Virale & immunosuppression

V.1- Hépatites virales et immunosuppression

Les immunodéprimés sont fréquemment infectés par les principaux virus hépatotropes. Cela est lié principalement aux mécanismes communs de transmission (parentéraux et sexuels) des virus hépatotropes et des besoins transfusionnels des hémodialysés. Bien que les mécanismes physiopathogéniques soient imparfaitement connus, on considère que le VHC est principalement cytopathogène et les lésions liées au VHC sont méditées par les effecteurs de l'immunité cellulaire. Des mécanismes immuns humoraux et cellulaires intervenant dans la clairance de ces virus, il paraît logique que les situations d'immunodépressions congénitales ou acquises puissent être associées à des variations de l'histoire naturelle de l'hépatite virale [24] .

En fait, quatre questions principales se posent :

- est-ce que l'immunosuppression modifie les aspects cliniques et biologiques des hépatites virales aiguës ?
- augmente-t-elle le risque de progression vers la chronicité des hépatites ?
- modifie-t-elle le profil clinico-biologique et histologique de l'hépatite chronique, c'est-à-dire sa sévérité, pouvant rendre compte d'une variation de la survie des patients ?
- l'immunosuppression modifie-t-elle l'efficacité des traitements préventifs et curatifs des hépatites ?

V.2- Immunosuppression et hépatites aiguës

La littérature s'est peu intéressée aux variations clinico-biologiques des hépatites aiguës associées aux différentes situations d'immunosuppression. De façon générale, l'immunosuppression ne semble pas modifier les aspects clinico-biologiques et histologiques des hépatites aiguës. Le rapport de 1 à 9 des formes symptomatiques sur les formes asymptomatiques est respecté.

La gravité potentielle des hépatites aiguës dans les populations infectées par le VIH est liée non à l'état d'immunosuppression mais à la fréquente association à une hépatite chronique ou à une cirrhose virale préexistante C [24].

***Immunosuppression et progression vers la chronicité**

Dans la population générale, les risques de progression vers la chronicité d'une infection liée au VHC sont respectivement de 70 à 80 %. De nombreux facteurs, imparfaitement compris, génétiques, immunologiques, virologiques et immunogénétiques participent à ce risque. L'immunosuppression, quelle que soit sa cause, est associée à un risque accru de progression vers la chronicité d'infection C. Ce risque varie en fonction de la cause de l'immunosuppression mais est constamment augmenté. Ainsi, chez les hémodialysés, le risque est de 85 à 95 % pour le VHC (résultats personnels) ; chez le transplanté rénal, contaminé au moment de la greffe, le risque pour le virus C est de l'ordre de 100 %.

Il n'y a pas actuellement de données appréciant le risque d'évolution vers la chronicité des hépatites C dans la population infectée par le VIH : une telle étude est difficile à réaliser car les dates de contamination sont rarement connues et l'infection par le VHC précède le plus souvent l'infection par le VIH, notamment chez les hémophiles mais aussi chez les usagers de drogue [24].

V.3- Immunosuppression et hépatite chronique

Puisque le risque de progression vers la chronicité des hépatites virales est accru, la fréquence des hépatites chroniques est élevée. Il importe de préciser la prévalence et la signification des marqueurs viraux, l'influence de l'immunosuppression sur l'hépatite chronique histologique et sur la survie des patients [24].

V.4- Prévalence et signification des marqueurs viraux

* Patients hémodialysés

La surmortalité liée à d'autres pathologies, notamment cardiovasculaires, dans cette population, explique que la morbidité et la mortalité liée aux hépatopathies chroniques virales apparaissent minoritaires. Environ 25 % des hémodialysés français ont des Anticorps anti-VHC. La recherche de l'ARN du virus de l'hépatite C dans le sérum, est positive chez 60 à 85 % d'entre eux témoignant d'une infection active, malgré la fréquente normalité des transaminases. Il est intéressant de remarquer que la prévalence des Anticorps anti- VHC est, dans bon nombre d'études, corrélée non seulement au nombre de transfusions sanguines (nécessitées par l'anémie liée à la néphropathie) mais aussi à la durée de l'hémodialyse. Ainsi un certain nombre de patients jamais transfusés (dans le cadre de polykystoses rénales, par exemple) ont des Anticorps anti-VHC témoignant de la réalité de la transmission nosocomiale ou acquise en communauté dans ces secteurs où le nombre de patients infectés est concentré et où le partage des machines d'hémodialyse sans discrimination sur le statut viral C est habituel [24].

Au total, dans les différentes situations d'immunosuppression, la prévalence des marqueurs viraux est accrue par rapport à la population générale. On retiendra que l'immunosuppression s'accompagne usuellement d'une multiplication virale persistante. Par ailleurs, lorsque la multiplication virale est présente, elle est généralement plus importante sur le plan quantitatif que dans la population immunocompétente [16].

Modifications histopathologiques au cours des infections virales hépatiques dans les différentes situations d'immunosuppression

Bien que les travaux épidémiologiques chez les hémodialysés soient nombreux, l'analyse histologique y est rarement effectuée. Dans la mesure où la moitié des hémodialysés ayant une hépatite chronique virale ont des transaminases normales, seules des études histologiques systématiques permettraient d'apprécier la prévalence et la signification des marqueurs viraux, et l'évolution des hépatites virales chez les hémodialysés. Par ailleurs, un certain nombre de lésions non spécifiques (particulièrement stéatose, hémosidérose ou granulomes de dialyse) peuvent être à l'origine d'anomalies biologiques hépatiques en l'absence d'hépatopathie chronique. L'utilisation habituelle, comme critère d'hépatopathie chronique, chez les dialysés (ou les transplantés) d'une augmentation des transaminases à plus de deux fois la normale sélectionne arbitrairement les formes les plus sévères, rendant ininterprétables les études de prévalence et d'impact des hépatopathies dans ces populations. Chez les hémodialysés chroniques, il n'existe guère de données, notamment de biopsies sériées pour les infections virales C chez les hémodialysés. Dans notre expérience, la plupart des hémodialysés ayant des Anticorps anti-VHC sont virémiques (85 %), et malgré des transaminases souvent normales, ont une hépatite chronique d'activité, habituellement, modérée. Nous n'avons pas actuellement d'élément évolutif ou comparatif avec la population générale pour dire si l'hépatite C du dialysé est plus, autant, ou moins sévère que l'hépatopathie des sujets immunocompétents [24].

Une détérioration histologique est notée chez 85 % des transplantés rénaux infectés par le VHC.

Au total, les situations d'immunosuppression ont un retentissement variable sur l'histopathologie des hépatites chroniques[15]. On retiendra la fréquence des formes sévères pouvant contraster avec des données clinicobiologiques à tort rassurantes [16] et la fréquente

évolution des hépatites chroniques d'activité minime vers des formes plus sévères, justifiant des prises en charge diagnostique et thérapeutiques d'autant plus précoces que la trithérapie a amélioré la survie des patients.

Deuxième Partie
Partie Pratique

Matériels & Méthodes

I- Patients, matériels et méthodes :

I.1- patients :

Notre étude concernant la sérologie est réalisée sur les gents traitées au service d'hémodialyse (les hémodialysés) dans le centre de transfusion sanguin (CTS) du secteur sanitaire de jijel.

Au cour de notre stage, nous avons effectué les tests de dépistage de l'hépatite C, de l'hépatite B, du SIDA.

I.2-Matériels :

I.2.1- prélèvement :

Nos échantillons, sont des prélèvements du sang veineux prélevés à l'aide de seringues jetable au niveau du plix du coude placé dans un tube à hémolyse contenant un anticoagulant (héparine).

Au cours de la sérologie, les sérums utilisés pour les tests seront consevés à + 4°c si le dépistage est effectuée dans les 24 heures.

I.2.2- Réactifs :

Les réactifs utilisés pour chaque test:

- MONOLISA Ag Hbs plus.
- MONOLISA anti-HCV plus.
- MUREX anti-HCV.
- GENSCREEN HIV1 /2 Version 2.

Sont disponible dans le CTS qui effectués ces tests.

3-a-Intérêt clinique des testes de recherche des AC anti VHC :

EIISA « Pasteur » de deuxième génération et EIISA « Murex » de troisième génération sont deux techniques immuno-enzymatiques pour la détection anti-VHC dans le sérum ou le plasma humaine.

3-b Principe :

Dans le test Murex-VHC l'échantillon diluée est incubé dans les cupules recouvertes d'antigènes hautement purifié où tout anticorps-VHC présent dans l'échantillon se lie aux antigènes immobilisés. Après une étape de lavage, les Ac anti-VHC lies sont incubé avec des anticorps anti-I_gG humaine monoclonaux conjuguées avec des anticorps immobilisés pendant la première étape.

L'enzyme liée est détectée par addition d'une solution (TMB) et de l'eau oxygénée. Une couleur orange apparaît dans les cupules contenant des anticorps anti-VHC (teste positif).

« ELISA Pasteur » se base sur le même principe, la différence entre les deux c'est que le test du second génération utilise quatre protéines recombinantes dans une structurale appartenant à la nucleocapside (Core) (C22-3) et trois non structurale (C33-C, C100-3 et 5-1-1) codés par les régions NS3 et NS4 du génome. Le test du troisième génération utilise les mêmes antigènes à des concentrations supérieures et un antigène supplémentaire dérivé de la protéine NS5.

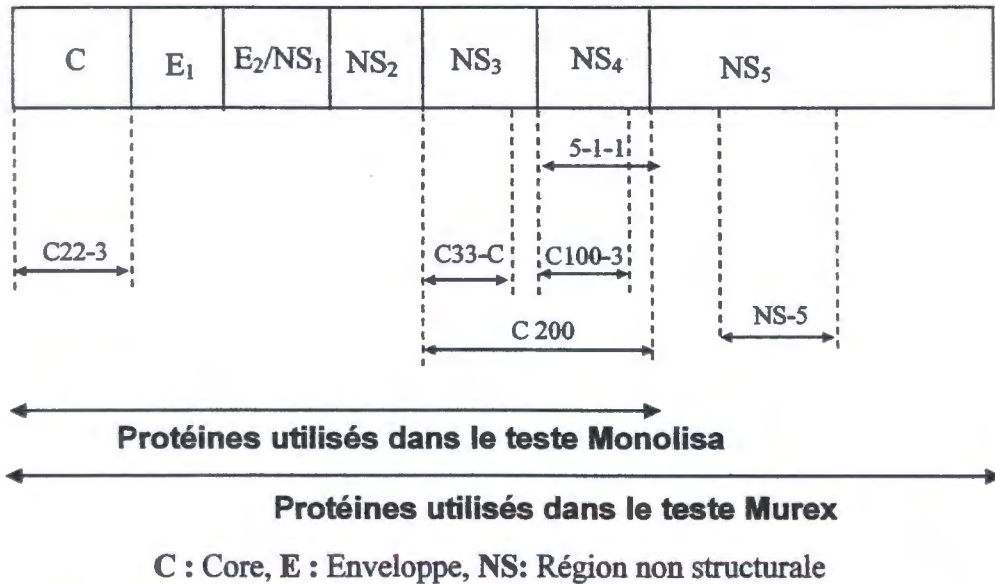


Fig.15 : Les protéines utilisés dans les deux principaux tests de détection des AC anti-VHC les plus commercialisés.

				H_2SO_4
Echantillon 1 :10 Peptides Viraux synthétiques structuraux et non structuraux	Conjugué marqué Anti IgG humaine	Substrat		
↓ Incubation 1h à 37°C	Incubation 30 à 37°C	Incubation 30 à 37°C	lecture 492 nm	

Fig.16: Principe de la recherche des AC Anti-VHC .

Mode opératoire :

La recherche des anti-corps anti VHC :

Pour la recherche des anticorps Anti-VHC, on utilise le test d'ELISA deuxième génération « Pasteur » [Monolisa Anti-HCV plus ELISA]. Tous les sérums négatifs par ELISA « Pasteur » ont été considérés négatifs et les sérums positifs ont été confirmés par les autres testes ELISA mais de troisième génération « MUREX ». Cette dernière qui est basé sur le même principe dont le protocole est le suivant :

- **Etape 1 :** Reconstituer le conjugué et la solution de lavage et préparer la solution substrat comme suit :
 1. Diluer le Liquide de lavage au 1/20 avec de l'eau distillée.
 2. Reconstituer le conjugué au moins 15 mm avant son utilisation pour assurer une dissolution complète verser le diluant conjugué dans le flacon reboucher le flacon et laisser reposer.
 3. pour préparer la solution substrat, ajouter un (1) volume de diluant substrat à un (1) volume égal de substrat concentré rose dans un récipient en verre propres.
- **Etape 2 :** Utiliser uniquement le nombre de barrettes nécessaires pour le test.
- **Etape 3 :** Déposer 180 µl de diluant échantillon dans chaque cupule avec une micropipette (ces le phénomène de Zone : c'est a dire que l'accès d'AC dans l'échantillon empêchent le déroulement des réactions « Complexe A_g-A_c).
- **Etape 4 :** Ajouter 20 µl d'échantillon dans chaque cupule et comme nous avons utiliser plus de deux barrette il est recommandé d'utiliser 2 cupules de contrôle négatif A₁, B₁ et 3 cupules de contrôle positif C₁,D₁,E₁ pour plus de sécurité, après homogénéisés soigneusement le contenu des cupules.
- **Etape 5 :** Recouvrir les cupules d'un couvercle et incuber pendant 1 heure à 37°C.
- **Etape 6 :** A la fin du temps d'incubation, laver la plaque 3 à 5 fois à l'aide d'un laveur automatique.
- **Etape 7 :** Immédiatement après le lavage, ajouter 100 µl de conjugué dans chaque cupule.
- **Etape 8 :** recouvrir les cupules d'un couverture et incuber pendant 30 minute à 37°C.
- **Etape 9 :** A la fin du temps d'incubation, effectuer un lavage de 3 à 5 fois à l'aide d'un lavage automatique.
- **Etape 10 :** Directement après le lavage, ajouter 100µl de solution substrat dans chaque cupule.

- **Etape 11** : recouvrir les cupules d'un couvercle et incuber pendant 30 minute exactement à 37°C pendant que la coloration se ferme tenir à l'abri de la lumière direct. Une couleur violette devrait apparaître dans les cupules positifs.
- **Etape 12** : Ajouter 50 µl de solution d'arrêt (Acier sulfurique 0.5 à 2 Mol/l) dans chaque cupule et laisser reposer 4 minute, après ce temps la couleur violette des cupules positifs deviendra orange. Alors que les cupules négatives resteront rose.
- **Etape 13** : Lire la densité optique à 450 nm dans les 15 nm en utilisant une longueur d'onde situé entre 620 et 690 nm..

Calcul de la densité optique moyenne du contrôle négatif :

$$\overline{DOR}_3 = \frac{\sum DO \text{ Des Contrôles Négatifs}}{\text{Le Nombre Des Contrôles négatifs}}$$

Calcul de la valeur seuil :

La valeur seuil est égale à : $\overline{DOR}_3 + 0,6$

Validation :

Toute échantillon dont la densité optique est inférieure à la valeur seuil est considéré « négatif ».

Tout échantillon dont la densité optique est supérieure à la valeur seuil est considéré « positif ».

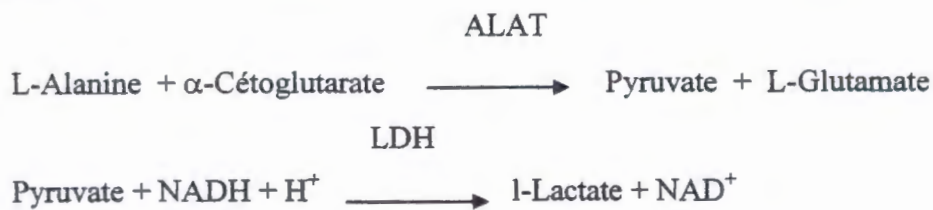
Etude Biochimique :

Réactif, principe et mode opératoire :

➤ **Dosage de transaminases :** La mesure de l'activité des transaminases a été faite par une méthode Enzymatique, U.V, et cinétique.

1- Alanine Aminotransféase (ALAT) : selon ELITECH diagnostics :

Principe : détermination de l'alanine aminotransférase (ALAT) basée sur les recommandations de l'IFCC :



LDH = Lactate déshydrogénase.

L'activité catalytique des (TGP) Transaminases Glutamo-Pyruvique sérique est déterminée par la mesure de la diminution de la densité optique à 340nm.) est déterminée en mesurant la vitesse de disparition du NADH à 340nm.

Composition des réactifs :

Réactif 1 :

Tampon Tris, pH 7,50	121 mmol/l
L-Alanine	600 mmol/l
LDH	≥ 1650 U/l

Réactif 2 :

α-Cétoglutarate	176 mmol/l
NADH	2.64 mmol/l

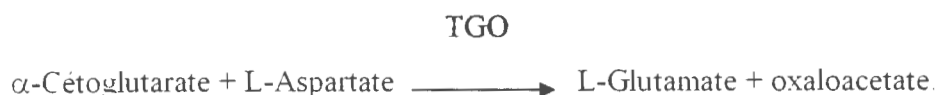
Echantillons

Sérum non hémolysé.

Plasma recueilli sur héparine ou sur EDTA.

2- amino transférase (ASAT) : Selon ELITECH diagnostics .

Principe :



L'activité des transaminases oxaloacétique sérique est déterminée par la mesure de la diminution de la densité optique à 340 nm.

Composition des réactifs:

Réactif 1 :

Tampon Tris, pH 7,50	121 mmol/l
L-Aspartate	280 mmol/l
MDH	≥ 990 U/l

Réactif 2 :

α-Cétoglutarate	132 mmol/l
NADH	2.64 mmol/l

Echantillons

Sérum non hémolysé.

Plasma recueilli sur héparine ou sur EDTA.

Mode Opérateur :

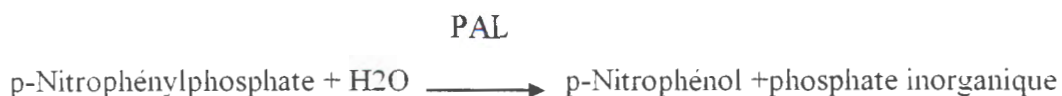
Dans deux séries de tube à essais l'une pour TGO et l'autre pour TGP introduire 0,1 ml d'échantillon plus 1ml de réactif 1 dans chaque tube, mélanger et incuber pendant 01 minute. 2ème étape. ajouter 0,1 ml de Réactif 2 mélanger et après une minute d'incubation mesurer la variation de densité optique par minute (Δ DO /min) pendant 03 minutes.

Calcul : λ = 340 nm	les valeurs normales
TGO (μ l) = Δ DO /min x 1746	TGO jusqu'à 46 μ l
TGP(μ l) = Δ DO /min x 1746	TGP jusqu'à 49 μ l

Dosage de la phosphatase alcaline : selon ELITECH diagnostics

Méthode Enzymatique. Tampon diéthanolamine. (Cinétique).

Principe : la détermination de la phosphatase alcaline (PAL) base sur la réaction suivant :



Composition des réactifs :

Réactif 1 :

Tampon diéthanolamine, pH 10.2	1 mol / l
Chlorure de magnésium	0.5 mmol / l

Réactif 2 :

p-Nitrophénylphosphate	10 mmol / l
------------------------	-------------

Echantillons :

Sérum non hémolysé.

Plasma recueilli sur héparine.

Valeurs normales :

	L'incubation 37° C
Enfants	180 – 1200 U/l
Adultes	100 - 290 U/l

Mode opératoire :

La méthode ci-dessous est la méthode manuelle pour spectrophotomètre.

Première étape :

Réactif 1 de travail	1 ml
échantillon	20 µl

Mélanger et attendre 1minute.

Deuxième étape :

Le mélange précédent	21 ml
Réactif 2	250 µl

Mélange et après 1 minute d'incubation , mesurer la variation de densité optique par minute pendant 3 minutes.

➤ **Dosage de la bilirubine :** Totale/ Directe selon ELITECH diagnostics

La bilirubine est le produit de dégradation de l'hémoglobine. Localisée et catabolisée essentiellement dans le foie puis éliminée dans les urines et fèces, elle est connue par son pigment caractéristique de la couleur jaune du nouveau-né et du jeune enfant (ictère physiologique du à une immaturation hépatiques).

Principe :

L'acide sulfanilique réagit avec le nitrite de sodium pour donner de l'acide sulfanilique diazoté. En présence de diméthylsulfoxyde (DMSO), la bilirubine totale se couple avec l'acide sulfanilique diazoté pour donner l'azobilirubine. En absence de DMSO, seule la bilirubine directe réagit (bilirubine conjuguée).

Composition des réactifs :

a) Bilirubine totale :

Réactif 1 :

Acide sulfanilique	28,9 mmol/ l
Acide chlorhydrique	165 mmol/ l
Diméthylsulfoxyde	7 mol/ l

Réactif 2 :

Nitrite de sodium	43 mmol/ l
-------------------	------------

b) Bilirubine directe :

Réactif 1 :

Acide sulfanilique	28,9 mmol/ l
Acide chlorhydrique	165 mmol/ l

Réactif 2 :

Nitrite de sodium	43 mmol/ l
-------------------	------------

Calibrateur : Le calibrant n'est pas inclus dans le Kit. Il est vendu séparément sous la référence BIEN- 4050.

Echantillons

Sérum non hémolysé.

Plasma recueilli sur héparine.

Valeurs normales :

Bilirubine totale	< 10 mg / l
	< 1,0 mg / dl
	< 17 μ mol / l
Bilirubine directe	< 3 mg / dl
	< 0,3 mg / l
	< 5,1 μ mol / l

Mode Opérateur :

La méthode ci-dessous est la méthode manuelle pour spectrophotomètre.

Longueur d'onde	555 nm (530-580)
Température	37°C
Cuve	trajet optique 1 cm.

a) Bilirubine totale

	Blanc Echantillon	Dosage Echantillon	Blanc Calibrateur	Dosage Calibrateur
Réactif 1	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml
Réactif 1	-	50µl	-	50µl
Echantillon	100µl	100µl	-	-
Echantillon	-	-	100µl	100µl

Mélanger et lire la densité optique (DO) après 5 minutes d'incubation. La coloration finale est stable au moins 1 heure.

b) bilirubine directe

	Blanc Echantillon	Dosage Echantillon	Blanc Calibrateur	Dosage Calibrateur
Réactif 1	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml
Réactif 1	-	50µl	-	50µl
Echantillon	100µl	100µl	-	-
Echantillon	-	-	100µl	100µl

Mélanger et lire la densité optique (DO) après 5 minutes d'incubation. La coloration finale est stable au moins 1 heure.

Résultats & Discussion

Résultats

Les patients hémodialysés :

La dialyse est la technique la plus efficace pour traiter les sujets atteints d'insuffisance rénale chronique. Le suivi des malades dans le service d'hémodialyse commence dès leur atteinte d'une IRC, lorsque le patient arrive au service, il subit un diagnostic très stricte afin de préciser l'origine de sa pathologie et de mettre un programme adéquat pour sa dialyse, les statistiques concernant l'origine de l'IRC sont les suivants :

- 44,93 % des patients ont une néphropathie indéterminée.
- 19,62 % ont une glomérulonéphropathie chronique primitive (GNCP).
- 06,96 % ont une néphropathie diabétique.
- 06,96 % ont NTIC.
- 04,43 % ont des polykystose rénale.
- 02,53 % ont tuberculose urinaire.

Les autres malades sont atteints par d'autres maladies (GNRP, uropathie obstructive, dysglobulinémie, néphropathie héréditaire, lupique ou vasculaire, uropathie, malformative

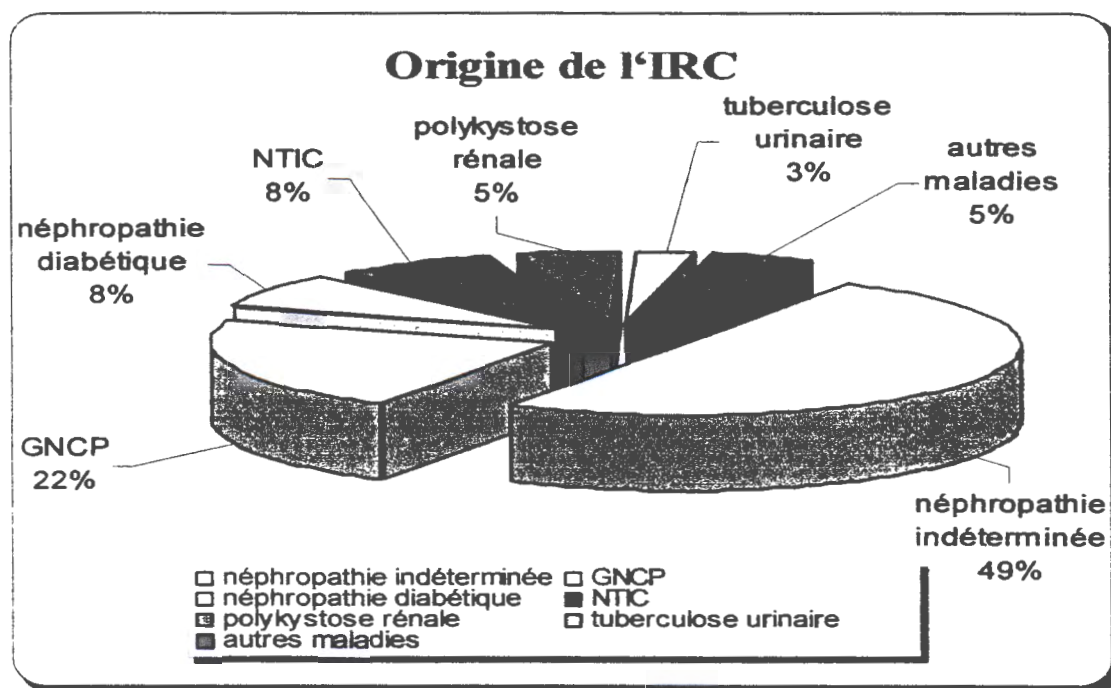


fig.17 :origine de L'IRC

En deuxième lieu, les malades subissent des prélèvements pour les différents tests sérologiques et biochimiques afin d'apprécier leur situation sanitaire.

Les différents résultats de l'étude sont exposés dans le tableau suivant :

Tab.7 : Résultats sérologiques de 158 Hémodialysés .

variables	Nombre d'hémodialysés	Nombre de patients HCV ⁺	%	Nombre de patients HCV ⁻	%
Sexe					
Masculin	98	29	29.59	69	70.41
Féminin	60	11	18.33	49	81.66
Age (année)					
<20	10	1	10	9	90
20-29	19	3	15.78	16	84.21
30-39	32	10	31.25	22	68.75
40-49	34	12	35.29	32	64.70
50-59	31	9	29.03	22	70.96
>60	32	5	15.62	27	84.375
Ag HBs					
Négatif	152	38	25	114	75
Positif	6	2	33.33	4	66.66
Anti- HIV					74.68
Négatif	158	40	25.31	118	100
Positif	0	0	0.00	0	0.00
Nombre d'année en dialyse					
<2	60	0	0.00	60	100
3-5	37	2	5.40	35	94.59
6-9	27	7	25.92	20	74.07
10-13	21	18	85.71	3	14.28
>14	13	13	100	0	0.00

Tab.8 : Patients HVC⁺ selon l'âge et le sexe

Age	Nombre total HVC ⁺	M	F
<20	1	1	0
20-29	3	3	0
30-39	10	8	2
40-49	12	8	4
50-59	9	6	3
>60	5	3	2

-d'après le tableau on observent que les patients dont l'âge est entre 30 et 60 ans , sont les plus atteints de l' HCV .

on plus le nombre des patients masculin est plus élevés par rapport au féminin.

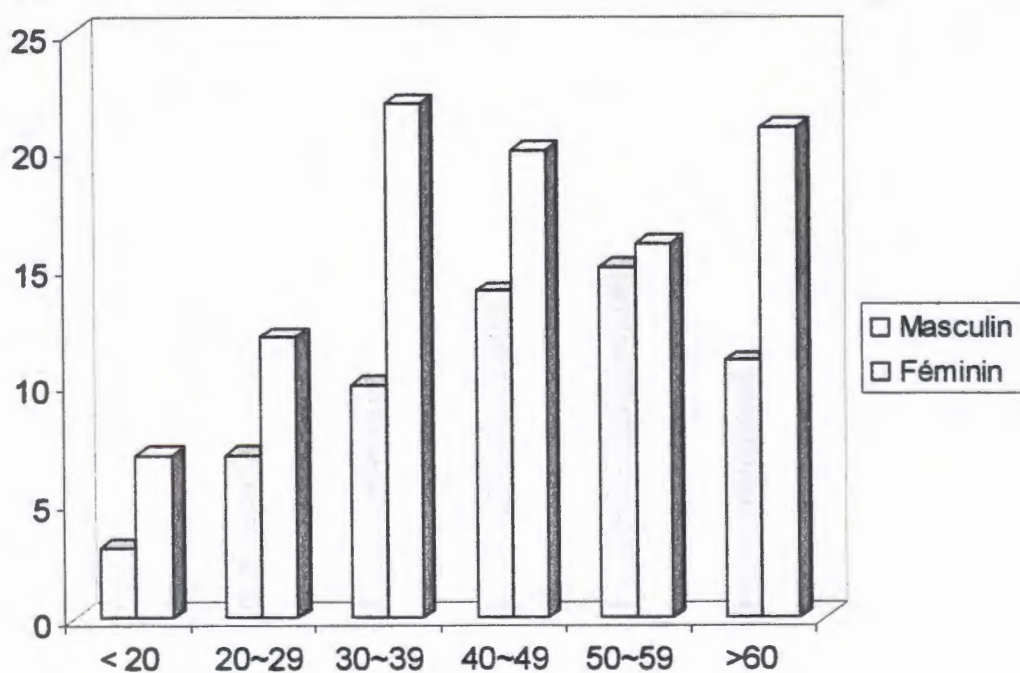


Fig.18 : patients hémodialysés selon l'âge et le sexe.

D'après la figure ,on observent que le nombre des patients hémodialysés atteints de l'HCV+ ,est distribués sur tous les ages et les sexes surtout les hommes.

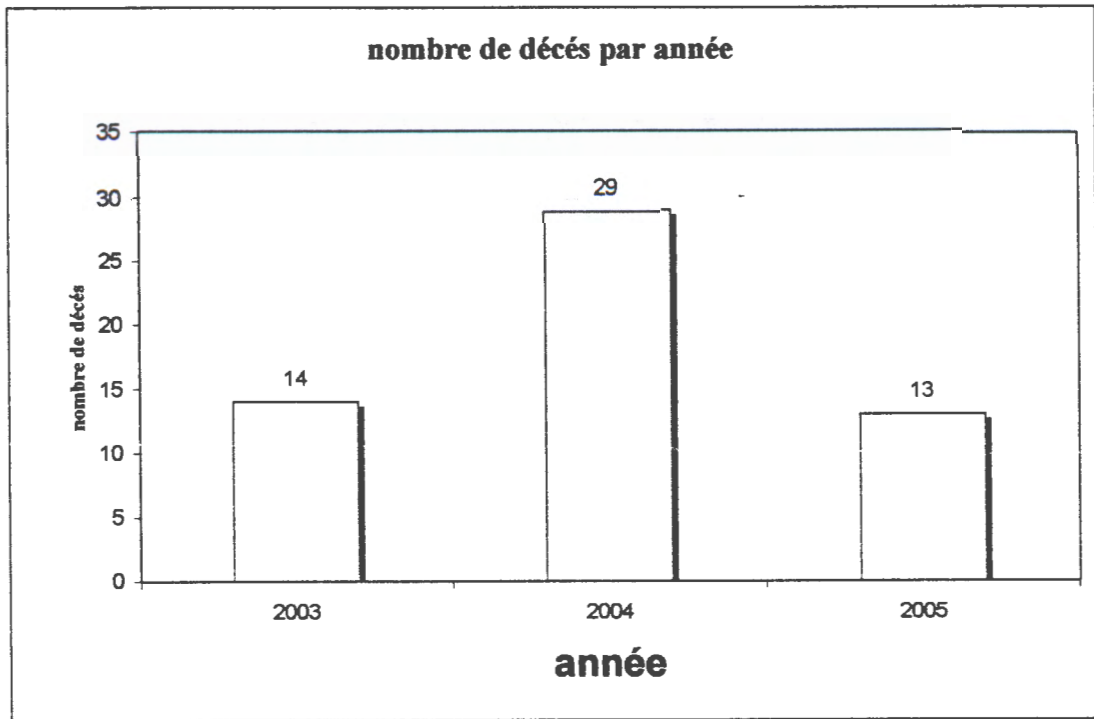


Fig.19 : nombre de décès par année.

- la figure représente le nombre de décès entre les années 2003 jusqu'à juin 2005. On observe que le nombre de décès est plus élevés dans les années 2004, il arrivent jusqu'à 29 décès. par contre au années 2003 → 14 décès .et que le nombre prête à élevés en 2005.

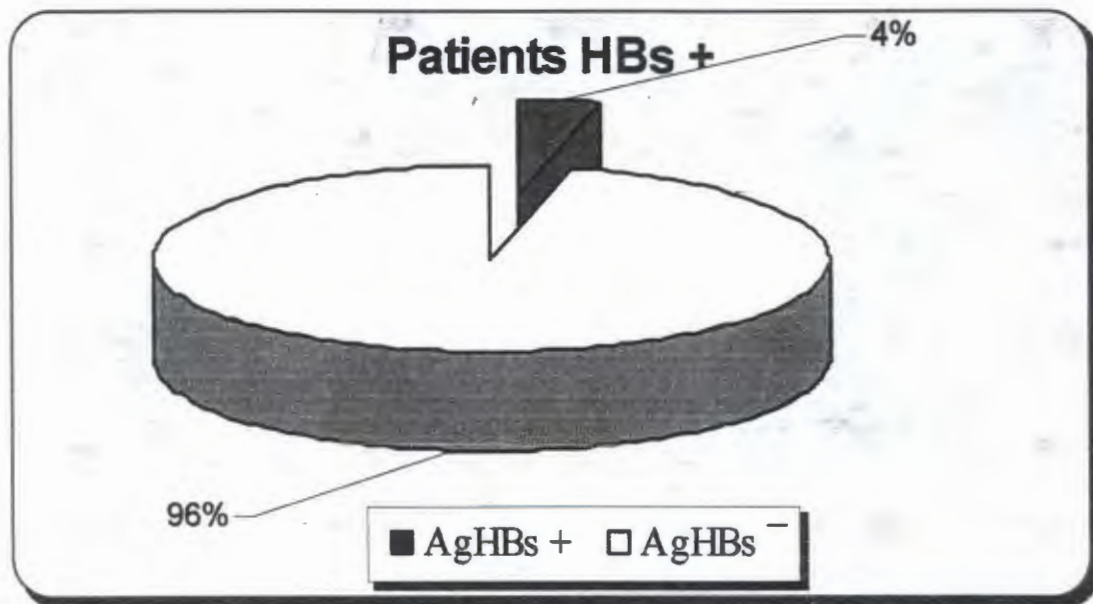


fig.20 : patients Ag HBs+

permis les patients qui traitent dans le service d'hémodialyse, et grâce au test sérologique effectué il y'avait 6 patients qui ont de l'Ag HBs+ ,l'équivalente de 4%.

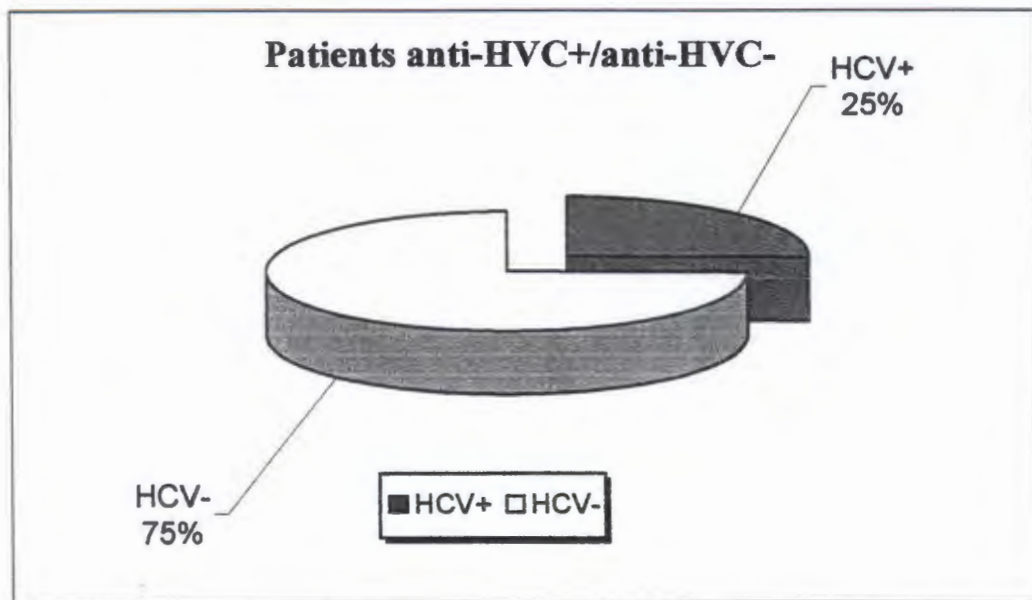


Fig.21 : patients Anti -HCV+ .

-permis les patients qui traitent dans le service d'hémodialyse et grace au test sérologique effectué, il y'avait 40 patients qui ont de l'anti-HCV+l'équivalent de 25%

Sérologie juin 2005 :

HIV : Le dépistage de l'anti- VIH était négatif chez tous les hémodialysés soit 100 % anti-HIV négatifs.

HBV : Le dépistage de l'Ag HBs réalisé par le test EIISA Pasteur 2^{ème} génération était positif chez 06 malades soit 3,79 % Ag HBs positif.

HCV : Le dépistage de l'anti- HCV par le test EIISA murex chez 158 hémodialysés était positif chez 40 malades soit 25,31 % anti-HCV positif.

Co-infection : Parmi les 40 malades HCV positif il y avait 02 patients atteints d'une hépatite virale B (co-infection HCV , HBV soit 1,26 % anti-HCV positif Ag HBs positif).

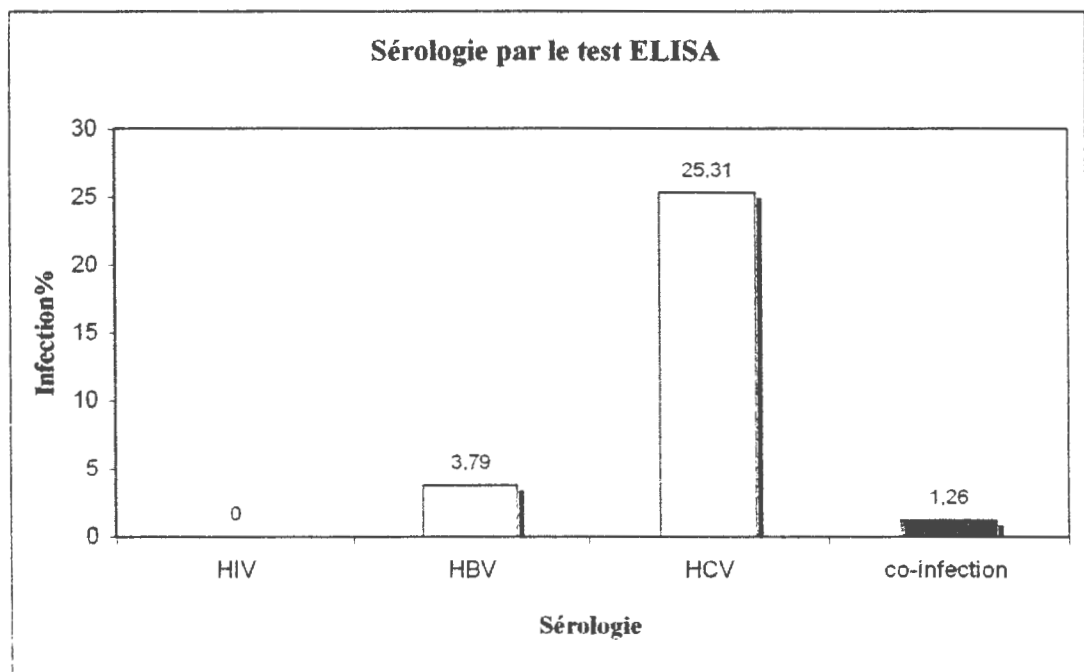


Fig.23 : sérologie juin 2005.

Résultats biochimiques

Les résultats des tests biochimiques (dosage des transaminases, phosphatase alcalines et bilirubine) sur les sérums de sujets HCV séropositifs, selon l'ancienneté et au tranche d'age sont résumées au tableau suivant :

Parmi les 40 malades atteints d'hépatite C, il avait 04 malades qui présentaient une élévation des transaminases, dont 02 patients avaient un taux dépasse deux fois la valeur normale, par contre la phosphatase alcaline était trouvée élevée chez 03 malades parmi les 04 malades qui présentaient l'élévation de transaminase ainsi le taux de bilirubine qui était élevé chez 02 patients dans cette population.

D'après ces résultats, on peut les réorganiser selon le taux des transaminases en 2 populations comme le suivant (tab .9) :

Bilan sérologique HCV+						Bilan hépatique		
Population	groupe	N.B	N.P	Sexe	age	TGP TGO (U/l)	Pal (U/l)	B R B d (mg/l)
Population I	Groupe I	01	K.S	M	52	89	780	05
		01	B.M	M	60	60	490	02
		01	A.O	F	62	100	320	13
	Groupe II	01	A.H	M	08	70	400	10
Population II		36	-	F+M	> 20	18-44	110-220	06-10

Tab.9 : L'ancienneté de la dialyse selon la tranche d'age

	Age	Ancienneté HD					Total selon la tranche d'age
		0-2	3-5	6-9	10-13	>14	
HCV⁺	<20	0	0	0	1	0	01
	20-29	0	0	0	1	2	03
	30-39	0	1	2	5	2	10
	40-49	0	0	2	6	4	12
	50-59	0	1	2	2	4	09
	>60	0	0	1	3	1	05
	Total selon l'ancienneté	0	2	7	18	13	
	HCV⁻	<20	5	2	2	0	0
20-29		8	7	1	0	0	16
30-39		10	8	4	0	0	22
40-49		8	7	4	3	0	22
50-59		15	3	4	0	0	22
>60		14	8	5	0	0	27
Total selon l'ancienneté		60	35	20	3	0	

Il y avait 60 patients qui traitaient depuis 2 ans , etaient tous HCV négatifs (100 %).

Parmi les 37 hémodialysés qui traitaient depuis moins de 5 ans 2 patients atteints d'une hépatite viral C(soit 5.40 % HCV positif).

Ceux qui avaient commencé leur dialyse depuis 6 à 9 ans étaient 27 malades dont 7 patients avaient une hépatite virale C (25,31%).

Le nombre de patients hémodialysés depuis 10 à 13 ans était 21 malades dont 18 patients HCV positifs(soit 85 ,71 % HCV positif).

Enfin les malades qui traitaient depuis 14 ans étaient 13 malades, ils étaient tous HCV positifs (100%).

La moyenne du nombre d'année passée en dialyse pour les 40 patients atteint d'une hépatite virale C est de 11 ans et 9 mois.

La moyenne du nombre d'année passée en dialyse pour les 118 patients HCV négatifs est de 3 ans et 1 mois.

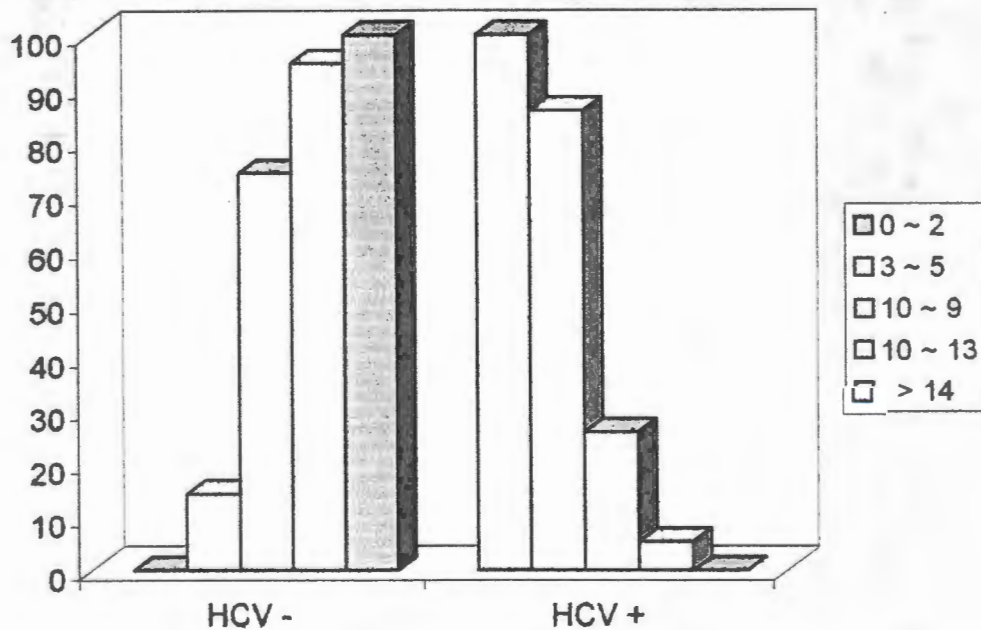


Fig.24 : corrélation entre l'infection par le VHC et l'ancienneté de la dialyse.

La transfusion sanguine et l'hépatite C :

L'hépatite C a constitué depuis sa découverte un risque infectieux transfusionnel majeur jusqu'au début des années 1990, où on a bénéficié d'un test de dépistage de l'hépatite C.

A l'hôpital de Jijel , le dépistage de l'hépatite C est obligatoire à partir de 1995 qui réduit considérablement l'augmentation du nombre des cas d'hépatite C chez les populations nécessitant une transfusion tel que les hémodialysés (l'étude statistique entre 1996 et 2005 montres cette réaction au service d'hémodialyse).

Discussion

II.2-Discussion :

Bien que les travaux épidémiologiques chez les hémodialysés soient nombreux, l'analyse histologique y est rarement effectuée, en plus, dans les différentes situations d'immunosuppression, la prévalence des marqueurs viraux est accrue par rapport à la population générale, on retiendra que l'immunosuppression s'accompagne usuellement d'une multiplication virale persistante, par ailleurs, lors de la multiplication virale, elle est généralement plus importante sur le plan quantitatif que dans la population immunocompétente.

Dans notre étude, on a constaté que :

- Les deux facteurs principaux d'infection sont le nombre d'années de dialyse et le nombre de transfusions.

- Durée de dialyse : il y a une possibilité relative pour une contamination par le virus C engendrée par la durée de dialyse, une longue durée au service d'hémodialyse reste le premier facteur d'une contamination issue d'une transmission nosocomiale par trois mécanismes principaux :

- Le premier représente une transmission manu-portée principalement par le personnel, d'un patient positif à un patient négatif dialysé en même moment dans la même salle, manque de rigueur dans l'application des précautions d'hygiène dite universelles.
- Le deuxième mécanisme est une contamination par le générateur ou moniteur de dialyse; d'un patient dialysé l'après – midi sur un moniteur utilisé pour un patient porteur de VHC et dialysé le matin même sans bien outrant qu'il y'ait en de stérilisation du moniteur entre les deux séances, si le moniteur est incriminé, il faut envisager que le VHC puisse passer dans certaines circonstances, au moins certains types de membranes de l'hémodialyse, pour gagner le circuit dialysât et y rester jusqu'à la dialyse suivante .
- Un troisième mécanisme pourrait faire appel à l'usage de flacons multi doses ou d'autres objets partagés entre plusieurs patients. Ce mécanisme est déjà incriminé dans la transmission du virus de l'hépatite B en dialyse et semble également avoir contribué à la transmission nosocomiale du VHC dans les unités d'hémodialyse.

- Transfusion sanguine: malgré le niveau faible du risque actuel d'hépatite C post-transfusionnelle (après l'obligation de dépistage d'Anticorps anti-VHC chez tous les donneurs de sang), la surveillance des patients transfusés reste indispensable, ce risque est accrue proportionnellement aux nombres de transfusions.

Aujourd'hui, malgré l'application de ces sévères décisions, le risque d'atteinte hépatite C n'exclut pas une origine transfusionnelle chez les receveurs hémodialysés pour trois raisons :

1- la fiabilité et la sensibilité des tests de dépistages : à l'absence des tests détectables l'ARN du VHC dans le sérum suspecté, les tests sérologiques sont arbitrés sa contamination ou pas par le VHC, ces tests qui diffèrent à sa sensibilité, donne par l'une résultat positif et l'autre résultat négatif surmène échantillon.

2- Certains sujets vérimiques ne sont pas détectés par les tests de dépistage d'anticorps, particulièrement ceux dont la vérémie est d'un niveau faible.

3- Ainsi, le risque est liée principalement à la non détection par les tests de dépistage des sujets en phase pré-seroconversion, durant les 3 mois suivant la première rencontre de l'organisme par le virus puisque cette date est difficile à préciser.

Le risque transfusionnel est très minime aujourd'hui, mais il accroît chez les patients hémodialysés polytransfusés.

En revanche, il y a des patients qui n'ont jamais été transfusés mais leur sérologie (HCV) est positive.

Cette étude souligne une prévalence de 25,31% de l'infection à virus C dans l'unité d'hémodialyse de jijel.

En effet, à l'aide de test EIISA 3^{ème} génération « Murex », on a pu déceler l'existence des Anticorps anti- VHC dans le sérum de 40 malades parmi les 158 hémodialysés, ce qui signifie que leur organismes sont à l'état de défense contre le VHC rencontre et connaît par le système immunitaire comme un agent étranger.

Pareillement, nous avons effectué le dépistage de certaines maladies parentéralement transmissibles (hépatite virale B, HIV).

A côté de l'hépatite virale C, on a trouvé six (06) patients porteurs de l'Ag HBs. Ce marqueur fait allustrer que ces patients sont des porteurs chroniques d'hépatite B, parmi eux, il y avait

02 patients qui atteints d'une co-infection justifiée par l'existence de l'Ag HBs et de l'Anticorps VHC dans leurs sérums testés.

Le dépistage des Anticorps VIH₁ ou / et VIH₂ était négatif chez tous les hémodialysés.

L'exploration des différentes fonctions hépatiques est très utile comme un test de confirmation pour toutes les hépatites virales puisque l'organe cible pour ces virus est le foie (hépatocyte).

Les transaminases sont localisées essentiellement dans le foie mais également on les trouve dans le sang par un taux bien défini entre 18-49 U/l. et aucune modification signifie un déséquilibre au fonction hépatique ou une lyse des hépatocytes qui libèrent ces enzymes. Cette enzyme, par le phénomène de diffusion elles passent dans le sang. Généralement, on remarque une différence d'intensité du TGP et TGO pourtant les concentrations des deux enzymes sont à peu près identiques, ceci est due à la localisation cytoplasmique et dans les organes sub-cellulaires du TGO, et lors de la lyse cellulaire, le diversement de TGO dans le sang sera partiel par contre la localisation du TGP dans le cytoplasme et son diversement sera totale, aussi la durée de vie du TGO est inférieure à celle de TGP.

Donc, chaque hypertransaminasémie signifie l'existence d'une cytolypse. L'exploration des phosphatases alcalines et la bilirubine signifient :

- La cholestase est définie par des valeurs des phosphatases alcalines supérieures à la normale,
- l'ictère est défini par l'augmentation de la bilirubine totale ou directe dans le sang.

À partir de ces données et ces résultats obtenus, on a conclu :

Bilan sérologique HCV+						Bilan hépatique
population	groupe	Nb	N.P	sexe	Age	La forme de la maladie
Population I	Groupe I	01	K.S	M	52	Hépatite chronique peu active : cholestase + ictère (symptomatique)
		01	B.M	M	60	
		01	A.O	F	62	
	Groupe II	01	A.H	M	08	Hépatite chronique minime
Population II		36	-	F+M	> 20	Hépatite chronique minime : asymptomatique porteurs sains.

Population I : (ALAT élevée)

Groupe I : contient 03 malades ayant une infection chronique à VHC (hépatite chronique) à ALAT élevée ; elle peut atteindre 3 fois la valeur normale, la même chose pour les phosphatases alcalines et la bilirubine qui sont tous deux élevés.

Groupe II : représenté par un seul patient, il avait seulement une augmentation des transaminases, la phosphatase alcaline et la bilirubine sont normaux.

Population II : (ALAT normale)

Contient 36 malades qu'ils avaient tous un bilan hépatique normale (transaminase, bilirubine et phosphatase alcaline.)

Donc, on estime que l'hépatite virale C chronique chez tous les patients du centre d'hémodialyse est sous deux formes :

1- Hépatite C chronique à transaminases normales

Concernant 90 % des hépatites chroniques C, asymptomatiques

2- Hépatite C chronique à transaminases élevées

Concernant 10 % des hépatites chroniques C, se sont des patients souvent Symptomatiques.

Selon le taux de PAL, on a obtenu deux groupes différents :

- 75 % Hépatite chronique cholestatique peu active (symptomatique).
- 25 % Hépatite chronique minime (asymptomatique).

La population des hémodialysés est l'une des populations à haut risque puisque ses individus ont une relation stricte avec le sang (la voie principale de la transmission du VHC), la prévalence de l'infection par ce virus est 25,32% dans l'unité d'hémodialyse de Jijel, elle est semblable à celle trouvée chez les hémodialysés français (Environ 25 % on des Ac anti-VHC), ce taux est très élevée par rapport à celle obtenue en Europe du nord (01 à 10%),mais reste inférieur à celui qui a été observé aux années passées.

De fait et à partir de l'étude sérologique 2004 et 2005, on remarque que le taux de prévalence de HBV reste toujours très bas à celle de HCV ceci est issue de l'existence d'une vaccination systématique contre le virus de l'hépatite B, ce type de vaccin est réservé en Algérie aux personnes à risque de contamination: le personnel de santé, les patients polytransfusés (Hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux) ... au moment où le vaccin contre le virus de l'hépatite C est à l'étude.

En plus, on observe que le taux de prévalence de l'hépatite B entre l'année 1999 et 2005 est un peu modéré à lien de plusieurs facteurs :

- 2- L'existence d'une vaccination systématique qui réduit la fréquence de propagation de VHB dans le service (de 11 malades HBs⁺ sur 124 hémodialysés en 1999 à 6 malades HBs⁺ parmi 158 hémodialysés en 2005).
- 3- La guérison spontanée ou l'efficacité de vaccin traduite par la disparition de l'Ag HBs et l'apparition des Anticorps Anti- HBs, en effet on a observé un cas d'hépatite B guérit spontanément. Le taux de disparition annuel de l'Ag HBs est inférieur à 3 % par an.
- 4- L'apparition des nouveaux cas contaminés (chez les anciens ou les nouveaux hémodialysés; contamination nosocomiale).

Ainsi, le taux de prévalence de l'hépatite C dans ce service est très élevé, cela peut expliquer par :

- 1- Le nombre élevé des hémodialysés et les sujets porteurs de virus C.
- 2- Le taux de mortalité entre les patients hémodialysé atteint d'hépatite virale C qui arrive au stade de cirrhose.
- 3- L'apparition des nouveaux cas d'hépatite C soit parmi les anciens ou les nouveaux patients; quelque soit le nombre des nouveaux cas positifs, il varie entre 9 et 12 cas

chaque année (1996 – 2000) et entre 3 et 6 cas positifs / ans (2002 jusqu'au aujourd'hui).

4- La possibilité de guérison est très rare.

Le suivi de ces patients est très difficile, l'un des principaux problèmes auxquels le praticien est confronté dans la surveillance d'une personne infectée par le VHC réside dans la difficulté de prévoir l'évolution de la maladie vers la chronicité.

Le patient contaminé doit faire l'objet d'un suivi clinique et biologique régulier. Ce suivi se compose essentiellement de trois phases :

I - Bilan initial.

II - Suivi régulier ou rapproché.

III - Suivi dans le cadre d'une stratégie thérapeutique.

I- bilan initial :

Dès la découverte d'une sérologie VHC positive, le bilan initial se compose d'un bilan chimique et d'un bilan biologique, afin de noter les éventuelles perturbations physiologiques et fonctionnelles de l'individu et l'évolution de la maladie.

I-1- bilan clinique :

Comme chez tous les immunocompétents, la maladie passe inaperçue sauf l'apparition de quelques symptômes comme l'asthénie et la fatigue.

I-2 : Bilan biologique

A - Sérologie de confirmation de VHC

A l'absence d'une confirmation non discutable, elle se fait sur un second prélèvement à l'aide d'un réactif différent du premier, le contrôle a pour but d'éliminer les possibles fausses réactivités relativement fréquentes obtenues avec tous les réactifs commercialisés.

Un examen complémentaire peut être demandé et porté sur les paramètres suivants :

- * Sérologie de l'hépatite virale B.
- * Sérologie de l'VIH.
- * Transaminases et phosphatase alcaline.

II- suivi régulier ou rapproché :

Dans le service d'hémodialyse il est recommandé de faire la sérologie tous les 3 mois et le dosage des transaminases mensuellement.

III- le suivi d'un traitement anti-VHC :

Comme dans tous les autres services du secteur sanitaire de Jijel, les praticiens de ce service ne prescrit pas de médicaments (très coûteux).

Situations diagnostiques particulières :

Parmi les patients hémodialysés atteints d'une hépatite virale C, on peut noter une co-infection avec le VHB ou le VIH.

Co-infection VHC-VHB :

Le suivi pour le VHC est le même et ainsi les mêmes phases pour le VHB, les tests sérologiques concernant la détection des paramètres virologiques et son évolution au cours d'hépatite virale B.

Co-infection VHC-VIH :

L'état sanitaire de sujet sera compliqué pour le suivi, l'immuno-suppression associée à l'infection VIH augmente le risque de progression vers la chronicité de l'hépatite C.

Le suivi de l'hépatite C est très particulier, long, et semblable à celui du VIH: bilan biologique, sérologique, hématologique et immunologique.

Conclusion & Suggestion

Conclusion

III.1- Conclusion :

Le profane comme les spécialistes se posent des questions sur ce mal incurable à ce jour là en laissant des traces indélébiles à toute l'humanité.

L'hépatite C depuis sa découverte est considérée comme une maladie post- transfusionnel qui moissonne ses victimes parmi les malades hémodialysés, mais les progrès technologiques ont permis de mettre à la disposition des laboratoires des techniques diagnostiques aussi variées que la diversité génétique de VHC. En effet, le dépistage de 1^{ère} génération (malgré que ce test est moins fiable) diminue considérablement l'apparition des nouveaux cas.

Le diagnostic sérologique de l'infection VHC se diffère d'un test à un autre suivant les tests de dépistage utilisés. Aujourd'hui, une variété considérable des tests est commercialisée, elle se base sur le principe réactionnel immuno-enzymatique (EIISA) et western Blot. Les méthodes les plus élaborées permettent l'isolement du virus (PCR) sont rarement envisagées pour des situations économiques.

En l'absence d'un vaccin pour l'hépatite virale C, le dépistage de l'HCV reste le traitement prophylactique le plus utilisé et le plus redoutable pour limiter l'apparition des nouveaux cas au sein des populations hémodialysées.

Nos résultats obtenues montrent cette utilité de dépistage dans le service d'hémodialyse où il y'a une diminution remarquable des nouveaux cas infectés par le VHC en se basant essentiellement sur l'isolement des patients et cela depuis 1995 (date de dépistage obligatoire de HCV au secteur sanitaire de Jijel) jusqu'à ce jour.

Suggestion

III. 2- Suggestion

La transmission nosocomiale est l'une des principales voie de propagation de *VHC* dans le service d'hémodialyse, on peut limité ce énorme danger, si on suit et être tenu par certains mesures préventives particulières :

1 - l'information et la surveillance des patients :

1-la certitude d'une contamination par le *VHC* est controlé par plusieurs paramètres : la prévalence de la vérimie et la transaminasemie, de ce fait il faut :

- * contrôle des tranmaminases : au moins une fois tous les trois mois.
- * l'analyse rétrospective par les tests de dépistage des anticorps anti-VHC (2ème et 3ème génération) soit faite systématiquement :
 - en début de traitement par dialyse.
 - quand les transaminases augmentent.
 - après transfusion.

2-un bilan sérologique de tous les hémodialysées doit faire chaque 6 mois.

3-les sujets qui ont une hypertransaminasemie doit subir à une indication thérapeutique par l'interféron.

4-le préférable de traiter la transfusion par les médicaments qui contient Eretropoeitine.

II-précautions vis-à-vis du materiels :

Puisque la dialyse consiste à faire passé le sang du patient dans le générateur, on considère ce dernier le danger majeur de transmission et il faut :

- 1-la stérilisation des générateurs après chaque séance de tout patient .
- 2- la désinfection des surfaces externes, des appareillages et du mobilier après chaque séance.
- 3-il est recommandé de regrouper les patients *VHC*⁺

Lors d'une même séance, permettant une vigilance et une hygiène accrues.

4- le mieux une réservation des générateurs spécialement aux patients *VHC*⁻ POSITIFS.

III-mésures adaptées vis-à-vis du personnels soignants :

1-les personnels chargées de la manipulation doit être très bien informés de tous les risques de qu'ils exposées avant excercent une activité impliquant un contact avec l'agent biologique, cette formation à la sécurité concerne : les risques , vois de pénétration et les moyens de protections.

2-le depistage de l'hépatite C chez ces travailleurs au moins 2 fois par an.

3- en cas ou le soignant est contaminé le centre doit signalir et déclarer comme accident de travail nécessite d'établir le dossier de maladie professionnelle comme il faut soumis au traitement par ineirferon sous la consultation d'un hépatologue.

Bibliographie

Bibliographie

- [1] **Ambroise Martin.** «Introduction au laboratoire de Biochimie médicale ». Ellipse.1995.
- [2] **Bahégay et coll.** Virologie.1995. P 15 - 20.
- [3] **Ballinger A et Pattchett.S.**«Guide de médecine clinique ».Marloine.1997.P 79-80.
- [4] **Borel J.B.**« biochimie pour les cliniciens ». èd-FRISON . Roch. P 55.201.225. 1999.
- [5] **Bricout f et Grimprel E.** « guide de virologie médicale ». 1998. P4.95.
- [6] **Chanel M .** « sémiologie biochimique. » .1991.Ellipses P61.133.
- [7] **Corine Barthet et Anne Bazine.** « guide des analyses spécialisés » . èd pasteur Cerba laboratoire .2003.P426.427.429.430.
- [8] **E pelly .** « maladies infectieuses et tropicales » .19 èd . CMIT. 2004. P 413.417 .
- [9] **Eygment j .Alouf l et montagnier.** « traité de microbiologie clinique » . Piccin .1998. P 62.63.64.65.
- [10] **Ficheux F.G.** « le magazine (reader's digeste sélection).». mai 1997.P47→51.
- [11] **Gasmi.** « hépatites virales » .maison de l'ingénieur .P 276 - 280.
- [12]**Glande Nandin et Nicole Geambach .** « larousse médical ». P 1128 - 1134 .
- [13] **Govindarajan Schin KP et Peers RL .** « fulminant B viral hepatitis role of delta agent gastroentologie . 19884.86.1417-1420
- [14] **Hadjam R.**« guide médical de la famille ». édition encyclopidia. 2003. P 186.
- [15] **Horvath J et Raffanti SP.** « Clinical aspects of the interaction between humain immunodeficiency virus and hépatotropic viruses». Clin infec.Dis 1994. 18:339-349.
- [16] **Housser C, Pol S et Housset B et al .** « Interaction between humain immonudéfiency virus-1 hépatitis delta virus ans hépatitis B virus infection in 260 chronic carriers of hépatitis B virus » Hepatology 1992. 15 :578-589.
- [17] « **Jaboul M et coll.** « hépatite non A- non B chez les hémodialysés diagnostic, prévision et traitement »international year Book of nephrology.
- [18] **Kobayaski M, Tanaka E, Sodeyama T, Urushihara A , Mastumoto A, et Kirysowa K .**« the natural course of chronic hepatitis C: a comparaison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses» Hepatology 1996. 23:695-699.

- [19] Larousse de la santé.1999. P619-620, 691-692.
- [20] Letonturier P. « immunologie générale ». 13^{ème} édition Masson. 1998. P 113.
- [21] Merçellin P. « hépato-gastro-enterologie impact internat ». 1996.P301-316.
- [22] Micoud M. « Médecine et maladie infectieuse ». octobre 1995. p 75 - 90 .
- [23] Nassuf M et coll . « identification of immuno-dominant epitope with the capsid protein of hepatitis C virus» . 1991.
- [24] Pol S et Fontaine H. « Hépatites virales ». encycl.med.chir (elsevier paris) Maladies infectieuses, 8-065-F-10, pédiatrie, 4-310-C-10, 1998.
- [25] Parrier M .« le dictionnaire médicale de la famille » Flammarion.1992. P 54 .
- [26] Prescott L.M, Harley JP et Klein DA.
« Microbiologie ». 2^{ème} édition de Bock université.2003.P890-891, 889.
- [27] Schreder M, Thompson SE, Hadler SC, Berquist KR, Zaidi A, Maynard JE et al .“Hepatitis B in homosexual men: prevalence of infection and factors related to transmission” J.infect.Dis 1982.146:7-15.
- [28] Serfaty L, Chazouilleres O, Penjol-Robert A, Morand-jambert, Dubois C, Chretien Y et al.. « risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection results of a case control study. Hepatology.1997. 26:776-779.
- [29] Smin .« l’infection par l’hépatite C chez les hémodialysés » 1994.
- [30] Tillois P. « hépatite virale, dépistage, prévention , traitement . Juin 1997.
- [31] Tortora G, Funke BR, Case. CL et Martin L .« Introduction à la microbiologie ». éd. De nouveau pédagogique Inc. 2003.P776-778.
- [32] Zylberberg H, Carnot F, Manzer MF, Blancho G, Legendre C et Pol S.
« hepatitis C virus related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation”. 1997.63:158-160.

Les sites:

- [33] [http:// www.doctissimo.fr/html/dossiers/hepatite C-atm](http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/hepatite_C-atm).
- [34][http:// www.santé.gouv.fr/html/dossiers/hepatite_C](http://www.santé.gouv.fr/html/dossiers/hepatite_C).
- [35] Cotine.S.Anatomie du foie, AISM (internet) 1998
- [36] déclaration selon la direction de la santé de la wilaya de jijel.

Annexes

Abréviation utilisées :

AC anti-HIV : Anticorps anti-virus de l'immunodéficience Humain.

AC anti-VHC : Anticorps anti-virus d'hépatite C.

Ag HBs : Antigène d'hépatite B de surface.

ALAT : Alanine aminotransférase.

ARN : Acide Ribonucleique.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

BRBd : Bilirubine direct.

BRBt : Bilirubine totale.

DO : Densité optique.

ELISA : Enzyme-linked immuno sorbent assay.

IFN alpha : Interféron alpha.

IFN .PEg : Interféron polyéthylène Glycol.

LDH : Lactate déshydrogénase.

MDH : Malate déshydrogénase.

PAL : phosphatase alcaline.

PBH : Ponction biopsie hépatique.

PCR : polymérase chain réaction.

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise.

TGP : Transaminase glutamo-pyruvique.

TGO : Transaminase glutamo-oxaloacétate.

VHB : Virus d'hépatite B.

VHC : Virus d'hépatite C.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

Glossaire

Anamnèse : (*gr* . anamnesis, Souvenir) ensemble des renseignements que le medecin recueille en interrogeant un malade sur l'histoire de sa maladie.

Arthralgie : (*gr* . arthron, articulation), Douleur articulaire.

Ascit : Epanchement d'un liquide séreux dans la cavité péritonéale, provoquant une distension de l'abdomen.

Asthénie : (*gr* . force) affaiblissement générale de l'organisme ; fatigue.

Carcinome : (*gr* . karkinoma, tumeur cancéreuse). Cause développée à partir d'un tissu épithélial.

Contage : (*lat* contagium), contact d'une personne avec un sujet atteint d'une infection contagieuse, susceptible de transmettre cette infection.

Dépistage : action de dépister découvrir une latente grâce à des examens médicaux.

Diagnostic : (*gr* . diagnôsis, connaissance) identification la nature et la cause de l'ffection dont un patient est atteint.

Hémodialyse : Epuration extra rénale du sang effectué grâce à un appareil extérieur au corps. le rein artificiel.

Insuffisance rénale : Réduction de la capacité des reins à assure la filtration et l'élimination des produits de déchet du sang, à contrôler l'équilibre du corps en eau et en sels et à régulariser la pression sanguine.

Immunosuppression : déficience des mécanismes immunitaires *syn*, déficit immunitaire : immuno-dépression, immunodéficience.

Rash cutané : (mot *engl*) Méd.èruption cutanée de courte durée.

Psychiatrie spécialité Maladies dans l'objet est l'étude et le traitement des maladies mentales. des troubles psychologiques .

Stéatose : infiltration ou dégénéresouce grasseuse d'un tissu d'un orange.

Transfusion : (*lat* . transfusion) injection , dans une veine d'un malade, de sang ou d'un produit dérivé préalablement prélevé sur un ou plusieurs donneurs ou sur le malade de lui-même.

Nom et prénom : Chéraitia Wassila Feltane Nihad Khaldi Salima	Date de soutenance : 25.09.2005
---	---

Titre : hépatite C : dépistage, diagnostic et suivie chez les hémodialysés

Nature du diplôme : Diplôme d'étude universitaire appliquée . DEUA

Option : Analyses biologiques et biochimiques.

Résumé :

L'hépatite virale C est l'une des principaux problèmes mondiaux et le plus dangereux par sa propagation silencieuse et la rapidité d'évolution vers la chronicité (cirrhose et cancer du foie, le traitement (interféron) existe mais avec un taux de reponse inattendue, le vaccin reste l'espoire attendue.

Le dépistage des anticorps sériques anti-HCV responsables de l'infection reste la solution du premier ordre dans la lutte contre cette maladie.

Notre but de cette étude sera donc de montrer l'intérêt de l'épistage des Ac anti-HCV par le test ELISA qui reste le test le plus répandue qui permet d'apprécier et de suivre l'une des principaux victime de cette maladie : les gents hémodialysés.

Summary:

Viral hepatitis C is one of the most dangerous problems in the word, which has a silent propagation and a quick evolution towards chronicity (cirrhosis and liver cancer). A treatment exists (interferon), but the later has unexpected responses. The vaccine remains the only wish.

The detection of anti HCV (hepatitis C virus, which is responsible of the disease) antibodies remains the best solution to fight against this disease.

The purpose of our study is to show the interest of the detection of anti HCV antibodies by ELISA test, which is the widely used test that allows the valuation and the control of one of the principal victims of the disease; people being under hemodialysis.

الملخص:

التهاب الكبد الفيروسي ج أحد المشاكل العالمية وأخطرها بسبب انتشاره الهاديء وسرعة تطوره إلى الحالة المزمنة منها إلى (تشمع الكبد وسرطان الكبد)، العلاج (أنترفيون) موجود لكن نسبة الإستجابة غير متوقعة أما التلقيح ضد المرض فهو الأمل المنتظر.

الكشف عن الأجسام المضادة المصلية ضد الفيروس ج المسؤول عن العدوى يبقى الحل ذو الإختيار الأول للدفاع ضد هذا المرض.

هدفنا من هذه الدراسة سوف يكون إذن توضيح أهمية الكشف عن أجسام المضادة للفيروس ج بواسطة تقنية ELISA التي تبقى التقنية الأكثر انتشارا والتي تسمح بتقييم ومتابعة أحد أهم ضحايا هذا المرض: مرضى مصلحة تصفية الدم.

Les mots clefs :

Hépatite C, dépistage, diagnostic, HCV, hémodialysés, immunosuppression.