

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD-DAHLAB-BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



THEME :

**L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C CHEZ LES HEMODIALYSÉS
ET LES TRANSPLANTÉS RENaux AU NIVEAU DU CHU DE FRANTZ
FANON. BLIDA (2014 - 2017).**

Thèse d'exercice de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie

Session : septembre 2018

Présenté par :

- BOUGUERA OKBA
- BRAHMI CHAKIB
- NACEF MOUNA.

Soutenu publiquement le 13/09/2018 Devant le jury composé de :

- **Pr BELOUNI** ; Professeur en microbiologie. CHU Frantz Fanon à Blida, faculté de médecine de Blida: **Président de jury** .
- **Dr Louafi** ; Maître assistant en néphrologie. CHU Frantz Fanon à Blida: **Examinatrice** .
- **Dr Bouleghraief** ; assistant en néphrologie; CHU Frantz Fanon Blida: **Examineur** .
- **Dr Mahfoud** ; Maître assistant en microbiologie. CHU Frantz Fanon à Blida, Faculté de médecine de Blida: **Promoteur** .

REMERCIEMENTS:

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

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre promoteur **Dr. MAHFOUD**, qui nous a permis de bénéficier de son encadrement.

Nos vifs remerciements vont également au **PR. BELLOUNI** pour l'intérêt qu'il a porté à notre étude en acceptant de presider le jury.

Par l'occasion; nous tenons à remercier **Dr. LOUAFI** et **DR. BOULEGHRAIEF**, pour leur accueil au sein de l'unité d'hémodialyse et l'unité de néphrologie au CHU Frantz Fanon à Blida, et pour l'honneur qu'ils nous font en siégeant dans ce jury.

Bien sûr nous n'oublions pas de remercier toute l'équipe de l'unité de sérologie au CHU Frantz Fanon à Blida pour leur aide.

Enfin, nos remerciements iront à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'exécution de ce travail dont l'empreinte restera plus encore dans nos mémoires.

DÉDICACES :

(1)

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que, Je dédie cette thèse ...

À mes chers parents:

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À mes chères et adorables sœurs

AYA, la prunelle de mes yeux, et LEMYA la douce, au Coeur si grand,

À mes chers amis:

MAHMOUD, ABDELLEAH, HALIM, FAROUK et MOURAD

À R43 team:

FARES, HOUSSEM et ZAKARIA

Enfin, Une speciale dédicace à mon grand père, ALLAH ychafih

OKBA

(2)

Je dédie cette thèse particulièrement à

Mes parents, pour leur soutien,

Mes frères et mes soeurs, et à mes

neveux Ghiles et Yanis je leurs souhaite que de joie et de bonheur dans la vie

ainsi que, mon promoteur Dr Mahfoud pour toutes les heures et l'énergie qu'il nous a consacrée, je tiens également à remercier mes amis d'avoir cru en moi.

De même je dédie ce travail à toute personne m'ayant soutenue et encouragée durant ces 6 ans d'études interminables.

CHAKIB

(3)

Je dédie ce travail:

A mes chers parents: NOURA et AHMED

Pour votre soutien inconditionnel dans mon parcours; et dans tout les évènements de ma vie

Pour votre compréhension; votre patience

Cette thèse me donne l'opportunité de vous remercier mais aussi de vous dire que je vous aime. les mots ne seront jamais assez pour vous dire tout l'amour et tout l'estime que je vous porte

Je t'aime papa

A toute ma famille

A tous mes amis

MOUNA

Sommaire:

| | |
|-----------------------------|------|
| Liste des abréviations..... | V |
| Liste des figures..... | VII |
| Liste des tableaux..... | VIII |

| | |
|--------------------|----|
| -Introduction..... | 01 |
| -Historique..... | 02 |

PARTIE I : PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Virologie

| | |
|---|----|
| I-1- | |
| Taxonomie..... | 03 |
| I-2- Structure et Organisation génomique..... | 04 |
| I-2-1- Structure..... | 04 |
| I-2-2- Organisation génomique..... | 04 |
| I-2-2-A- Les régions non codantes..... | 04 |
| I-2-2-B- La région codante..... | 05 |
| I-3- Les protéines virales..... | 05 |
| I-3-1- Les protéines structurales..... | 05 |
| I-3-2- Les protéines non structurales..... | 05 |
| I-4- Variabilité génétique du VHC..... | 06 |
| I-5- Cycle cellulaire du VHC..... | 08 |

Chapitre II : Epidémiologie:

| | |
|---|----|
| II-1- Dans le monde..... | 10 |
| II-1-1- Chez la population générale..... | 10 |
| II-1-2- Chez les hémodialysés et le transplantés rénaux..... | 14 |
| II-2- Dans le Maghreb..... | 14 |
| II-3- Au Maroc..... | 15 |
| II-4- En Algérie..... | 15 |
| II-5- Modes de transmissions..... | 16 |
| II-5-1- Chez la population générale..... | 16 |
| II-5-2- Chez les hémodiamysés et les transplantés rénaux..... | 17 |

Chapitre III : Histoire naturelle

| | |
|---|----|
| III-1- Chez la population générale..... | 18 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| III-1-1- L'infection aiguë..... | 18 |
| III-1-2- L'infection chronique..... | 18 |
| III-1-3- Complications..... | 19 |
| III-1-3-1- Cirrhose..... | 19 |
| III-1-3-2- Carcinome Hépatocellulaire..... | 20 |
| III-1-4- Manifestations extra-hépatiques..... | 20 |
| III-2- Chez l'hémodialysé chronique..... | 21 |
| III-2-1- L'infection aiguë..... | 21 |
| III-2-2- L'infection chronique..... | 22 |
| III-2-2-A- Caractéristiques des Transaminases chez l'hémodialysé chronique VHC+..... | 22 |
| III-2-2-B- Caractéristiques de l'histologie hépatique chez l'hémodialysé chronique VHC..... | 22 |
| III-3- Chez les transplantés rénaux..... | 23 |
| III-3-1- Histoire naturelle..... | 23 |
| III-3-2- Modification de la virémie du VHC après transplantation rénale..... | 23 |
| III-3-3- Evolution de l'histologie hépatique chez les transplantés rénaux VHC (+)..... | 23 |
| III-3-4- Influence du VHC sur la survie des patients transplantés rénaux..... | 24 |
| III-3-5- Influence du VHC sur la survie des greffons rénaux chez les patients VHC(+). | 24 |

Chapitre IV : Diagnostic

| | |
|---|----|
| IV-1- Dépistage..... | 24 |
| IV-2- Diagnostic proprement dit..... | 25 |
| IV-2-1- Diagnostic de l'infection virale..... | 25 |
| IV-2-1-A- Diagnostic sérologique..... | 25 |
| IV-2-1-B- Diagnostic virologique..... | 27 |
| IV-2-2- Génotypage..... | 27 |
| IV-2-3- Fibrotest et Actitest..... | 28 |
| IV-3- Recommandation pour les hémodialysés et les transplantés..... | 28 |
| IV-3-1- Chez le hémodialysés..... | 28 |
| IV-3-1- Chez les transplantés rénaux..... | 28 |
| IV-4- Interprétation des résultats..... | 29 |
| IV-4-1- Hépatite aiguë C..... | 29 |
| IV-4-1-A- Chez la population générale..... | 29 |
| IV-4-1-B- Chez l'hémodialysé chronique..... | 30 |
| IV-4-2- Hépatite chronique C..... | 31 |
| IV-4-2-A- Chez la population générale..... | 31 |
| IV-4-2-B- Chez l'hémodialysé chronique..... | 31 |

Chapitr V: Traitement

| | |
|--|----|
| V-1- Chez l'hémodialysé..... | 32 |
| V-1-1- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines..... | 32 |
| V-1-2-Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir..... | 33 |
| V-1-3- Sofosbuvir+ Daclatasvir pendant 24 semaines..... | 33 |
| V-1-4- Glecaprévir + Pibrentasvir pendant 12 semaines..... | 34 |
| V-2- Chez les transplatés rénaux..... | 35 |

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE :

Chapitre I : Materiels

| | |
|---|----|
| I-1- Non biologique..... | 37 |
| I-1-1- Automates..... | 37 |
| I-1-2- Consommables..... | 38 |
| I-1-3- Verrerie..... | 38 |
| I-1-4- Autres..... | 38 |
| I-2- Biologique..... | 39 |
| I-2-1- Les prélèvements..... | 39 |
| I-2-1-A- Technique de prélèvement..... | 39 |
| I-2-1-B- Conditions de prélèvement..... | 39 |
| I-2-1-C- Technique de conservation..... | 40 |
| I-2-1-D- Transport..... | 40 |
| I-2-2- Les réactifs..... | 41 |

Chapitre II : Méthodes

| | |
|---------------------------------------|----|
| II-1- ELISA troisième génération..... | 42 |
| II-1-1- Principe..... | 42 |
| II-1-2- Objectifs..... | 43 |
| II-1-3- Etapes..... | 43 |

Chapitre III: Description des lieux

| | |
|----------------------------------|----|
| III-1- Unité d'hémodialyse..... | 45 |
| III-2- Unité de néphrologie..... | 46 |

Chapitre IV:

| | |
|--|----|
| IV- Etude chez les hémodialysés..... | 47 |
| IV-1 Caractéristiques de la population étudiée..... | 47 |
| IV-1-1- Caractéristiques sociodémographiques..... | 47 |
| IV-1-1-A- Répartition des patients hémodialysés par sexe..... | 47 |
| IV-1-1-B- La moyenne d'âge chez les hémodialysés..... | 48 |
| IV-1-1-C- Répartition des hémodialysés par wilaya d'habitat..... | 48 |
| IV-1-1- D- Répartition par année de début de dialyse..... | 49 |
| IV-1-2- Caractéristiques cliniques des patients..... | 50 |
| IV-1-2-1- Répartition des patients hémodialysés par présence ou absence d'HTA..... | 50 |
| IV-1-2-2- Répartition des hémodialysés selon le facteur du diabète..... | 51 |
| V- Etude chez les transplantés rénaux..... | 52 |
| V-1- Caractéristiques de la population étudiée..... | 52 |
| V-1-1 Caractéristiques sociodémographiques..... | 52 |
| V-1-1-A- Répartition des transplantés rénaux par sexe..... | 52 |
| V-1-1-B- Répartition des transplantés rénaux en fonction de l'âge..... | 53 |
| V-1-1-C- Répartition par lieu d'habitat..... | 53 |
| V-1-2- Caractéristiques cliniques des patients..... | 54 |
| V-1-2-A- Répartition des transplantés par HTA..... | 54 |
| V-1-2-B- Répartition des transplantés par diabète..... | 55 |
| V-1-2-C- Répartition des transplantés selon le lieu de la greffe..... | 56 |
| V-1-3- Répartition selon le donneur..... | 57 |
| V-1-3-A- Répartition selon la relation donneur/receveur..... | 57 |
| V-1-3-B- Répartition selon l'âge des donneurs..... | 58 |
| VI- Resultats..... | 59 |
| VI-1- Chez les hémodialysés..... | 59 |
| VI-2- Chez les transplantés..... | 59 |

| | |
|-----------------|----|
| Conclusion..... | 62 |
|-----------------|----|

| | |
|----------------------------------|----|
| Références bibliographiques..... | 63 |
|----------------------------------|----|

Liste des abréviations:

| | |
|---------------------------------|---|
| AES : | Accident d'Exposition au Sang. |
| ALAT : | Alanine Amino Transférase. |
| AND : | Agence Nationale de Documentation. |
| ARN : | Acide Ribo-Nucleique. |
| ARN_m : | Acide Ribonucléique Messenger. |
| ASAT : | Acide Aspartique Amino Transférase. |
| Ca : | Calcium. |
| CD₈ : | Complexe de Différenciation 8. |
| CHU : | Centre Hospitalo Universitaire. |
| CIMRA : | Chemi luminescent Microparticle Immunoassay. |
| CIDAG : | Centre d'Information et de Dépistage Anonyme et Gratuit. |
| CAP-CTM : | Cobas AmpliPrep- Cobas TaqMan. |
| EIA : | Test ImmunoEnzymatique. |
| ELISA : | Enzyme Linked Immuno Sorbant assay. |
| EPO : | ErythroPOeistine. |
| ERA/EDTA : | European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association |
| HAS : | Haute Autorité de Santé. |
| HDC : | Hémodialyse(é) chronique. |
| HGF : | Hépatocytes growth Factor. |
| HVR : | Région HyperVariable. |
| IFN : | Interféron. |
| IFNα : | Interféron alpha. |
| INPES : | Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. |
| IRES : | Internal Ribosome Entry Site. |
| Kb : | KiloBase. |
| LDL : | Lipoprotéine de basse densité. |
| LVP : | Lipoviroparticles. |
| MMx : | Master Mix. |
| MSPRH : | Ministère de la Santé, de Population et de la Réforme Hospitalière. |
| NANBH : | Hépatites Non-A Non-B. |
| NC : | Non Codante. |
| nm : | Nanomètre. |
| NS : | Non Structurale. |
| NTPase : | Nucléotide Phosphatase. |
| OMS : | Organisation Mondiale de la Santé. |
| PCR : | Polymérase Chain Réaction. |
| POCT : | Point of Care Testing. |
| PTB : | Polypyrimidine Tract-Binding protein |
| SRB1 : | Récepteur Scavenger Type B. |
| Tox IV : | Toxicomanes IntraVeineux. |
| TROD : | Test Rapide d'Orientation diagnostique. |
| UI : | Unité Internationale. |
| USA : | United states of América. |
| VHB : | Virus de l'Hépatite B. |

VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus d'immunodéficience humain.

Liste des figures:

| N° de la figure | Titre de la figure | Page |
|------------------------|---|-------------|
| 01 | Structure de VHC. | 03 |
| 02 | L'organisation génomique du VHC. | 04 |
| 03 | Arbre phylogénétique représentant les différents génotypes et sous-types du VHC. | 06 |
| 04 | La répartition géographique des différents génotypes du VHC. | 07 |
| 05 | Cycle de multiplication du VHC. | 08 |
| 06 | Processus d'entrée du VHC. | 09 |
| 07 | Prévalence de l'infection par VHC et répartition des génotypes dans le monde. | 10 |
| 08 | Prévalence de l'infection par VHC (ARN positif) dans la populations générale, par régions de l'OMS, avec des intervalles d'incertitude. 2015. | 12 |
| 09 | Incidence de l'infection par VHC dans la population générale, par régions de l'OMS, 2015. | 13 |
| 10 | Mortalité des infections par différentes Hépatites virales. | 13 |
| 11 | La distribution géographique et génotypique du VHC dans le Maghreb. | 15 |
| 12 | L'incidence mensuelle de l'Hépatite virale C en 2014 en Algérie. | 16 |
| 13 | Histoire naturelle de l'infection par VHC. | 21 |
| 14 | Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par le VHC. | 30 |

La liste des tableaux:

| N° du tableau | Titre du tableau | Page |
|----------------------|---|-------------|
| 01 | La prévalence de l'infection par VHC chez les populations à risque dans le Maghreb. | 14 |
| 02 | La distribution géographique des géotypes du HCV au Maghreb. | 15 |
| 03 | Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti-VHC (Chevaliez <i>et al.</i> , 2011). | 26 |
| 04 | Les recommandations pour les géotypes 1 et 4. | 35 |
| 05 | Les recommandations pour les géotypes 2,3, 5 et 6. | 36 |
| 06 | Comparaison entre le traitement avant et après la transplantation rénale. | 36 |

Introduction:

Les infections virales hépatotropes peuvent poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques chez les patients dialysés et chez les transplantés rénaux. Les modes de contamination sanguins et nosocomiaux du virus de l'hépatite C expliquent sa fréquence dans cette population. ⁽²⁰⁾

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) représente un problème de santé publique mondial à l'origine d'une importante morbi-mortalité, plus de 170 million de personnes dans le monde sont infectées par le VHC. Et depuis sa découverte en 1989⁽¹⁾, le virus de l'hépatite C n'a cessé de faire l'objet de recherches intensives, en raison de la prise de conscience progressive de sa gravité. ^(18,10)

Les pays en voie de développement sont bien plus touchés que les pays d'Europe de l'Ouest ou d'Amérique du Nord. ⁽¹⁾

En néphrologie, le risque infectieux, notamment viral et particulièrement par le VHC est très élevé, d'une part, en raison de l'abord vasculaire régulier et d'autre part, à cause de l'altération des défenses immunitaires induite par l'insuffisance rénale chronique.

L'hépatite virale C (HCV) demeure la principale infection virale chez les hémodialysés chroniques (HDC). Elle constitue un problème de santé publique chez cette population, de part, sa prévalence élevée, et son risque d'évoluer vers la chronicité et de développer une cirrhose et un hépatocarcinome. ⁽⁶⁾

Chez les transplantés rénaux, l'infection par le VHC constitue la cause la plus fréquente des maladies hépatiques après transplantation rénale, sachant que la durée de dialyse et le mode de dialyse sont considérés les principaux facteurs de risque d'infection par le VHC chez cette population. Il a également été montré que chez l'insuffisant rénal terminal, la survie est meilleure chez les sujets bénéficiant d'une transplantation rénale que chez ceux restant en dialyse. ⁽¹⁵⁾

Historique :

On peut schématiquement distinguer trois périodes dans l'histoire de ce virus:

1- La période de la contamination (1970-1988):

Durant deux décennies, le virus de l'hépatite C, parfois présent dans des produits sanguins insuffisamment contrôlés, infecte les malades transfusés. Ce mode de contamination devient le pourvoyeur de la majorité des hépatites C dites post-transfusionnelles, et il touchera la grande majorité des hémophiles. Mais la transfusion n'est pas le seul mode de contamination.

Avant 1990, il existait un risque de transmission nosocomiale du virus (les contaminations à l'hôpital). Enfin, de mauvaises conditions d'hygiène lors d'une séance d'acupuncture, de tatouage ou de percement d'une oreille peuvent entraîner une contamination.⁽³²⁾

2-La période de la découverte du virus (1989-90):

En 1989, une équipe américaine de la société Chiron et des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (cet organisme est une agence du département de la santé américain) démasque enfin le virus dont on soupçonnait l'existence depuis les années 1970.⁽³²⁾

En 1990, la loi française impose un contrôle biologique draconien des produits sanguins.

Le nouveau virus apparaît alors dans de nombreuses publications. Longtemps appelé non A - non B, il change de nom et devient le virus de l'hépatite C.⁽³²⁾

Sa mise en évidence rend possible la mise au point de tests diagnostiques. Mais déjà un constat s'impose; les sujets atteints sont de plus en plus nombreux.⁽³²⁾

3-La période des 3T (après 1990):

La loi sur la transfusion a considérablement réduit l'incidence de la maladie sans toutefois l'annuler. Principalement parce que les victimes connaissant leur statut séropositif ne représentent que la moitié des séropositifs VHC.⁽³²⁾

L'autre moitié constitue autant de vecteurs involontaires de l'extension de l'épidémie. Les toxicomanes par voie intraveineuse sont la catégorie la plus touchée par le VHC. Parmi les séropositifs VHC, la majorité sont des toxicomanes ou des transfusés avant 1990, le reste étant des personnes ayant des concentrations de transaminases (enzymes du foie) anormalement élevées. C'est pourquoi les politiques de dépistage se focalisent actuellement sur les trois T: Toxicomanes, Transfusés avant 1990 et Transaminases élevées (les transaminases sont des enzymes que l'on peut doser grâce à un test sanguin. Leur présence témoigne d'une agression du foie).⁽³²⁾

En 2001, 3 618 décès étaient associés au virus de l'hépatite C, soit 6,1 décès pour 100 000 habitants. Selon l'association SOS hépatites, en 2013, on estime qu'environ 3500 décès par an sont associés à l'hépatite C. Le nombre de personnes ayant

été en contact avec le virus est de plus de 367 000 dont seulement 57,4 % connaissent leur statut de séropositivité. Entre 10 et 20 % des personnes qui développent une hépatite chronique C auront une cirrhose, et 1 à 5 % développeront un cancer du foie. Ces chiffres inquiétants soulignent l'importance du dépistage et du traitement, d'autant que ce dernier permet d'obtenir un taux important de guérison.⁽³²⁾

I- Virologie:

I-1- Taxonomie :

- Famille : Flaviviridae.
- Genre : hepacivirus.
- Plusieurs génotypes : 7 types (1 à 7),⁽²²⁾ et de nombreux sous types au sein de chaque types (1a, 1b, 1c ...).
- Taille : 56 à 65 nm.
- Génome : ARN à simple brin, linéaire, de polarité positive, d'environ 9,6 Kb.
- Capside : icosaédrique.
- Enveloppe : dérivé des membranes nucléaires.
- Replication : cytoplasmique.⁽¹⁹⁾

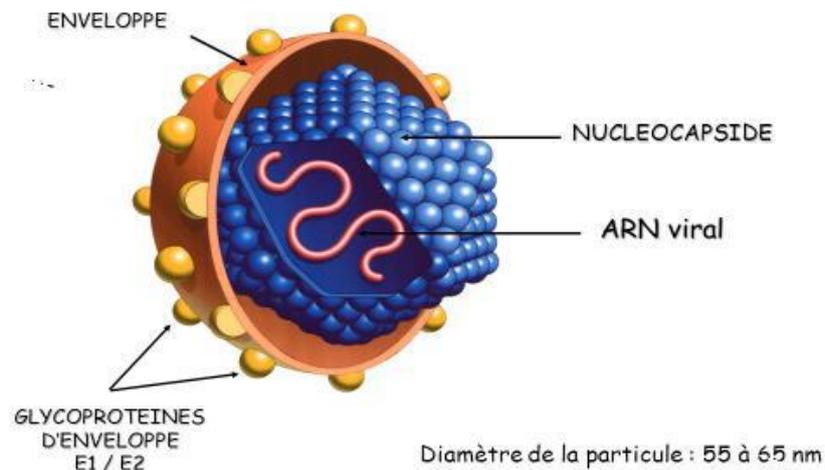


Figure 01: Structure de virus de l'Hépatite C.

I-2-Structure et organisation génomique

I-2-1- Structure:

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae*, genre *hépacivirus*. Il se caractérise par une enveloppe de 55 à 65 nm de diamètre qui entoure une capsidie icosaédrique, laquelle héberge un génome d'ARN. ^(19,33)

- **L'enveloppe:** il s'agit d'une enveloppe lipidique qui entoure la nucléocapsidie (capsidie), elle provient des membranes du réticulum endoplasmique des cellules infectées, et sur laquelle sont ancrées sous forme d'hétérodimères deux glycoprotéines virales E1 et E2, ces dernières permettent au virus de se fixer sur la cellule du foie (hépatocyte) avant d'y pénétrer. ⁽¹⁹⁾

- **La capsidie protéique:** est formée par l'oligomérisation de la protéine core, il s'agit d'une coque constituée de protéines permettant de protéger le virus. ⁽³³⁾

- **Le génome:** est une molécule d'acide ribonucléique (ARN) linéaire, monocaténaire, de polarité positive et d'une longueur de 9500 à 12500 nucléotides. ⁽³³⁾

I-2-2- Organisation génomique:

Le génome du VHC comporte une région codante flanquée à ses deux extrémités 5' et 3' de régions non-codantes. ⁽¹⁹⁾

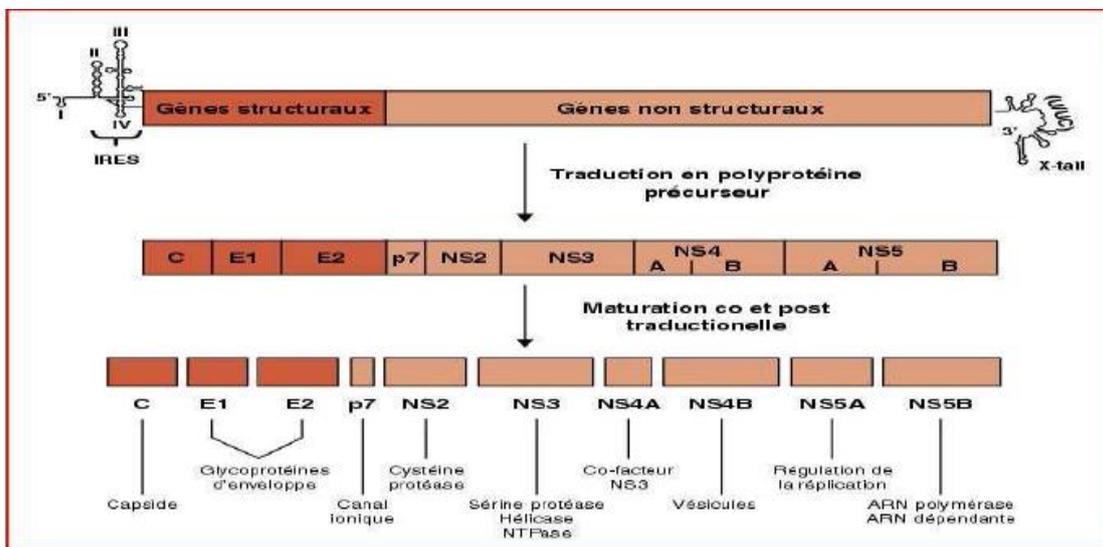


Figure 02: L'organisation génomique du virus de l'Hépatite C

I-2-2-A- Les régions non codantes (NC):

- La région 5'NC:

L'extrémité 5' est une région hautement conservée d'une longueur de 341 à 349

nucléotides. Elle forme une structure secondaire et tertiaire comprenant 4 domaines majeurs (I à IV), un pseudo-noeud et une hélice. Elle joue un rôle important dans la synthèse de protéines virales par la régulation négative de la traduction des protéines virales et l'initiation de la traduction. ⁽¹⁹⁾

- La région 3'NC:

C'est une courte séquence non-traduite, qui renferme une région très conservée de 98 nucléotides, qui permettrait l'initiation de la synthèse du brin complémentaire d'ARN négatif au cours de la réplication. ⁽¹⁹⁾

I-2-2-B- La région codante:

Cette région comporte un cadre de lecture ouvert unique, formée de plusieurs gènes qui codent pour une polyprotéine précurseur de toutes les protéines virales structurales et non structurales du VHC. ⁽¹⁹⁾

I-3- Les protéines virales:

I-3-1- Les protéines structurales:

- **La protéine de la capsid C (Core) codée par le gène C:** les molécules de protéines C natives se lient à l'ARN viral ce qui déclenche leur polymérisation indispensable à la construction de la capsid, elle interagit avec de nombreux constituants cellulaires et elle est également capable de moduler l'expression de certains gènes du cycle cellulaire. ⁽¹⁹⁾

- **Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 codées par les gènes E1 et E2 :** Ce sont des protéines transmembranaires, organisées en complexes hétéro-dimériques non covalents ancrés dans l'enveloppe virale par leur extrémité carboxy-terminale.

✓ La glycoprotéine E1 porte le peptide nécessaire à la fusion après l'endocytose de l'enveloppe virale avec la membrane de l'endosome.

✓ La glycoprotéine E2 est responsable de l'attachement des particules à la cellule, elle présente à son extrémité N-terminale une région hypervariable (HVR1) qui renferme au moins un des déterminants antigéniques, cible identifiée d'anticorps. ⁽¹⁹⁾

I-3-2- Les protéines non structurales:

- **La protéine p7 codée par le gène p7:** cette protéine forme un canal ionique à Ca^{2+} , impliquée également dans la réplication du virus. ⁽¹⁾

- **La protéine NS2 codée le gène NS2:** cette protéine est une métalloprotéase douée d'une activité autocatalytique dépendante du zinc qui permet la coupure de la jonction NS2-NS3. ^(1,19)

- **La protéine NS3 codée par le gène NS3:** c'est une protéine hydrophile présentant une triple activité enzymatique:

- ✓ Une activité sérine protéase.
- ✓ Une activité NTP ase (phosphatas des nucléotides).
- ✓ Et une activité hélicase.^(1,19)

- **La protéine NS4A codée par le gène NS4:** elle permet l'activation et la stabilisation de la sérine protéinase NS3, l'ancrage de NS3, l'interaction avec la NS5A et la régulation de la phosphorylation de NS5A.^(1,19)

- **La protéine NS4B codée par le gène NS4:** elle induit la formation de vésicules intracellulaires servant de support à la réplication du virus.⁽²⁶⁾

- **La protéine NS5A codée par le gène NS5:** elle joue un rôle important dans la régulation de la réplication et semblerait intervenir dans la résistance du virus à l'IFN α .^(1,19)

- **La protéine NS5B codée par le gène NS5:** elle correspond à l'ARN polymérase ARN dépendante du virus indispensable à la réplication viral.^(1,19)

I-4- Variabilité génétique du VHC:

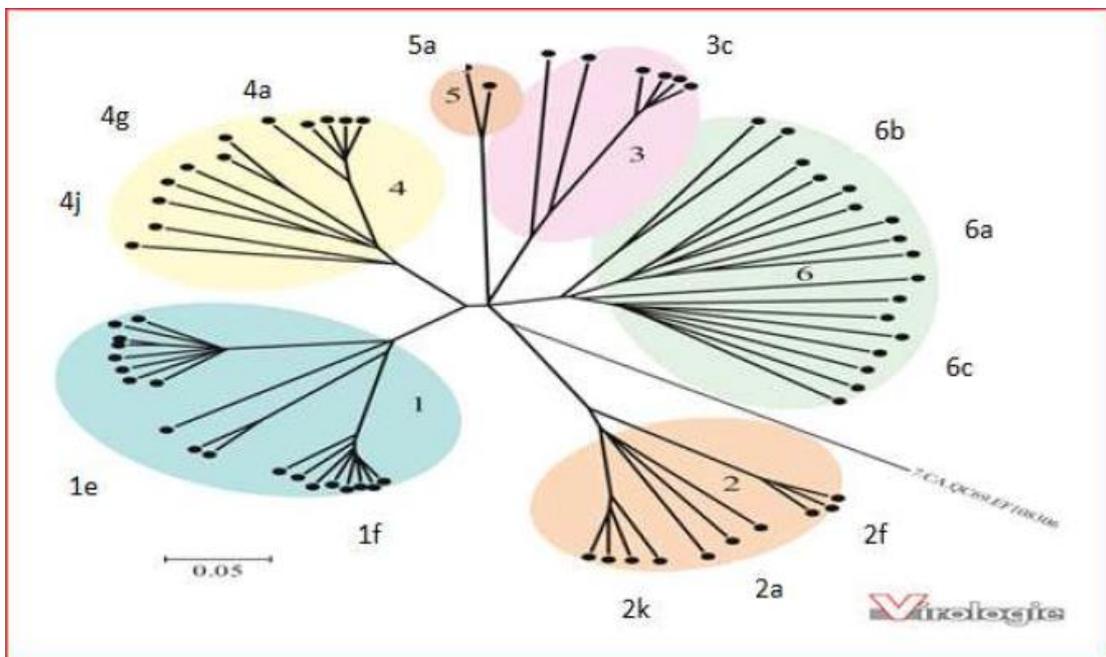


Figure 03: Arbre phylogénétique représentant les différents génotypes et sous-types du VHC.⁽³²⁾

La variabilité génétique du VHC est fréquente notamment au niveau des régions codant pour les protéines d'enveloppe. Cet aspect résulte essentiellement de la survenue de mutations lors de la réplication virale. ⁽⁹⁾

L'analyse des séquences nucléotidiques complètes d'un grand nombre de souches virales de provenances géographiques variées a mis à ce jour en évidence sept génotypes ⁽²⁶⁾ (définis par une homologie de structure inférieure à 70 %) et plus de 70 sous-types: ⁽⁹⁾

- ✓ Les génotypes 1, 2 et 3 touchant le Japon, l'Europe de l'ouest et l'Amérique du nord. ⁽³⁴⁾
- ✓ Le génotype 4 rendant compte de la majorité des infections en Afrique centrale et du nord ainsi que dans le Moyen-Orient. ⁽³⁴⁾
- ✓ Le génotype 5 sévissant notamment dans les populations d'Afrique du Sud. ⁽³⁴⁾
- ✓ Le génotype 6 essentiellement limité au Sud-Est Asiatique. ⁽³⁴⁾

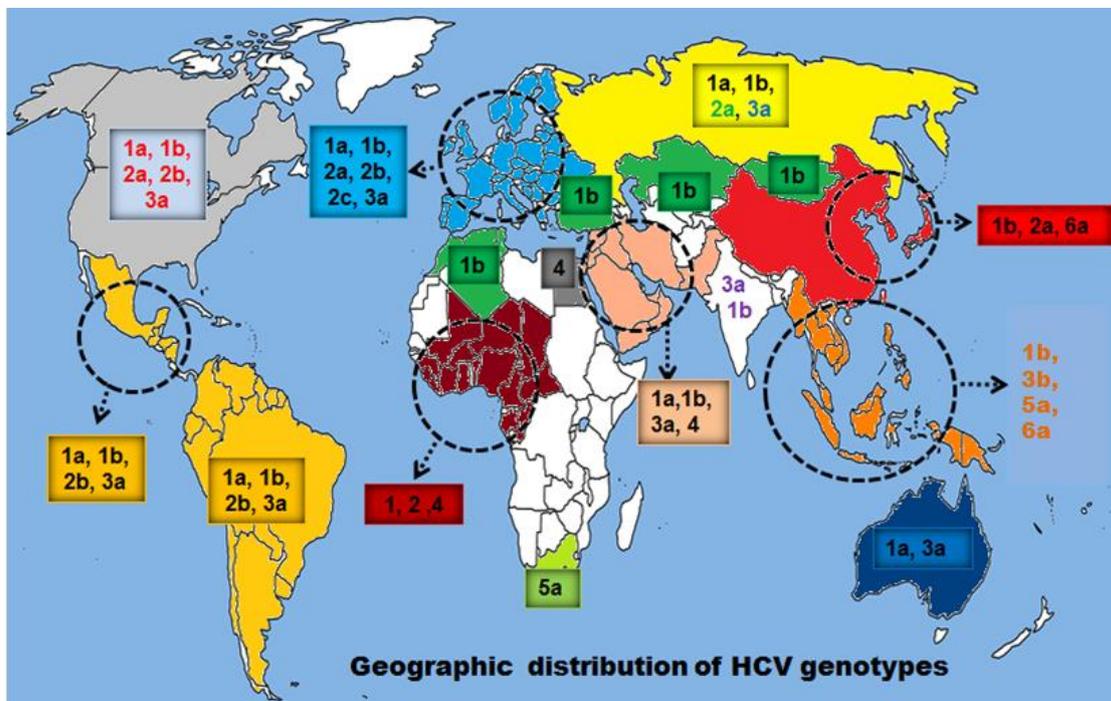


Figure 04 : la répartition géographique des différents génotypes du VHC. ⁽³⁴⁾

Si la sévérité de l'atteinte hépatique est variable d'un génotype à un autre selon certains auteurs, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) affirme, dans ses recommandations aux patients, qu'« il n'y a pas de génotype plus grave mais des génotypes plus difficiles à traiter ». C'est pourquoi la connaissance du génotype conditionne essentiellement la réponse au traitement. ⁽²⁶⁾

Le génotype 1 est majoritaire chez les transfusés et les hémodialysés et dans les cas sporadiques, alors que les génotypes 2 et 3 prédominent chez les toxicomanes, et sont généralement associés à une bonne réponse thérapeutique. ⁽²⁶⁾

I-5- Cycle cellulaire du VHC:

L'élucidation du cycle de vie du VHC s'est avérée très importante dans le développement de nouvelles molécules anti-HCV. ⁽²⁶⁾

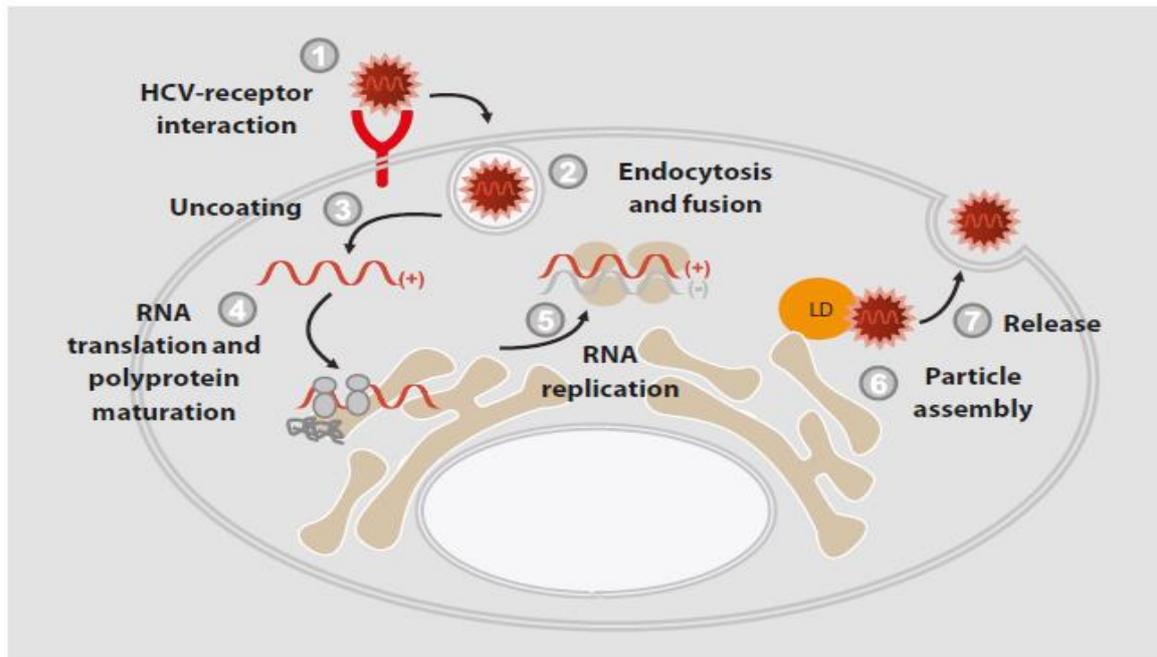


Figure 05 : cycle de multiplication du VHC.

- **Entrée du VHC :** Le processus de l'entrée du VHC est méticuleusement orchestrée et implique de nombreux récepteurs cellulaires, tout d'abord la LVP se lie aux glycosaminoglycanes, récepteurs LDL et aux récepteurs Scavenger classe B type 1 SR-B1, l'interaction entre le VHC et le SR-B1 induit des changements conformationnels à l'enveloppe virale E2, conduisant à la liaison de E2 à la tetraspanine CD81 et les protéines de jonction serrées (occludine et claudine-1) formant ainsi un complexe qui déclenche l'internalisation du virus du VHC par endocytose médiée par la clathrine, le faible pH dans le compartiment endosomal induit des changements conformationnels majeurs de la glycoprotéine E1 conduisant ainsi à la fusion membranaire et à la libération du capsid dans le cytoplasme. ⁽²⁶⁾

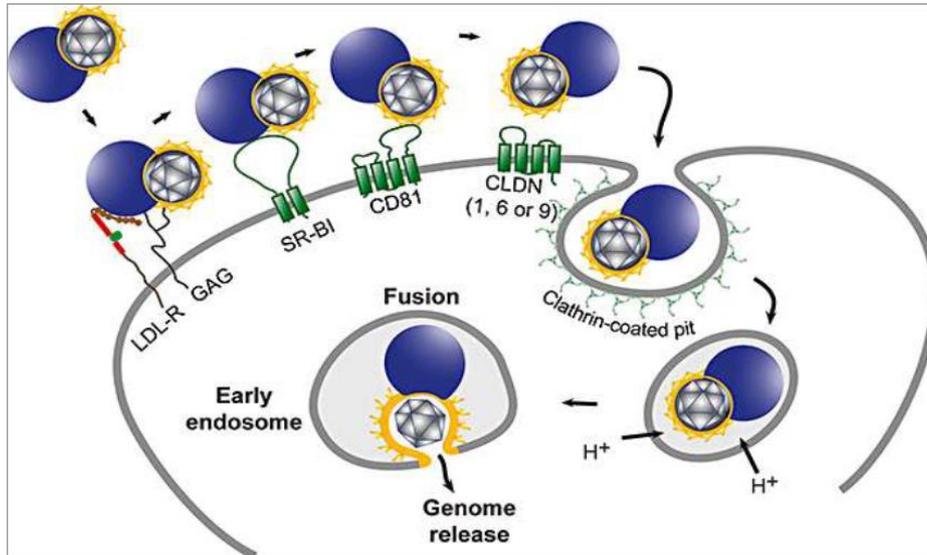


Figure 06 : Processus d'entrée du VHC.

- **La traduction de l'ARN et la maturation de la polyprotéines:** après la décapsidation, l'ARN viral se trouvant seul dans le cytoplasme est considéré par la cellule hôte comme un ARNm et est directement traduit par les ribosomes cellulaires reconnaissant le IRES localisé dans la région 5'NC du genome viral, ou se fixent les sous unités 40S des ribosomes directement au contact du codon initiateur inclus dans sa structure. Sachant que la PTB et la hnRNPI peuvent jouer un rôle dans l'initiation de la traduction car elles sont capables d'interagir spécifiquement avec l'IRES. La région X conservée de la région 3'NC du genome viral régule la traduction du cadre de lecture ouvert par l'intermédiaire de la PTB qui faciliterait l'interaction avec la région 5'NC. (26)

Le cadre de lecture ouvert contient 9024 à 9111 nucléotides en fonction du génotype viral. Sa traduction aboutit à la production d'une polyprotéine virale unique qui est ensuite clivée pour donner naissance aux différentes protéines virales; structurales (protéines de capsid, glycoprotéine d'enveloppe E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS4A et NS5B). (26)

La polyprotéine virale est ensuite adressée à la membrane du reticulum endoplasmique, où des peptidases cellulaires assurent le clivage de la protéine de la capsid et des deux glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 ainsi que la p7. (26)

Les protéines non-structurales sont clivées par deux protéases virales. La protéase autocatalytique NS2-NS3 assure le clivage en cis entre les protéines NS2 et NS3. La sérine protéase NS3 s'associe à son cofacteur NS4A pour assurer le clivage de l'ensemble des jonctions NS3 / NS4A, NS4A / NS4B, NS4B / NS5A et NS5A / NS5B. (26)

Il existe des protéines virales supplémentaires synthétisées par le biais d'un glissement ribosomique au cours de la traduction, c'est le cas de la protéine F qui est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codante pour la protéine de la capsid. (26)

- **Réplication de l'ARN génomique:** La synthèse des ARN viraux génomiques est assurée par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (protéine NS5B) qui s'assemble avec les autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) et des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication. Cette ARN polymérase synthétise un brin d'ARN de polarité négative à partir du génome viral qui servira à son tour de matrice pour la synthèse de nouveau brin d'ARN de polarité positive. Ces derniers seront encapsidés et serviront à la formation de nouveaux virions ou seront utilisés comme ARNm pour la synthèse des protéines virales. ⁽²⁶⁾

- **Assemblage et excrétion des virions:** Les connaissances des modalités de l'assemblage et d'excrétion des virions sont encore partielles, du fait des limites des modèles d'étude. L'assemblage est déclenché par l'interaction de la protéine de capsid avec l'ARN génomique, aboutissant à la formation des particules virales. Cette étape semble se dérouler à l'intérieur du réticulum endoplasmique par analogie avec les flavivirus, les nucléocapsides nouvellement formées pourraient ensuite s'envelopper par bourgeonnement dans les membranes du réticulum endoplasmique et de l'appareil de golgi. Les mécanismes d'excrétion des virions ne sont pas connus et font sans doute appel à l'appareil sécrétoire cellulaire. ⁽²⁶⁾

III- EPIDEMIOLOGIE:

II-1-Dans le monde :

II-1-1- Chez la population générale

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème majeur de santé publique mondiale.

- La prévalence :

Selon l'OMS, en 2015, la prévalence est estimée à 71 millions de personnes qui vivaient avec une infection par le VHC dans le monde, représentant 1 % de la population. ⁽¹³⁾

Par rapport au VHB, la prévalence de l'infection par le VHC est plus faible, mais plus hétérogène, avec des différences entre les régions et les pays de l'OMS. ⁽¹³⁾

La propagation par rupture des pratiques de contrôle des infections ou l'utilisation de drogues injectables peut expliquer ce modèle. ⁽¹³⁾

L'infection par le VHC est inégalement répartie dans le monde. On distingue schématiquement plusieurs zones endémiques (selon le taux de l'infection) :

- ✓ Zone de forte prévalence (plus de 2,9 %) : l'Egypte de 9% jusqu'à 50% dans certaines zones rurales égyptiennes. (22,35)
- ✓ Zone de moyenne prévalence (1 à 2,9%) : Chine, USA, France. (22,35)
- ✓ Zone de faible prévalence (< à 1 %) : Libya, Iran, Arabie Saoudite. (22,35)

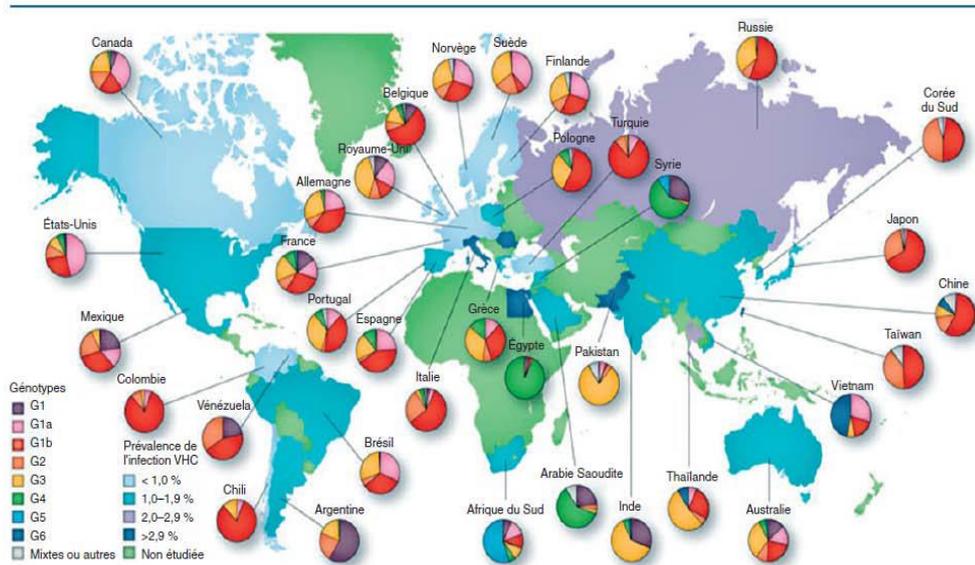


Figure 07 : Prévalence de l'infection par le VHC et répartition des génotypes dans le monde. (22)

- ✓ L'infection par le VHC est plus fréquente chez les patients transplantés rénaux et hémodialysés que dans la population générale, et a un impact significatif sur la survie de ces patients. (20)
- ✓ La prévalence de l'infection par le VHC varie entre 10 et 65 % selon les zones géographiques. (20)
- ✓ Elle est significativement corrélée à la durée de la dialyse et au nombre de produits sanguins transfusés. (20)
- ✓ La prévalence de l'infection par le VHC a diminué significativement depuis l'introduction de différentes mesures préventives : dépistage systématique des produits sanguins et des greffons, utilisation de l'érythropoïétine (EPO) et respect des règles d'hygiène. (20)
- ✓ La contamination persiste, avec une incidence actuelle de 0 à 2,4 % par an, selon les centres. (20)

-Incidence :

Les estimations tirées de la modélisation suggèrent que, dans le monde entier, en 2015, il y avait encore 1.75 million de nouvelles infections au VHC (taux d'incidence global : 23.7 pour 100 000). (13)

Les zones à taux élevé d'infection sont situées dans la région de la méditerranée orientale (62.5 pour 100 000) et la Région européenne (61,8 pour 100 000). (13)

En 2015, le nombre estimé de personnes nouvellement infectées (N = 1,75 million) a dépassé le nombre estimatif de personnes décédées par une infection au VHC

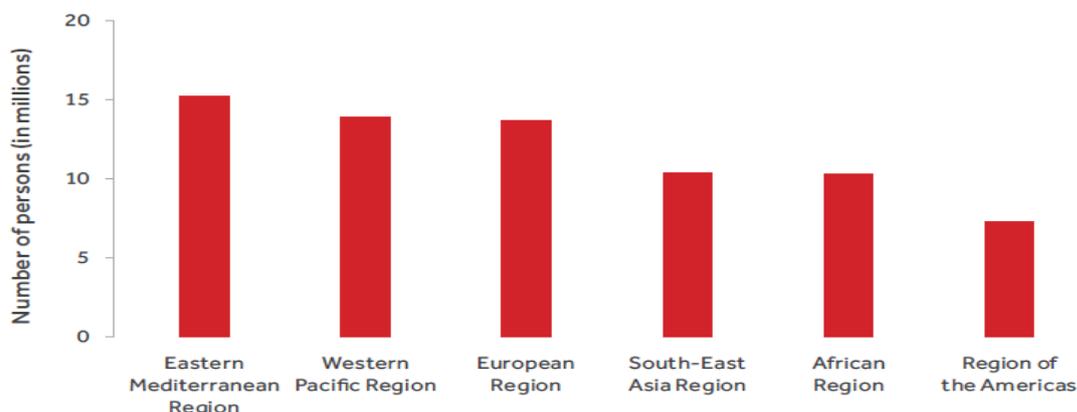
en phase finale (N = 399 000) et guéries (N= 843 000), l'épidémie mondiale peut continuer à se développer en grandeur en l'absence d'interventions à grande échelle. ⁽¹³⁾

Mortalité :

En 2015, l'hépatite virale a entraîné 1,34 million de décès, un bilan de mortalité inférieur par rapport à celui lié à la tuberculose (1,37 million de décès, sans tuberculose associée au VIH) et supérieur à celui du VIH (1,06 million de décès) ou au paludisme (0,44 million de décès). ⁽²²⁾

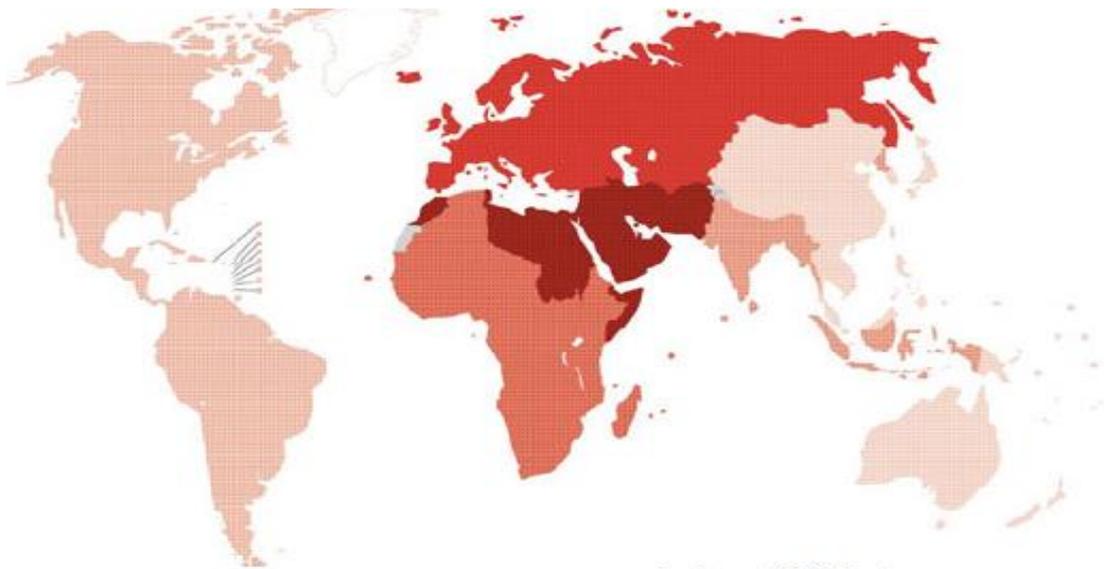
De ces décès, 96 % sont le résultat de complications de l'infection par le VHB chronique (66%) et du VHC (30%), tandis que l'hépatite A et l'hépatite E représentaient respectivement 0,8 % et 3,3 % des décès. ⁽¹³⁾

Parmi les complications à long terme des infections par le VHB et le VHC, la cirrhose (720 000 décès) représente plus de décès que le carcinome hépatocellulaire (470 000 décès). ⁽¹³⁾



| WHO region | Estimates of the prevalence of HCV infection (%) | | | Estimated number of persons living with HCV (millions) | | |
|------------------------------|--|------------|------------|--|-----------|-----------|
| | Best | Lower | Higher | Best | Lower | Higher |
| African Region | 1.0 | 0.7 | 1.6 | 11 | 7 | 16 |
| Region of the Americas | 0.7 | 0.6 | 0.8 | 7 | 6 | 8 |
| Eastern Mediterranean Region | 2.3 | 1.9 | 2.4 | 15 | 13 | 15 |
| European Region | 1.5 | 1.2 | 1.5 | 14 | 11 | 14 |
| South-East Asia Region | 0.5 | 0.4 | 0.9 | 10 | 8 | 18 |
| Western Pacific Region | 0.7 | 0.6 | 0.8 | 14 | 10 | 15 |
| Total | 1.0 | 0.8 | 1.1 | 71 | 62 | 79 |

Figure 08: Prévalence de l'infection par HCV (ARN positif) dans la population générale, Par régions de l'OMS, avec des intervalles d'incertitude. 2015 ⁽¹³⁾



Incidence of HCV infection

| WHO region | Map key | Incidence rate (per 100 000) | | Total number (000) | |
|------------------------------|---------|------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| | | Best estimate | Uncertainty interval | Best estimate | Uncertainty interval |
| African Region | | 31.0 | 22.5–54.4 | 309 | 222–544 |
| Region of the Americas | | 6.4 | 5.9–7.0 | 63 | 59–69 |
| Eastern Mediterranean Region | | 62.5 | 55.6–65.2 | 409 | 363–426 |
| European Region | | 61.8 | 50.3–66.0 | 565 | 460–603 |
| South-East Asia Region | | 14.8 | 12.5–26.9 | 287 | 243–524 |
| Western Pacific Region | | 6.0 | 5.6–6.6 | 111 | 104–124 |
| Global | | 23.7 | 21.3–28.7 | 1 751 | 1 572–2 120 |

Figure 09: Incidence de l'infection par HCV dans la population générale, par régions de l'OMS, 2015: 1.75 millions nouvellement infectés en 2015. ⁽¹³⁾

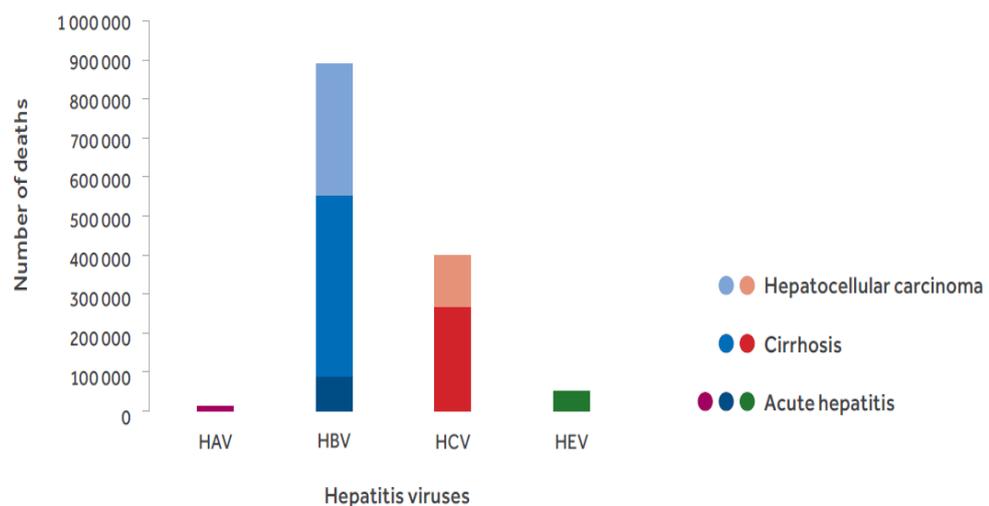


Figure 10 : Mortalité des infections par les différentes Hépatites virales. ⁽¹³⁾

II-1-2- Chez les hémodialysés et les transplantés rénaux :

L'infection par le VHC est plus fréquente chez les patients transplantés rénaux et hémodialysés que dans la population générale, et a un impact significatif sur la survie de ces patients. La prévalence de l'infection par le VHC varie entre 10 et 65% selon les zones géographique , et elle est significativement corrélée à la durée de la dialyse et au nombre de produits sanguins transfusés .

La prévalence de l'infection par le VHC a diminué significativement depuis l'introduction de différentes mesures préventives; dépistage systématique des produits sanguins et des greffons, utilisation de l'erythropoïétine (EPO) et respect des règles d'hygiène. La contamination persiste, avec une incidence actuelle de 0 à 2.4% par an, selon les centres. ⁽²¹⁾

II-2- Dans Le Maghreb :

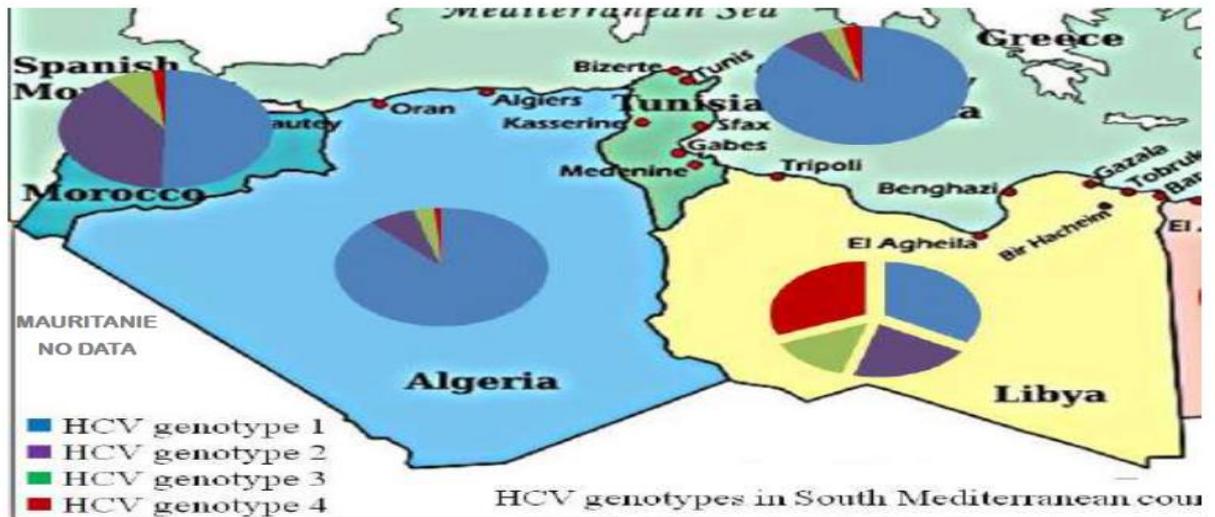
- La prévalence : comme indiqué dans le tableau suivant :

| Prévalence du VHC population a risque au Maghreb | | | | |
|--|---|---|---|--|
| | Hémophile | Hémodialysé | TOX IV | HIV |
| ALGERIE | 30% Hospital study N.Saidane et al 2010-2011 | 21.7% Mahiou 2015 23.8% MSPRH 2005 |  | 6% El kettar Hospital study 2008 |
| LIBYA |  | 42.5% El Zouki et al 1993 | 94.2% Mirzoyan 2010 | 46% (Children) Yerly 1998-1999 |
| MOROCCO | 42.4% Benjelloun 1996 | 68.3% Sekkat 2003-2004 | 22.9% HIV integrated B 2011-2012 | 5.4% Rebbani 2006-2010 |
| TUNISIA | 50.5% Djebbi,2003 | 22.24% Ayed,2001 | 29.1% Tunisia Ministry Health 2009 | 39.7% Kilani 1997–2005 |

K-SAIDANI Hôpital Central de l'Armée. Alger rd MASL Meeting May, 5th -6th ,2016

Tableau 01 : La prévalence de linfection par VHC chez les populations à risque dans le Maghreb. ⁽⁷⁾

Epidémiologie moléculaire du VHC au Maghreb



MEDITERRANEAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES: Viral Hepatitis A to E in South Mediterranean

| | G1a | G1b | G1 other | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | Mixed/ other |
|---|-------|-------|----------|-------|-------|---------|------|----|--------------|
|  | 12.2% | 57% | | 11.3% | 10% | 4.7% | 0.9% | | 4% |
|  | 4.9% | 14.6% | 13.2% | 14.9% | 16.7% | 35.7.8% | | | |
|  | 0.7% | 75,2% | | 22,7% | | 0,7% | | | 0,7% |
|  | 1.4% | 82.6% | | 10.1% | 1.4% | | | | 4.3% |

Figure 11 et Tableau 02 : La distribution géographique des génotypes du HCV dans le Maghreb. ⁽⁷⁾

II-3- Au Maroc:

On estime que la prévalence de VHC en dialyse est de 32% et l'incidence est de 9.4% par an. ⁽⁷⁾

II-4- En Algérie:

En Algérie, la prévalence des anticorps anti-VHC est de :

- ✓ 00,49 % chez les donneurs de sang
- ✓ 23,80 % chez les hémodialysés,
- ✓ 31 % chez les hémophiles. ⁽⁷⁾

Elle serait d'au moins 1 %. ⁽⁷⁾

Le génotype prédominant en Algérie est le génotype 1, représentant 78 % des cas.

Les Wilaya les plus touchées sont:

- M'sila, incidence de 11,60 cas pour 100.000 habitants. Les deux communes les plus touchées sont M'sila (37,3 % des cas) et Magra (32,8 %). ⁽²⁰⁾

- A Tamanrasset, le taux d'incidence a chuté, passant de 20,95 à 10,49 cas pour 100.000 habitants. Plus, de la moitié des cas (59,16 %) ont été notifié dans la commune de Tinzaouatine. ⁽⁷⁾

- La wilaya d'Oum El Bouaghi a enregistré un taux d'incidence de 9,03 cas pour 100.000 habitants, soit 65 cas au total dont 61,5 % ont été notifiés dans la commune d'Oum El Bouaghi et 20 % à Aïn M'lila. ⁽⁷⁾

- A Tébessa, l'incidence enregistrée est de 8,72 cas pour 100.000 habitants avec 78,5 % des cas notifiés dans la commune de Tébessa. ⁽⁷⁾

- Les tranches d'âge les plus touchées sont les 40-49 ans et les 60 ans et plus. ⁽⁷⁾

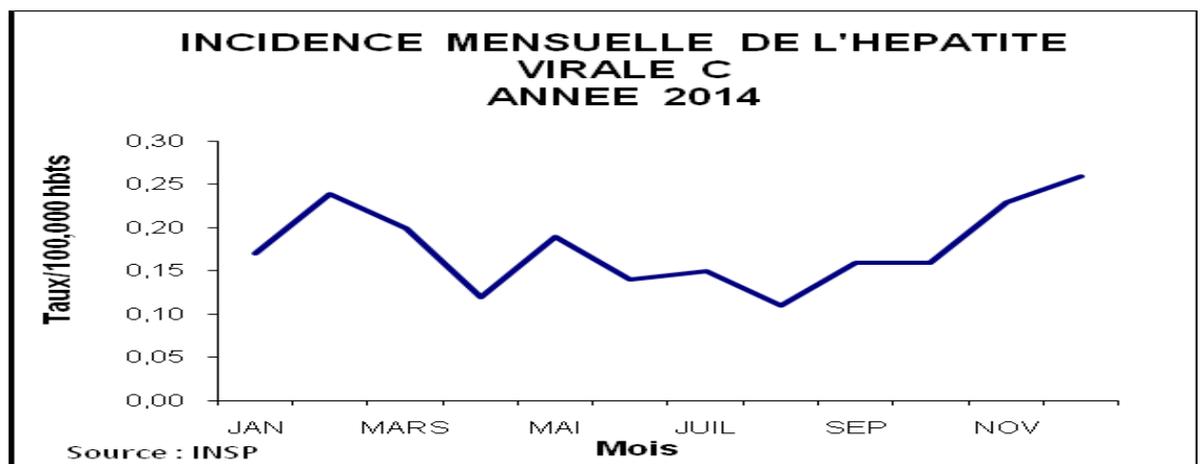


Figure 12: L'incidence mensuelle de l'hépatite virale C (en 2014) est stable avec 2,10 cas pour 100.000 habitants. ⁽²⁰⁾

II-5- Modes de transmission:

II-5-1- Chez la population générale:

-L'hépatite C se transmet quasi-exclusivement par voie sanguine, mais d'autres modes de transmission sont retrouvés. ⁽³⁶⁾

-La toxicomanie intraveineuse (et/ou intranasale) est liée au partage de seringues et du matériel accessoire (récipient, filtre, paille). ⁽³⁶⁾

- Le risque de transmission verticale mère-enfant est estimé à 5 %. Le suivi prospectif d'enfants nés de mères VHC+ pendant au moins 18 mois et au-delà pour ceux qui étaient infectés montre qu'une clairance spontanée est observée chez 27 % des enfants infectés. La résolution de l'infection, plus fréquente avec le génotype 3, survient à l'âge préscolaire. L'infection chronique est habituellement asymptomatique à l'âge pédiatrique. ⁽³⁶⁾

- Le taux de transmission par voie sexuelle chez les partenaires hétérosexuels se déclarant monogames de malades atteints d'HVC serait de l'ordre de 0,07 % par an. Le risque semble maximal si les rapports ont lieu pendant les règles, s'ils sont de nature traumatiques et en cas d'infections génitales. La transmission sexuelle est principalement décrite chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et séropositifs pour le VIH. ⁽³⁶⁾

- Le risque de contamination après un accident d'exposition au sang (AES) avec du matériel souillé est de 3 à 10 % si une virémie du patient est connue. ⁽³⁶⁾

- La transmission entre personnes vivant sous le même toit est possible en cas de partage d'objets de toilette (brosses à dents, ciseaux, rasoirs, coupe-ongles...) à l'origine de petites plaies. ⁽³⁶⁾

- La transfusion de sang ou de produits dérivés du sang est rendue marginale depuis l'introduction du diagnostic sérologique viral chez les donneurs (risque résiduel estimé à 1/10 000 000 dons). ⁽³⁶⁾

II-5-2- Chez les hémodialysés et les transplantés rénaux :

Les principaux modes de contamination sont une contamination interhumaine (possiblement manuportée), ou une transmission par du matériel contaminé. ⁽²⁵⁾

En fait, la transmission du VHC est associée de façon prédominante à un non-respect des règles d'hygiène universelles, et la transmission par le matériel de dialyse est anecdotique. Un strict respect de ces règles d'hygiène a permis d'annuler la transmission nosocomiale du VHC dans certains centres et l'isolement des patients infectés par le VHC ou l'utilisation de machines de dialyse dédiées n'est pas recommandée. ⁽²⁵⁾

III- Histoire naturelle:

III-1- Chez la population générale:

Une fois que le diagnostic d'hépatite chronique C est posé, 75 % des personnes atteintes auront un taux de transaminases élevé nécessitant une évaluation de l'état du foie.

Chez les personnes ayant des transaminases normales, une surveillance régulière demeure suffisante. ⁽²⁷⁾

III-1-1- Infection aiguë:

Après une incubation de 4 à 12 semaines, Chez la majorité des personnes infectées, l'hépatite virale C aiguë est asymptomatique. ⁽²⁷⁾ Elle est caractérisée par:

-Elevation de l'activité sérique des transaminases (en particulier l'ALAT), habituellement modérée (moins de 10 fois la limite supérieure de la normale). ⁽²⁷⁾

-Les éventuels symptômes sont non-spécifiques:

- ✓ Fatigue,
- ✓ Nausées,
- ✓ Douleurs de l'hypochondre droit,
- ✓ Ictère, témoin d'une atteinte hépatique, présent dans près de 10% des cas, associe des urines foncées, par élimination de bilirubine conjuguée, et des selles décolorées. ⁽²⁷⁾

L'état signant d'une hépatite aiguë apparaît dans un délai de 1 à 6 mois. Le virus se développe rapidement. ⁽²⁷⁾

L'HCV ne semble pas capable d'induire d'hépatites fulminantes en l'absence de co-infection par un autre virus hépatotrope. Il favorise leur survenue en cas de co-infection avec le virus de l'hépatite B ou celui de l'hépatite A. ⁽²⁷⁾

La guérison de l'hépatite aiguë survient spontanément dans 20% des cas, biologiquement constatée par une normalisation des transaminases à la 10^{ème} semaine et une baisse significative des anticorps anti-VHC. ⁽²⁷⁾

La grande majorité des sujets infectés connaît une évolution chronique de l'infection par incapacité de l'organisme à éliminer totalement le virus. ⁽²⁷⁾

III-1-2- Infection chronique:

-Elle est définie par la persistance de la répllication virale au delà de 06 mois après l'épisode aiguë. ⁽²⁷⁾

-Sur le plan biologique, l'hépatite C chronique s'accompagne d'une élévation chronique de l'activité sérique de l'ALAT, qui est typiquement modérée et fluctuante et peut rester dans les limites de la normale pendant des périodes prolongées, malgré la persistance de l'infection et l'évolution des lésions hépatiques. ⁽²⁷⁾

-Sur le plan clinique et en l'absence de complications, le principal symptôme associé à l'hépatite chronique c'est l'asthénie, qui peut être invalidante. Elle peut être associée à divers signes spécifiques. ⁽²⁷⁾

-La biopsie du foie permet d'apprécier la gravité de la maladie hépatique et d'établir le pronostic de l'infection. ⁽²⁷⁾

-Les paramètres étudiés sont:

- ✓ Le degré d'inflammation du tissu hépatique (activité de la maladie).

- ✓ Le niveau d'accumulation de la fibrose. ⁽²⁷⁾

-Ils sont mesurés par différentes scores histologiques (score de Knodell, score Metavir, score d'Ishak). ⁽²⁷⁾

-Le spectre de l'hépatite C chronique s'étend de l'hépatite chronique peu active avec peu ou pas de fibrose à l'hépatite chronique très active avec fibrose extensive (très exposée à la survenue des complications). ⁽²⁷⁾

-La fibrose due au VHC se définit comme un mécanisme de cicatrisation pathologique consécutif à une agression persistante du foie par le virus qui entraîne une inflammation chronique et la destruction de l'architecture tissulaire consécutive au dépôt excessif de tissu collagène, signe la décompensation de cette cirrhose. ⁽²⁷⁾

III-1-3- Complications:

III-1-3-1- Cirrhose

Dans environ 20% des cas, l'hépatite chronique C se complique par la survenue d'une cirrhose. Celle-ci se caractérise sur le plan histologique par une fibrose hépatique extensive associée à des nodules de régénération. ⁽²⁷⁾

La prise régulière de boissons alcoolisées, même en quantités modérées est un facteur très important d'aggravation de l'hépatite chronique C, le virus et l'alcool semblent agir en synergie.

L'élimination des hépatocytes et leur régénération anarchique conduisent à une cirrhose compensée, état irréversible où les fonctions de l'organe sont perdues, mais sans manifestations fonctionnelles. ⁽²⁷⁾

Lorsque le foie n'est plus capable d'assurer le minimum vital, ceci conduit à l'apparition d'autres complications:

- ✓ Insuffisance hépatocellulaire,
- ✓ Ascite,
- ✓ Hémorragie digestive,
- ✓ Troubles neurologiques.

De ce fait, les patients ayant une cirrhose sont exposés à une morbidité et une mortalité élevées. ⁽²⁷⁾

La cirrhose terminale liée à l'HCV constitue aujourd'hui la première indication de la transplantation hépatique, rendant compte d'environ un quart des greffes. ⁽²⁷⁾

III-1-3-2- Carcinome hépato-cellulaire:

Les patients ayant une cirrhose virale C sont également exposés à la survenue

d'un carcinome hépato-cellulaire (cancer primitif du foie), dont l'incidence dans cette population est d'environ 4 à 5 % par an. Le pronostic du carcinome hépato-cellulaire sur cirrhose reste très sombre. ⁽²⁷⁾

Un dépistage du cancer primitif du foie est réalisé tous les six mois ou de façon plus rapprochée en présence de facteurs de risque:

- ✓ Consommation d'alcool,
- ✓ Sexe masculin,
- ✓ Insuffisance hépatocellulaire,
- ✓ Elévation de l'alpha-foetoprotéine
- ✓ Âge supérieur à 50 ans. ⁽²⁷⁾

L'éradication virale obtenue après traitement réduit cependant d'un facteur de 3 à 5 le risque de développer un carcinome hépatocellulaire. ⁽²⁷⁾

Les sujets co-infectés par HCV et HIV constituent un groupe particulier par l'évolution plus fréquente et plus rapide de l'hépatite chronique virale C vers la cirrhose et ses complications.

L'infection à HCV représente ainsi une cause croissante de mortalité chez les patients co-infectés recevant un traitement antiretroviral efficace. ⁽²⁷⁾

III-1-4- Manifestations extra-hépatiques:

L'infection virale C est associée à l'expression de nombreuses manifestations extra-hépatiques:

- ❖ La production d'une cryoglobulinémie mixte circulante est détectable dans 35 à 55% des cas. ⁽²⁷⁾
- ❖ La présence de cryoglobuline doit être dissociée de la clinique d'une vascularite cryoglobulinémique. En effet, seul un quart des patients présentant une cryoglobulinémie mixte expriment le tableau clinique composé de :
 - ✓ Purpura.
 - ✓ Arthralgies.
 - ✓ Asthénie. ⁽²⁷⁾
- ❖ Des atteintes viscérales sont aussi retrouvées :
 - ✓ Sur le système nerveux périphérique : polyneuropathie sensitivomotrice, mononeuropathie multiple.
 - ✓ Sur la sphère rénale : glomérulonéphrite membrano-proliférative.
 - ✓ Sur les vaisseaux de moyen calibre : périartérite noueuse. ⁽²⁷⁾
- ❖ Un syndrome sec buccal et/ou oculaire est fréquent, de même qu'une asthénie invalidante avec retentissement social et professionnel. ⁽²⁷⁾

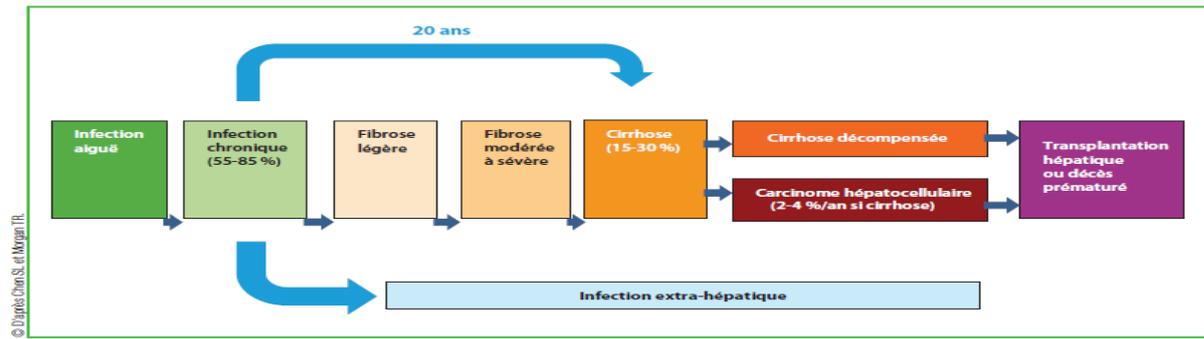


Figure 1. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C.

Figure 13 : l'Histoire naturelle de l'infection par HCV

III-2- Chez l'hémodialysé chronique:

III-2-1- Infection aiguë:

Comme dans la population générale, l'infection aiguë à VHC est très souvent asymptomatique. ⁽¹⁶⁾

Chez les patients hémodialysés chroniques, l'ARN du VHC est détecté dans le sang 1 à 3 semaines après l'exposition au virus. Puis survient une augmentation du taux d'alanine aminotransférases (ALAT). Les cas d'hépatites fulminantes n'existent pas. ⁽¹⁶⁾

Espinosa et coll ont rapporté 19 cas d'infection aiguë à VHC chez des patients hémodialysés chroniques. ⁽¹⁶⁾

Cette infection était asymptomatique dans 68,4 % des cas. La séroconversion a eu lieu chez:

- ✓ 12 patients (75%) à 1 mois,
- ✓ 15 (93%) à 2 mois et seize (100%) à 3 mois.

Lors de l'infection aiguë, tous les patients étaient virémiques. Après une médiane de surveillance de 3 ans:

- ✓ 04 patients (21%) ont présenté une clairance spontanée du VHC.
- ✓ Les 15 restants (79%) ont gardé une virémie positive. Parmi

ceux-ci :

- 11 (57,8%) ont présenté une maladie hépatique avec une élévation chronique des ALAT.
- 05 ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique.
- 04 (21%) avaient des signes d'hépatite chronique active.
- 01 (5,2%) a évolué vers la cirrhose. ⁽¹⁶⁾

Dans cette étude, l'infection aiguë à VHC n'était pas un facteur prédictif de mortalité chez les patients hémodialysés chroniques VHC (+). ⁽¹⁶⁾

III-2-2- Infection chronique:

Plus de 80% des hépatites C aiguës évoluent vers la chronicité. ⁽¹⁶⁾

III-2-2-A Caractéristiques des transaminases chez les patients hémodialysés chroniques VHC+:

Chez les patients hémodialysés chroniques le taux de transaminases est inférieur à celui de la population générale. Par conséquent, les enzymes hépatiques sont un mauvais marqueur de l'infection à VHC chez les patients hémodialysés chroniques. ⁽¹⁶⁾

Pol et coll. ont rapporté une augmentation des transaminases chez seulement 31% des patients hémodialysés chroniques ayant une virémie VHC positive, et chez moins de 30% des patients hémodialysés chroniques ayant bénéficié d'une ponction biopsie hépatique montrant une hépatite chronique active. ⁽¹⁶⁾

Plus, récemment, Salama et coll. ont montré que 89% des patients hémodialysés chroniques VHC (+)/ARN (+) avaient un taux d'ALAT normal ou inférieur à la normale. Toutefois, le taux d'ALAT était significativement plus important chez les patients hémodialysés chroniques VHC (+)/ARN (+) que chez ceux VHC (+)/ARN (-). ⁽¹⁶⁾

II-2-2-B- Caractéristiques de l'histologie hépatique chez les patients hémodialysés chroniques VHC (+):

L'évolution de la maladie hépatique induite par le VHC chez les patients hémodialysés chroniques semble être plus modérée que chez les sujets à fonction rénale normale. ⁽¹⁶⁾

L'augmentation régulière et prolongée de production de facteur de croissance hépatocytaire (HGF, Hepatocyte Growth Factor) induite par les séances d'épuration extra-rénale, pourrait jouer un rôle protecteur sur la maladie hépatique causée par le VHC. Le HGF stimule la prolifération des hépatocytes, et par conséquent, entraîne une accélération de leur réparation. ⁽¹⁶⁾

Espinosa et coll ont rapporté la survenue de cirrhose hépatique chez 17,5% des patients hémodialysés chroniques VHC (+) après 10 ans de suivi. Il ne semble pas y avoir d'influence de la virémie ou du génotype du VHC sur l'évolution de la maladie hépatique chez les patients hémodialysés chroniques. Après transplantation rénale, l'évolution de l'histologie hépatique est controversée. ⁽¹⁶⁾

Toutefois, Gicklich et coll. n'ont pas trouvé de différence significative concernant l'histologie hépatique entre des patients hémodialysés chroniques et des transplantés rénaux VHC (+). ⁽¹⁶⁾

III-3- Chez les transplantés rénaux :

III-3-1- Histoire naturelle:

Après transplantation rénale, les patients VHC (+) présentent une élévation des taux sériques des Alanines Aminotransférases (ALAT). Le taux d'ALAT fluctue et se caractérise par l'apparition de pics suivis dans certains cas d'une normalisation des taux sériques. À noter toutefois que dans 20 à 51% des cas le taux sérique des ALAT reste normal malgré la détection de l'ARN du VHC dans le sérum. Haem et coll. ont décrit une population de transplantés rénaux, correspondant à approximativement 10% des patients VHC (+), dits « porteurs sains », qui se caractérise par la présence d'un taux sérique normal des ALAT, une virémie VHC positive et une histologie hépatique normale. Il n'a pas été mis en évidence de facteur prédictif de ce statut. Toutefois, la majorité des patients étaient porteurs de l'allèle HLA-DR5. ⁽¹⁵⁾

Le génotype 1a prédomine aux Etats-Unis alors que le génotype 1b est le plus fréquent dans les pays méditerranéens. ⁽¹⁵⁾

III-3-2- Modification de la virémie du VHC après transplantation rénale:

Après transplantation rénale, il existe une élévation de la concentration sérique de l'ARN du VHC qui est probablement due à la diminution de la réponse immune sous traitement immunosuppresseur, et à l'établissement d'un nouvel équilibre entre la production de virions et leur clairance. Ainsi, une augmentation significative de la virémie du VHC, un an après l'instauration d'un traitement par mycophénolate mofétil (MMF). Cette observation pourrait, en partie, être liée à la diminution de la clairance naturelle du VHC par les anticorps anti-VHC, dont la synthèse est abaissée par le MMF. Les corticostéroïdes sont également responsables d'une augmentation de la réplication virale et d'une progression plus rapide vers la cirrhose avant et après transplantation hépatique. Toutefois, ni la fibrose hépatique, ni l'apparition de glomérulopathies de novo ne semblent liées à une augmentation de la concentration virale C, et ce quel que soit le niveau de réplication virale. ⁽¹⁵⁾

III-3-3- Evolution de l'histologie hépatique chez les transplantés rénaux VHC (+)

Comme il a été montré que ni les taux sériques des ALAT ni la concentration sérique de l'ARN du VHC n'étaient pas un marqueur prédictif de l'évolution de l'infection à VHC après transplantation rénale, l'histologie hépatique reste indispensable pour évaluer l'évolution et ce d'autant plus que les marqueurs de fibrose hépatique ne sont pas validés chez les transplantés rénaux. De même, aucune relation entre le génotype viral et le taux sérique des ALAT ou l'histologie hépatique n'a été retrouvée. ⁽¹⁵⁾

Cependant, l'évolution de la fibrose hépatique après transplantation rénale constitue un sujet de controverse. Certains auteurs ont rapporté une augmentation de la mortalité des transplantés rénaux VHC (+) par la survenue de maladie hépatique. Pereira et coll. ont également rapporté que la présence d'anticorps anti-VHC est associée à une augmentation du risque de maladie hépatique après transplantation

rénale. En revanche, d'autres auteurs ont trouvé que la morbidité secondaire à l'atteinte hépatique du VHC est basse après transplantation rénale. ⁽¹⁵⁾

III-3-4- Influence du VHC sur la survie des patients transplantés rénaux:

Bien que certaines études n'aient pas montré d'influence du VHC sur la survie des patients à court terme, la survie des patients VHC (+) à long terme est significativement inférieure à celle des patients VHC (-). La survenue de maladie hépatique et de sepsis semble être à l'origine de cette augmentation de la mortalité chez les patients VHC (+). Younossi et coll ont retrouvé chez des transplantés rénaux avec un greffon fonctionnel de plus de vingt ans, une surmortalité par pathologie coronarienne en cas d'infection par le VHC. ⁽¹⁵⁾

III-3-5- Influence du VHC sur la survie des greffons rénaux chez les patients VHC (+):

Hestin et coll. ont montré que la présence d'anticorps anti-VHC avant une transplantation rénale était prédictive de l'apparition d'une protéinurie après la transplantation et que la survie des greffons des patients VHC (+) protéinuriques est inférieure à celle des patients non protéinuriques.

Cosio et coll. ont rapporté que les transplantés rénaux VHC (+) ont une prévalence élevée de rejets vasculaires aigus ou chroniques au cours des six premiers mois suivant la transplantation, à l'origine d'une diminution de la survie des greffons. En revanche, d'autres auteurs ont rapporté un taux de rejets aigus plus faible chez les transplantés rénaux VHC (+) comparés aux transplantés rénaux VHC (-). Enfin, la différence de survie des greffons semble être due à l'apparition de néphropathies imputables au virus. ⁽¹⁵⁾

De nombreuses glomérulonéphrites associées au VHC récidivent après transplantation rénale, notamment les glomérulonéphrites membranoprolifératives de type I et les glomérulonéphrites extramembraneuses. ⁽¹⁵⁾

IV -Diagnostic:

IV-1- DEPISTAGE :

Les personnes suivantes sont connues pour être à risque accru d'infection par le VHC:

- ✓ Drogues injectables, y compris ceux qui se sont injectés de la drogue seulement une fois il y a de nombreuses années.
- ✓ Les personnes ayant reçu des transfusions ou des greffes d'organe avant 1992, l'année où les tests des donneurs ont été améliorés.

- ✓ Les patients sous hémodialyse chronique.
- ✓ Les personnes connues pour avoir été exposées au VHC, comme les travailleurs de la santé qui ont été piqués accidentellement par des aiguilles en contact avec du sang VHC positif.
- ✓ Les personnes ayant des comportements sexuels à risque élevé et comportant une possibilité d'exposition à du sang du VHC positif.
- ✓ Les personnes infectées par le VIH.
- ✓ Les enfants nés de mères porteuses du VHC.
- ✓ Les personnes qui se font percer, tatouer ou traiter par acupuncture avec du matériel non stérilisé ou partagé. ⁽³⁷⁾

Du fait du risque de transmission nosocomiale du VHC chez les insuffisants rénaux hémodialysés et chez les transplantés rénaux, une surveillance annuelle de la sérologie doit être réalisée. ⁽³⁷⁾

IV-2- Diagnostic proprement dit:

IV-2-1- Diagnostic de l'infection virale:

IV-2-1-A- Diagnostic sérologique:

-Test ELISA:

La détection des anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma repose sur l'utilisation de test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) de troisième génération et de tests CMIRA (Chemi Luminescent Microparticle Immunoassay) pour la plupart automatisés. ^{(26), (8)}

C'est un test permettant la détection d'anticorps dirigés contre un mélange de peptides synthétiques ou de protéines recombinantes correspondant aux protéines du VHC : capsid , NS3, NS4 et NS5. ^{(8), (26)}

La spécificité et la sensibilité de ces tests sont comprises entre 97 et 100 % cependant , ils peuvent être pris en défaut dans certains cas. ^{(8), (26)}

En effet, des faux négatifs peuvent être obtenus lorsque le test est réalisé pendant la phase aiguë précédant la séroconversion ou encore chez les patients présentant une immunodépression sévère. ^{(8), (26)}

En cas de résultats positifs ou douteux, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande le contrôle de la sérologie par un nouveau test immuno-enzymatique (EIA) avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement. ^{(8), (26)}

En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, la HAS recommande la recherche de l'ARN du VHC par Polymerase Chain Reaction (PCR) qualitative ou quantitative sur ce même deuxième prélèvement. ^{(8), (26)}

-Test rapide d'orientation diagnostique TROD:

Les examens que nous avons vu précédemment se font classiquement sur sérum ou plasma à partir d'un prélèvement veineux, mais aujourd'hui il existe une méthode

alternative au prélèvement sanguin, prometteuse pour le diagnostic de l'infection par le VHC. ^{(8), (26)}

En effet, un test immunochromatographique utilisant comme matrice biologique la salive, le liquide cravculaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres) ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt est développé. Il permet la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques sur carte ou bandelettes. Du fait de sa facilité d'utilisation et de l'absence de besoin d'équipement spécifique, il pourrait être utilisé directement dans les cabinets médicaux, les structures de prévention, les structures associatives ou encore les CIDAG (centre d'information et de dépistage anonyme et gratuit) permettant ainsi une biologie délocalisée auprès du patient, ou « point-of-care testing ». ^{(8), (26)}

A terme, ce test pourrait être utilisé pour dépister massivement la population dans les pays industrialisés ou encore utilisé comme alternatif au diagnostic dans les pays en voie de développement ne disposant pas d'appareillages de biologie moléculaire performants. ^{(8), (26)}

Mais, il reste encore à évaluer ses performances analytiques, ses avantages et ses limites. ^{(8), (26)}

Tableau 03: Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti-VHC (Chevaliez *et al.*, 2011). ⁽⁸⁾

| | Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) | Test ELISA 3ème génération |
|----------------------|---|---|
| Avantages | <ul style="list-style-type: none"> - Spécificité et sensibilité satisfaisantes - Facilité d'emploi - Réalisable en tout lieu, tout endroit - Stockage à température ambiante - Résultat rapide (moins de 30 minutes) | <ul style="list-style-type: none"> - Grande sensibilité - Excellente spécificité - Automatisables à haut débit - Réalisables à 37 °C - Prix avantageux - Traçabilité et enregistrement informatique des résultats |
| Inconvénients | <ul style="list-style-type: none"> - Manque de traçabilité, résultats pouvant ne pas être enregistrés - Lecture subjective (dépendante de l'opérateur) - Problème d'élimination des déchets infectieux si utilisés en dehors des circuits de soins habituels - Prix élevé (> 10 €) | <ul style="list-style-type: none"> - Nécessité de chaînes de froid, d'électricité et de matériel (centrifugeuse, automate, spectrophotomètre) |

IV-2-1-B- Diagnostic virologique :

Détection qualitative ou quantitative de l'ARN viral:

Les techniques de détection et de quantification de l'ARN viral du VHC sont fondées sur l'amplification d'une région cible du génome virale. ^{(4), (5), (11), (12), (17), (23), (28)}

Indications de recherche :

- Après découverte d'une sérologie VHC positive.
- Suspicion d'une Hépatite aigüe virale C avec une sérologie négative.
- Suspicion d'une Hépatite chronique C sans anticorps détectable chez les hémodialysés ou les immunodéprimés

Quantification de l'ARN viral : (demandé dans le bilan pré-thérapeutique et en suivi thérapeutique)

Les techniques de quantification de l'ARN ou charge virale permettent d'évaluer le degré de répllication du VHC chez les patients, et l'efficacité thérapeutique par obtention d'une diminution et d'une négativation rapide de cette charge virale sous traitement. ^{(4), (5), (11), (12), (17), (23), (28)}

Les techniques moléculaires :

Actuellement disponibles sur le marché pour la détection et la quantification du génome du VHC, reposent sur des méthodes d'amplification en temps réel (PCR temps réel) et ont remplacé les anciennes méthodes de PCR en point final. Les méthodes de PCR temps réel sont à la fois sensibles (seuil de détection 12 à 15 UI/mL selon les trousse) et présentent une zone de quantification linéaire très étendue d'au moins 8 log₁₀ (de 12 ou 43 UI/mL à 100 millions UI/mL). Ces méthodes de PCR temps réel en se déroulant dans un système clos, protègent contre le risque d'une contamination éventuelle (Résultat faussement positif) et l'automatisation des étapes d'extraction et de PCR/révélation conduit à une meilleure reproductibilité des résultats sur toute l'étendue de l'intervalle de quantification.

La mise en place d'un standard international par l'OMS (WHO international standard for HCV RNA) permet aujourd'hui d'uniformiser le rendu des résultats en unités internationales (UI/mL). Un facteur de conversion spécifique à chaque trousse commerciale est appliqué pour conversion des unités non standardisées « copies/ml » en UI/mL. ^{(4), (5), (11), (12), (17), (23), (28)}

IV-2-2- Le géotypage du VHC:

Le virus de l'Hépatite C est un petit virus à ARN dont le génome est hautement variable. Si la variabilité génétique est observée sur l'ensemble du génome, elle est prédominante au niveau des régions codant les protéines d'enveloppe. Une nomenclature internationale établit une classification du virus en géotypes et sous types viraux. Les géotypes sont exprimés en chiffres arabes (géotype 1,2,3...), les sous-types par une lettres minuscules (géotype 1a, 1b...). La détermination du géotype fait appel à une amplification des régions cibles du génome viral (région 5' non codante, région NS5B). Enfin, si le géotype ne semble pas conditionner la sévérité

de la maladie hépatique, il conditionne la bonne réponse au traitement. . (4), (5), (11), (12), (17), (23), (28)

IV-2-3- Fibrotest et Actitest:

Ces deux tests ont été proposés par l'équipe de la Pitié-Salpêtrière à Paris comme une alternative à la ponction biopsie hépatique. Avec 5 marqueurs biochimiques dosés : α 2 macroglobuline, haptoglobine, bilirubine, apolipoprotéine, A1, GGT (gamma glutamyl transférase), le fibrotest permet de calculer un index de fibrose en fonction de l'âge et du sexe. En ajoutant un autre marqueur, l'ALAT, l'Actitest permet de calculer un index de l'activité nécrotico-inflammatoire. Ils sont désormais pris en charge par la NABM (JO du 19 mai 2011) dans le cadre d'une prise en charge spécialisée des sujets ayant une Hépatite chronique virale C. . (4), (5), (11), (12), (17), (23), (28)

IV-3- Recommandations pour les hémodialysés et les transplantés rénaux :

IV-3-1- Les Hémodialysés:

- Les patients en hémodialyse doivent être testés pour le VHC à l'initiation de l'hémodialyse ou lors du transfert à une autre unité d'hémodialyse
- Dans les unités d'hémodialyse dont la prévalence VHC est basse; la recherche du VHC devrait être initiée par un test immuno-enzymatique ELISA, suivi en cas de positivité par un test moléculaire PCR (à la recherche de l'ARN du VHC)
- Dans les unités d'hémodialyse dont la prévalence VHC est élevée: un test moléculaire PCR doit être envisagé d'emblée (modérée).
- Il est conseillé de retester tous les 6 à 12 mois par test immuno-enzymatique ELISA les patients en hémodialyse qui sont négatifs pour le VHC
- Un test moléculaire pour le VHC doit être réalisé chez les patients hémodialysés qui ont une élévation inexplicquée des transaminases plasmatiques.
- Si un nouveau cas d'infection au VHC dans une unité d'hémodialyse est suspect d'être nosocomial, tous les patients qui pourraient avoir été exposés au VHC doivent être soumis à un test moléculaire PCR.
- Un deuxième test moléculaire est suggéré 2 à 12 semaines après un premier test négatif. (29)

IV-3-2- Les transplantés rénaux :

- Tous les candidats à une transplantation rénale doivent être testés pour le VHC
- Dans un contexte de prévalence faible;** un test initial immuno-enzymatique ELISA suivi en cas de positivité par un test moléculaire PCR doivent être envisagés.
- Dans un contexte de prévalence élevée;** la réalisation d'un test moléculaire PCR doit être envisagée d'emblée.

- L'infection par VHC ne doit pas être considérée comme une contre-indication à la transplantation rénale.
- Il est suggéré qu'une biopsie hépatique soit réalisée avant la transplantation chez les candidats à la transplantation rénale infectés par le VHC.
- Il est conseillé que les patients inscrits en liste d'attente de transplantation rénale soient testés pour le VHC.
- Il est proposé que les patients qui ont reçu un traitement antiviral avant d'être inscrits en liste d'attente et ont eu une RVS soient retestés par test moléculaire au moins annuellement, Si le test moléculaire redevient positif, il est suggéré que le patient soit considéré comme temporairement non transplantable et que son affection hépatique soit évaluée de façon détaillée.
- Il est proposé que les patients infectés par le VHC qui ont déjà subi une biopsie hépatique mais dont le traitement antiviral a été un échec ou a été refusé, subissent une nouvelle biopsie hépatique tous les 3 à 5 ans tant qu'ils sont inscrits en liste d'attente, en fonction de leur stade histologique. ⁽²⁹⁾

IV- 4- Interprétation des résultats:

IV-4-1- Hépatite aigue C:

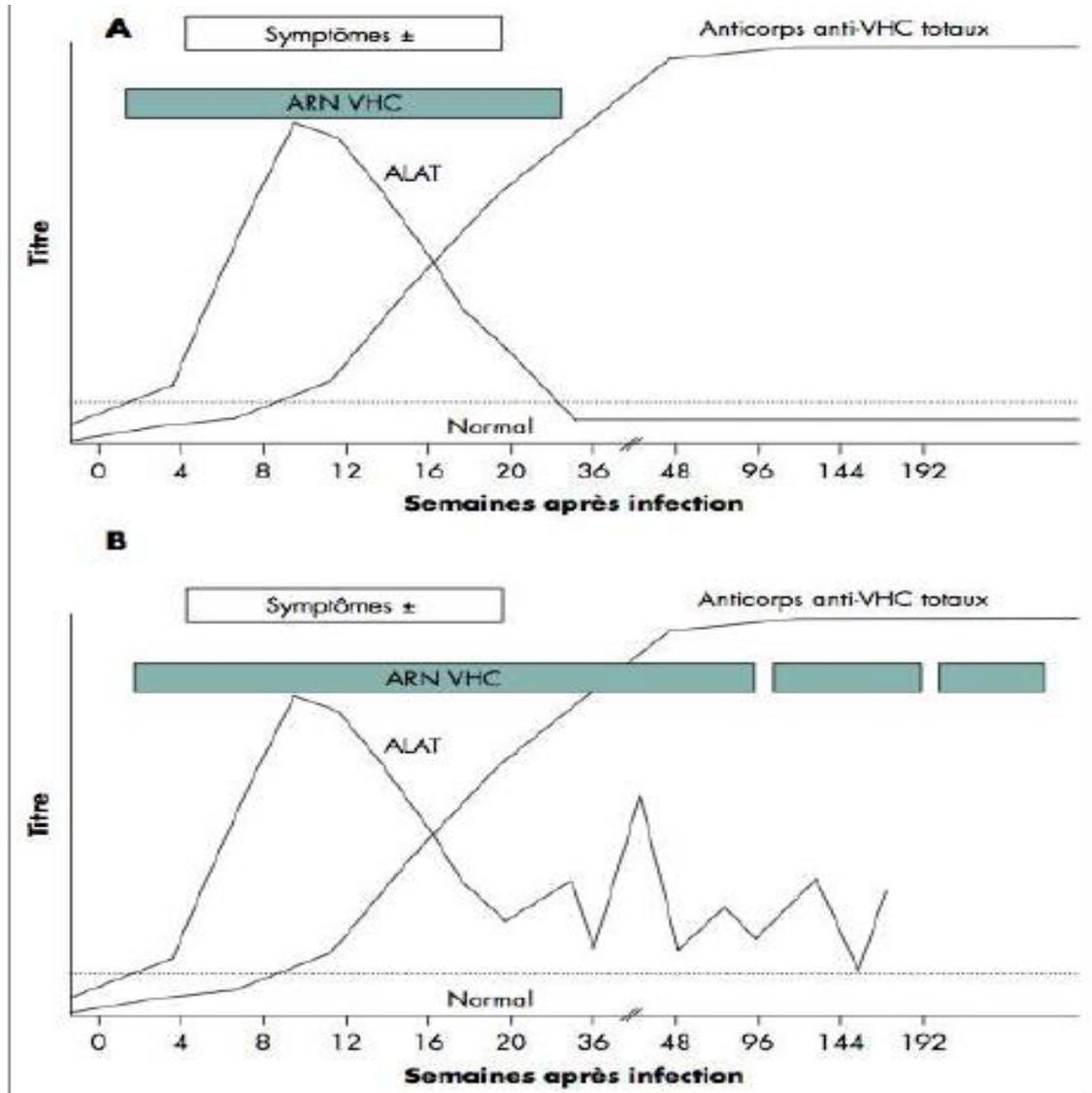
IV-4-1-A- Chez la population générale:

En cas de suspicion d'hépatite aigue chez un malade, deux marqueurs d'infection par le VHC doivent être recherchés : les anticorps anti-VHC et l'ARN viral. ⁽⁸⁾

Selon la présence ou l'absence de chaque marqueur, on distingue quatre profils d'interprétation :

- ✓ Si aucun des deux marqueurs n'est présent, le diagnostic d'une hépatite aigue est improbable.
- ✓ Si les anticorps anti-VHC sont présents et que l'ARN viral est absent, le diagnostic d'une hépatite aigue est peu probable, mais il faudra tout de même refaire une recherche de l'ARN viral ultérieurement, car il peut être indétectable de façon transitoire au cours de l'évolution d'une hépatite aigue et réapparaître plus tard lorsque l'infection devient chronique.
- ✓ La présence de l'ARN viral en l'absence d'anticorps anti-VHC signe le diagnostic d'une hépatite aigue. La détection d'une séroconversion survenant quelques jours à quelques semaines plus tard confirmera le diagnostic.

✓ Enfin, si les deux marqueurs sont présents simultanément, cela permet d'affirmer la présence du virus, mais il sera difficile de différencier une hépatite aigue d'une exacerbation aigue d'une hépatite chronique ou d'une hépatite aigue d'autre origine chez un patient atteint d'hépatite chronique (fig14)⁽⁸⁾



**Figure 14: Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par le VHC :
A) infection aiguë C ;
B) infection chronique C
(Chevaliez, 2008).**

IV-4-1-B- Chez l'hémodialysé chronique:

Le diagnostic d'une hépatite aiguë est généralement révélé par une augmentation des taux de transaminases.⁽²⁾

A l'entrée dans une unité d'hémodialyse, un dépistage systématique de l'infection virale C se fait par la recherche des anticorps anti-VHC par un test de

troisième génération, avec ou sans recherche de l'ARN viral par PCR. Les patients VHC (-)/ARN (-) ou VHC (+)/ARN (-) doivent bénéficier d'une surveillance mensuelle des transaminases. Si le taux d'ALAT mensuel demeure normal, la recherche d'anticorps anti-VHC s'effectue tous les ans. En revanche, en cas d'élévation **brutale** des taux de transaminases, par rapport au taux de base du patient, même si les taux ne dépassent pas les valeurs normales, la recherche de l'ARN du VHC doit être effectuée **surtout si aucun nouveau médicament n'a été administré.** ⁽²⁾

Cependant, Saab et coll. ont montré que le dépistage des infections à VHC par sérologie utilisant les tests de 3e génération était plus efficace et moins onéreux que le dépistage par dosage des ALAT ou par recherche de l'ARN viral par PCR. ⁽²⁾

En cas de suspicion de transmission nosocomiale, le génotypage du VHC et le séquençage direct de HVR-1 permettent de confirmer le mode de transmission. ⁽²⁾

IV-4-2- Hépatite chronique C:

IV-4-2-A- Chez la population générale:

Le diagnostic d'hépatite chronique C repose sur la recherche des deux mêmes marqueurs. ⁽⁸⁾

Ce diagnostic est fait avec certitude lorsque les deux marqueurs sont présents chez un malade ayant des signes cliniques et /ou biologiques d'hépatopathie chronique (fig au dessus). ⁽⁸⁾

Cependant dans de rares cas, il est possible de ne pas détecter d'anticorps anti VHC cela peut s'observer notamment chez les malades présentant une immunodépression sévère ou les maladies dialysés ou agamaglobulinémique. ⁽⁸⁾

IV-4-2-B- Chez l'hémodialysé chronique :

Comme dans la population générale, le diagnostic de VHC par les anti-VHC est confronté aux faux positifs et aux faux négatifs avec un taux à 4% et 9% respectivement. On peut donc confirmer que la PCR reste le moyen idéal pour détecter précocement une hépatite C. ⁽²⁾

Cependant, la recherche de l'ARN viral n'est pas toujours disponible aux laboratoires surtout en périphérie et a un impact économique considérable. FABRIZI a constaté aussi dans la population des hémodialysés une corrélation linéaire entre l'antigène core et l'ARN viral. ⁽²⁾

Sur le plan pratique, l'apport du test ELISA 4ème génération a été étudié récemment en Inde chez 250 HD. Dans ce travail on a remarqué que 13 patients négatifs pour l'Ac-VHC ont été détectés par le core Ag malgré la faible charge virale.

Les auteurs ont suivi ces patients pendant 6 mois et ont constaté que ce test a permis le diagnostic précoce de 4 patients (six mois avant). Malgré tous ces moyens, de

plus en plus pertinents, l'HVC est peut être sous estimée en hémodialyse. Barril a recherché le VHC occulte chez 109 patients ayant une élévation des enzymes hépatiques inexplicée. L'ARN viral a été recherché dans les cellules mononuclées sanguines périphériques. Cette recherche était positive chez 45 patients et seulement 26 patients étaient positifs par PCR Real Time. ⁽²⁾

V-Traitement:

Pour le traitement on utilise les anti-viraux d'action direct sachant que le traitement par l'interferon est contre indiqué chez les transplantés et mal tolérés chez les dialysés et la Ribavirine est maintenue difficilement. ⁽³⁰⁾

L'objectif du traitement est l'obtention d'une éradication virale. Celle-ci est affirmée par la persistance d'un ARN du VHC indétectable 12 semaine après la fin du traitement. ⁽³⁰⁾

La ribavirine est à éviter du fait du risque accru d'anémie. ⁽³⁰⁾

V-1- Chez les hémodialysés:

Quatres options sont disponibles pour traiter les patients en insuffisance rénale sévère ou dialysés :

- 1- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines.
- 2- Paritaprevir / Ritonavir+Ombitasvir ± Dasabuvir pendant 12 semaines .
- 3- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 24 semaines.
- 4- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines.

V-1-1- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines:

Ce traitement a reçu l'AMM fin 2016, ce sont deux antiviraux à action directe ayant des mécanisme d'action distincts et des profils de résistance non chevauchants afin de cibler le VHC à de multiples étapes du cycle de vie viral. ^{(31), (38)}

Le grazoprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A, qui est nécessaire pour le clivage protéolytique de la polyprotéine codée par le génome du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B et NS5B) et est essentielle pour la réplication virale. ^{(24), (31), (38)}

L'elbasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN viral et l'assemblage du virion. ⁽³⁸⁾

Ces deux AAD sont peu susceptibles d'être éliminés par dialyse péritonéale étant donné qu'ils se lient tous deux fortement aux protéines plasmatiques. ^{(24), (31), (38)}

Tous les patients de génotype 1 ayant une insuffisance rénale sévère peuvent recevoir Grazoprévir+ Elbasvir pendant 12 semaines quelle que soit la charge virale initiale. Les principaux effets indésirables sont les céphalées, les nausées, et la fatigue. Tandis que l'efficacité de ce traitement n'a pas été démontrée pour les génotypes. ^{(24), (30)}

V-1-2- Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir :

Viekirax, en coadministration avec dasabuvir, associe trois agents AAD à des mécanismes d'action distincts, et donc les profils de résistance ne se recoupent pas, pour cibler le VHC à de multiples étapes du cycle viral. ⁽³⁸⁾

Paritaprevir : le paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) et qui est essentiel à la réplication virale. ⁽³⁸⁾

Ritonavir : le ritonavir n'est pas actif contre le VHC. Le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A qui augmente l'exposition systémique au paritaprévir, un substrat du CYP3A. ⁽³⁸⁾

Ombitasvir : L'ombitasvir est un inhibiteur de la NS5A du VHC qui est indispensable à la réplication virale. ⁽³⁸⁾

Dasabuvir : c'est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase ARN-dépendante du VHC codé par le gène NS5B, qui est indispensable à la réplication du génome viral. ⁽³⁸⁾

Cette association est utilisée pour le traitement du génotype 1 des hémodialysés avec des effets indésirables tels que l'anémie et la fatigue. Et pour le traitement du génotype 4 sans effets indésirables déclarés. ⁽³⁰⁾

V-1-3- Sofosbuvir+ Daclatasvir pendant 24 semaines:

Cette association est surtout utilisée chez les malades de génotype 3 cirrhotique car ils sont considérés comme difficiles à traiter. ⁽³⁸⁾

Le sofosbuvir: AMM 2014 en France, c'est un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Il est la prodrogue d'un nucléotide qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être incorporé dans l'ARN viral par la polymérase NSB et agit comme terminateur de chaîne. Dans un test biochimique, le GS-461203 a inhibé l'activité polymérase de la NS5B recombinante de VHC de génotype 1b,2a,3a et 4a avec une concentration inhibitrice à 50 μ M allant de 0,7 à 2,6 μ M. Le GS-461203 n'est pas

un inhibiteur des ADN et ARN polymérase humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale. ⁽³⁸⁾

Le daclatasvir: AMM en europe 2014 c'est un inhibiteur pan-génotypique de la protéine non-structurale NS5A, une protéine multifonctionnelle constituant un composant essentiel du complexe de réplication du VHC. Le daclatasvir inhibe la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions. Les données in vitro et de modélisation indiquent que le daclatasvir interagit au niveau de la partie N terminale de la protéine ce qui entraîne des déformations structurelles interférant sur les fonctions de la NS5A. ⁽³⁸⁾

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (frequence 10%) lié à cette association sont la fatigue, les céphalés et les nausées. ⁽³⁰⁾

V-1-4- Glecaprévir + Pibrentasvir pendant 12 semaines:

L'association du glécaprévir au pibrentasvir est une association à dose fixe de deux antiviraux à action directe pangénotypique, le glécaprévir (inhibiteur de la protéase NS3/4A) et le pibrentasvir (inhibiteur de la NS5A), qui ciblent plusieurs étapes du cycle de vie du VHC. ⁽³⁸⁾

Le glécaprévir : est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A du VHC qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A, et NS5B) et qui est essentielle à la réplication virale. ⁽³⁸⁾

Le pibrentasvir : est aussi un inhibiteur pangénotypique de la NS5A du VHC qui est essentielle à la réplication de l'ARN viral et à l'assemblage des virions. Le mécanisme d'action du pibrentasvir a été caractérisé d'après la cartographie de l'activité antivirale en culture cellulaire et de la résistance aux médicaments. ⁽³⁸⁾

- La pharmacocinétique de ces deux AAD n'est pas affecté chez les HD et les IR. Le glécaprévir et le ne sont pratiquement pas éliminables par hémodialyse.

Et ses effets indésirables sont :

- ✓ Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 patient sur 10 :
 - Sensation de grande fatigue
 - Maux de tete
- ✓ Frequent : pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10
 - Nausées
 - Diarrhées
 - Asthénie

Et enfin trois nouvelles associations pangénotypique verront probablement le jour en fin 2018. ⁽³⁸⁾

V-2- Chez les transplantés rénaux:

Chez les patients transplantés rénaux infectés par le VHC, la vitesse de progression de la fibrose hépatique est accélérée. L'hépatite C est associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues et à une augmentation de la mortalité liée au foie.

La cirrhose étant un facteur majeur de mortalité après une transplantation rénale, il est recommandé d'évaluer la sévérité de la fibrose hépatique chez tous les insuffisants rénaux infectés par le VHC en bilan pour une greffe rénale. ⁽³⁰⁾

Vingt-cinq patients transplantés rénaux infectés par le VHC ont été traités par des schémas thérapeutiques à base de Sofosbuvir pendant 12 semaines (n=19) ou 24 semaines (n=6). La RVS était de 100 %. Aucun effet indésirable n'a été observé. Après élimination du VHC, une diminution significative des doses d'inhibiteurs de calcineurine a été observée. Dans une autre étude, 114 patients de génotype 1 et 4 (15% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir+Ledipasvir pendant 12 ou 24 semaines. La RVS était de 100 %.

D'après le guide américain des transplantés rénaux on recommande les traitements indiqués dans les tableau:

Tableau 04: Les recommandations pour les génotypes 1 et 4 : ⁽³⁹⁾

| Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for: | | |
|--|----------|--|
| Treatment-Naive and -Experienced Kidney Transplant Patients With Genotype 1 or 4 Infection, With or Without Compensated Cirrhosis^a  | | |
| RECOMMENDED | DURATION | RATING  |
| Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^b | 12 weeks | I, A ^c IIa, C ^d |
| Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) | 12 weeks | I, A |

^a For [decompensated cirrhosis](#), please refer to the appropriate section.
^b This is a 3-tablet coformulation. Please refer to the prescribing information.
^c Evidence for patients without cirrhosis
^d Evidence for patients with compensated cirrhosis

Tableau 05: Les recommandations pour les génotypes 2,3 et 5. ⁽³⁹⁾

| Recommended and alternative regimens for: | | |
|--|----------|--|
| Treatment-Naive and -Experienced Kidney Transplant Patients With Genotype 2, 3, 5, or 6 Infection, With or Without Compensated Cirrhosis ^a  | | |
| RECOMMENDED | DURATION | RATING  |
| Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^b | 12 weeks | I, A ^c IIa, C ^d |
| ALTERNATIVE | DURATION | RATING  |
| Daily daclatasvir (60 mg) plus sofosbuvir (400 mg) plus low initial dose of ribavirin (600 mg; increase as tolerated) | 12 weeks | II, A |
| ^a For <u>decompensated cirrhosis</u> , please refer to the appropriate section. ^b This is a 3-tablet coformulation. Please refer to the prescribing information. ^c Genotypes 2, 3, and 6 ^d Genotype 5 | | |

Tableau 06: Caractéristiques du traitement avant et après la transplantation rénale ⁽³⁹⁾

| Avant la transplantation rénale | Après la transplantation rénale |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Régime pan-génotypique efficace. - Arrête la progression de la maladie. - Diminue la transmission lors de la dialyse. - Diminue la GN de novo après la TR. - Réduit le risque NODAT. - Peut améliorer les manifestations extra-hépatiques. | <ul style="list-style-type: none"> - Régime pan-génotypique efficace. - N'augmente pas le risque de Rejet. - Diminue le temps d'attente pour la transplantation. - Augmente l'utilisation de l'organe. - Réduit les coûts. |

PARTIE PRATIQUE: Matériels et méthodes:

I- Matériels:

I-1- Non biologiques:

I-1-1- Automates:

-Automate de sérologie infectieuse: Type Dynex DS II.

Les composants:

- ✓ Le couvercle du système ;
- ✓ Eléments de l'espace de travail ;
- ✓ Chambre d'incubation de microplaques ;
- ✓ Lecteur Code-Barres ;
- ✓ Module à pipettes ;
- ✓ Système de lavage ;
- ✓ Tête de lavage ;
- ✓ Récipients de tampons de lavage ;
- ✓ Récipient de fluide de nettoyage de tête de lavage ;
- ✓ Récipient de déchets ;
- ✓ Module d'absorbance ;
- ✓ Modes de longueurs d'onde uniques et doubles ;
- ✓ Suppression de faisceau.

Pour les applications:

- ✓ Micro-ordinateur du bureau : Unité centrale + Ecran + Souris + Clavier (Type HP) ;
- ✓ Onduleur (Type EATON EX 1000) ;
- ✓ Imprimante (Type CANON I-SENSYS).

-Chaine ELISA:

- ✓ Laveur automatique de microplaques ;
- ✓ Agitateur de microplaques ;
- ✓ Incubateur de microplaques ;
- ✓ Lecteur de microplaques ELISA ;
- ✓ Imprimante.

-Centrifugeuse de paillasse.

-Agitateur de tubes de prélèvement.

I-1-2- Consommables:

- ✓ Tubes secs stériles à usage unique.
- ✓ Embouts jaunes.
- ✓ Embouts bleus.
- ✓ Microplaques en U.
- ✓ Cupules (puits).

I-1-3- Verrerie :

- ✓ Eprouvette graduée de plusieurs graduations (de 1000 ml et de 100 ml).
- ✓ Entonnoir.
- ✓ Verre à pied.

I-1-4- Autres :

- ✓ Bain marie thermostaté à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.
- ✓ Réfrigérateur à $+ 4^{\circ}\text{C}$ (Type FRIGOR).
- ✓ Congélateur à $- 20^{\circ}\text{C}$ (Type THERMOSCIENCE).
- ✓ Autopipettes à volume fixe et réglable.
- ✓ Tubes de prélèvement.
- ✓ Portoirs de tubes de prélèvement.
- ✓ Registres.
- ✓ Bons de demandes d'examens biologiques.
- ✓ Bons de résultats.

- * Conteneur de déchets contaminés.
- * Gants à usage unique.
- * Eau distillée.
- * Papier absorbant.
- * Pissette d'alcool chirurgical.
- * Eau de javel pour la désinfection.
- * Seringues jetables.
- * Garrot et coton.

I-2- Biologiques:

I-2-1- Les prélèvements:

Le service de laboratoire central de biologie - CHU Frantz Fanon reçoit quotidiennement un nombre variable d'échantillons sanguins.

I-2-1-A- Technique de prélèvement:

Différents types de prélèvements peuvent être utilisés pour la recherche de virus et le choix du site de prélèvement doit être fait selon les signes cliniques, selon les virus recherchés et en fonction de la physiopathologie de l'infection virale.

On peut utiliser le sang (virémie), les selles, les sécrétions nasales, les urines, les prélèvements cutanés (vésicules, ulcérations), les prélèvements génitaux, le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) et le liquide céphalorachidien (LCR).

En ce qui concerne la sérologie (qui est l'étude des sérums et des variations ou modifications de leurs propriétés au cours des maladies), seul le sang total sur tube sec stérile permet de réaliser l'analyse.

Donc la sérologie s'effectue sur un prélèvement sanguin veineux (en général au pli du coude). Il n'est pas indispensable d'être à jeun. Les tubes de prélèvements doivent ensuite être centrifugés pour une bonne séparation du sérum.

Pour établir un diagnostic, deux prélèvements espacés de deux à quatre semaines sont souvent utiles pour montrer une ascension marquant une infection récente. Les dépistages nécessitent en général un seul prélèvement.

I-2-1-B- Conditions de prélèvement:

Plusieurs éléments conditionnent la réussite d'un bon prélèvement pour l'aboutissement au diagnostic d'une infection virale:

- ✓ Le prélèvement doit être bien fait (quantité suffisante, bonnes conditions de transport, transfert rapide vers le laboratoire),
- ✓ L'identification du nom, prénom, date de prélèvement et lieu de prélèvement sont indispensables ; les principaux signes cliniques peuvent aider et orienter la recherche des virus (feuille de prescription systématiquement associée aux tubes).

Les contacts et discussion avec le virologue peuvent guider et faciliter les recherches et les explorations à réaliser.

Méthode de centrifugation du sérum en vue d'un diagnostic en virologie.

2000 tours / mn pendant 10 mn.

I-2-1-C- Technique de conservation:

Pour la conservation des prélèvements:

- ✓ Avant toute procédure de conservation, il faut séparer le sérum du sang total.
- ✓ Conservation à + 4 C° pendant 3 à 4 jours
- ✓ Conservation à - 20 C° pour plusieurs mois.

I-2-1-D- Transport :

-Conditions de transport :

De nombreux facteurs pré-analytiques peuvent altérer l'intégrité des échantillons biologiques. En conséquence, ces derniers doivent être acheminés vers le laboratoire dans des conditions permettant le respect de la chaîne du froid, conformément à la procédure de transport décrite ci-après.

-Procédure de transport:

La réglementation internationale impose un emballage en 3 éléments:

- Un emballage primaire étanche contenant l'échantillon : tube et flacon ;
 - Un emballage secondaire étanche : pot en plastique contenant l'emballage primaire ;
 - Un emballage tertiaire : glacière de transport.
-
- ✓ Placer les tubes et flacons de prélèvement (emballage primaire) dans des sachets transparents à double poche « kangourou » mis à disposition par le laboratoire.
 - ✓ Ils sont munis d'un système à glissière permettant une fermeture par pression rapide et hermétique. La poche extérieure est réservée aux prescriptions.
 - ✓ Placer les sachets dans les conteneurs rigides hermétiques à couvercle bleu (emballage secondaire).
 - ✓ Placer les conteneurs dans la glacière (emballage tertiaire) avec 4 blocs réfrigérants pour maintenir une température de 4 à 8°C pendant le transport.

I-2-2- Les réactifs: Réactif Type BIO RAD:

- Composition de la trousse fournie :

Réactif R1: MICROPLAQUE.

12 barrettes sensibilisées avec un anticorps monoclonal anti-capside du VHC et des antigènes recombinants purifiés (NS3, NS4) et un peptide muté de la région capside du VHC.

Réactif R2 (1 flacon de 70 ml): SOLUTION DE LAVAGE CONCENTRÉE.

(20X): Tampon Tris NaCl pH 7,4 / Conservateur: Proclin™ 300 (0,04).

Réactif R3 (1 flacon de 1 ml): CONTRÔLE NEGATIF.

Tampon Tris HCl, contenant de la SAB; Conservateur: Proclin™ 300 (0,1%).

Réactif R4 (1 flacon de 1,5 ml): CONTRÔLE POSITIF.

Sérum humain contenant des anticorps anti-VHC et négatif pour l'antigène HBs et pour les anticorps anti-HIV1 et anti-HIV2 dilué dans un tampon Tris HCl contenant de la S.A.B, inactivé photochimiquement.

Conservateur: Proclin™ 300 (0,1%).

Réactif R5a (1 flacon qsp 1 ml): contrôle antigène positif.

Antigène positif synthétique de contrôle contenant un peptide de capside lyophilisé.

Réactif R5b (1 flacon de 1 ml): DILUANT DU CONTRÔLE ANTIGÈNE.

Diluant du R5a. Eau contenant un conservateur: Proclin™ 300 (0,5 %).

Réactif R6 (1 flacon de 15 ml): CONJUGUE 1.

Anticorps monoclonal murin dirigé contre la capside du VHC marqué à la biotine. Coloré en violet. Conservateur: Azide de sodium (<0,1%), Cosmocil 0,025%.

Réactif R7 (1 flacon de 15 ml): CONJUGUE 2.

Anticorps murins anti-IgG humaines marqués à la peroxydase et streptavidine marquée à la peroxydase Coloré en vert.

Conservateur: Proclin™ 300 (0,5 %).

Réactif R8 (1 flacon de 60 ml): TAMPON SUBSTRAT DE LA PEROXYDASE.

Solution d'acide citrique et d'acétate de sodium pH 4,0 contenant 0,015% d'H₂O₂ et 4% de diméthylsulfoxyde (DMSO).

Réactif R9 (1 flacon de 5 ml): CHROMOGÈNE.

Solution contenant du tétraméthyl benzidine (TMB).

Réactif R10 (1 flacon de 28 ml): SOLUTION D'ARRÊT.

Solution d'acide sulfurique 1 N.

II- METHODE:

II-1- ELISA troisième génération:

L'ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est une technique de dosage immunologique qui permet de quantifier les concentrations de diverses molécules présentes notamment dans les liquides biologiques.

Elle est très utilisée. Cette technique dispose d'une grande fiabilité et d'une grande reproductibilité car elle repose sur le principe de fixation spécifique d'un antigène à son anticorps.

C'est un test qualitatif et quantitatif pour la mise en évidence de l'infection à VHC basé sur la détection des anticorps et de l'antigène de capsid du VHC associés à une infection par le virus de l'hépatite C dans le sérum ou le plasma humain.

II-1-1- Principe:

Le principe de l'ELISA consiste à piéger, entre un « anticorps de capture » et un « anticorps de détection », les antigènes d'intérêt.

Ces deux anticorps sont généralement spécifiques de l'antigène d'intérêt (parfois l'anticorps secondaire réagit aux complexes antigène-anticorps).

L'anticorps de détection est dans la plupart des cas biotinylé. Cette caractéristique lui permet de se fixer à un complexe enzymatique (une peroxydase, telle la Streptavidine-HRP).

La détermination des concentrations en antigène se fait en ajoutant un chromogène ou un fluorogène à ces complexes, par la lecture (généralement sur microplaques) de densités optiques ou de fluorescence émise.

Les ELISA se présentent soit sous forme de kits prêts à l'emploi (plaques pré-coatées livrées avec tous les réactifs nécessaires), soit sous forme de kits à préparer (sont livrées les paires d'anticorps de capture et de détection, l'enzyme et parfois le chromogène), soit peuvent se monter en autonomie. De nombreux fournisseurs sont présents sur le marché.

II-1-2- Objectifs:

Cette technique permet une mesure fiable et reproductible de molécules présentes à très faibles concentrations (du nanogramme au picogramme/ml) dans le plasma, le sérum, ou les surnageants de culture cellulaire.

II-1-3- Etapes:

Les volumes de réactifs utilisés et distribués peuvent varier en fonction de l'expérimentation.

-Coating:

- ✓ Préparer les tampons de coating, de rinçage et de saturation.
- ✓ Diluer l'anticorps de capture selon les recommandations du manufacteur dans le tampon de coating.
- ✓ L'Etape clé, Extrême Précision requise : Distribuer 100µl de ce mélange dans chaque puits
- ✓ Couvrir la plaque et laisser incuber une nuit à + 4°C.
- ✓ Le lendemain : rincer chaque puits 2 fois avec 300µl de tampon de rinçage.
- ✓ Bloquer les puits avec 250µl de tampon de saturation pendant 2 heures à température ambiante.
- ✓ Vider la plaque (taper sur du papier absorbant) et laisser sécher 24h sur la paillasse.
- ✓ La plaque peut être conservée à + 4°C 2 semaines au plus.

2 jours après:

-Préparation de la gamme (triplicate):

A- Reconstituer le standard (à concentration Initiale [C] connue)

B - Constituer une gamme par dilution de moitié de la concentration précédente. Un minimum de 6 points de gamme + un blanc sont recommandés (0, [C], [C] / 2, [C] / 4, [C] / 8, [C] / 16, [C] / 32).

[C] si possible préparer 800µl de standard.

[C]/2=400µL Tampon de dilution + 400µL [C]

[C]/4= 400µL Tampon de dilution + 400µL [C]/2 [C]/8= 400µL Tampon de dilution + 400µL [C]/4 [C]/16=400µL Tampon de dilution + 400µL [C]/8

[C]/32=400µL Tampon de dilution + 400µL [C]/16.

-Analyse:

1 / Diluer les échantillons (plasma, sérum ou surnageant de culture cellulaire) dans du tampon de dilution (cf bibliographie selon l'antigène d'intérêt et le liquide étudié).

2 / Distribuer 100 µl d'échantillon ou de gamme dans chaque puits (penser à ajouter un blanc) en triplicate.

3 / Diluer l'anticorps de détection (biotinylé) dans son tampon puis distribuer 50µl de ce mélange dans chaque puits.

4 / Laisser incuber 1 heure à température ambiante.

5 / Rincer 3 fois avec 300 µl de Tampon de rinçage.

6 / Diluer la streptavidine-HRP dans son tampon puis dispenser 100µl dans chaque puits.

7 / Laisser incuber 20 min à température ambiante.

8 / Rincer 3 fois avec 300µl de Tampon de rinçage.

9 / Distribuer 100µl de TMB (prêt à l'emploi), couvrir de papier aluminium et laisser incuber 10-15 minutes. (Surveiller la couleur Bleu).

10 / Stopper la réaction avec 100µl d'acide sulfurique à 1N.

11 / Lecture à 450 nm.

-Pour les transplantés rénaux: on a consulter les dossiers des greffés entre 2014 et 2017

III-Description des lieux:

III-1- Unité d'hémodialyse:

L'unité d'hémodialyse de Frantz Fanon comporte deux salles de dialyse : une salle pour les patients programmés et une salle pour les urgences.



III-1-1- la salle des patients programmés : elle est équipée de 10 lits et chaque lit avec un appareil de Dialyse(Générateur+dialyseur)

III-1-1-A- Le Générateur :

Cet appareil sert à préparer le dialysat et à assurer la circulation sanguine extracorporelle.

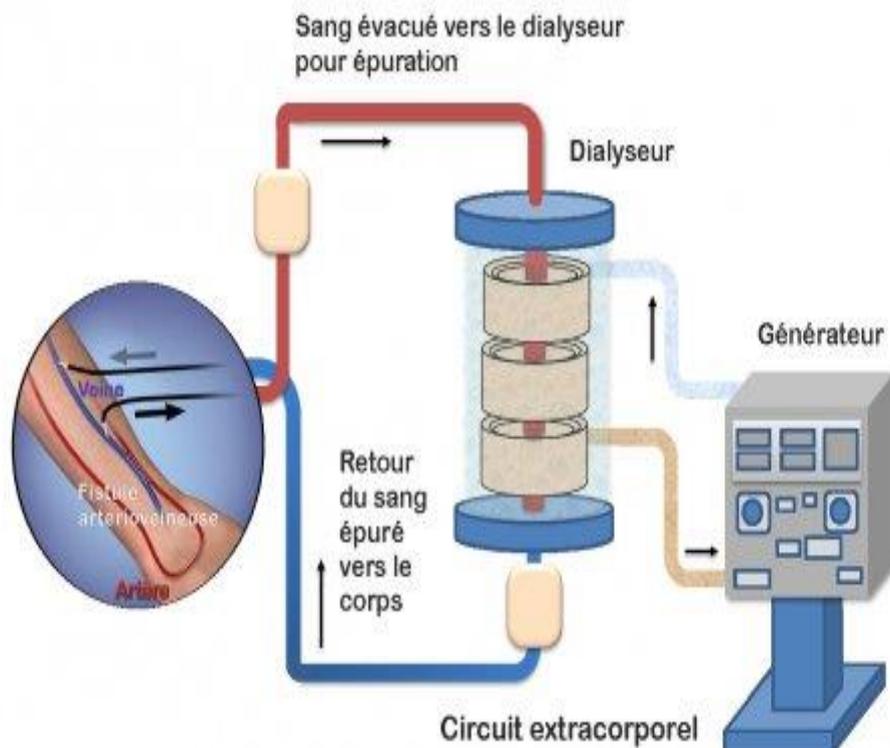
III-1-1-B- Le dialyseur:

C'est une cartouche qui contient deux compartiments, Dans l'un circule le sang, dans l'autre le dialysat. Entre les deux il y a une membrane synthétique semi perméable constituée de très nombreuses fibres capillaires, percées de pores, qui va permettre les échanges entre les deux compartiments. Cela permet de débarrasser le sang du patient des déchets toxiques, de corriger les anomalies électrolytiques et l'excédent d'eau accumulés dans l'organisme.

III-1-1-C- Le dialysat ou bain de dialyse:

Le dialysat est préparé, tout au long de la séance de dialyse, par le générateur à partir d'une eau très pure qui est mélangée en proportions très précises avec une solution

concentrée en sodium, chlore, calcium, bicarbonates..



Chaque patient dispose d'un générateur de dialyse pendant sa séance et il est assisté par un(e) infirmier(e), du branchement au débranchement.

Les séances d'hémodialyse sont réalisées en général 3 fois par semaine et durent entre 4 et 5 heures. La durée et la fréquence des séances sont adaptées à chaque patient.

L'état de santé des patients nécessite la présence permanente d'un médecin néphrologue

III-1-2- La salle des urgences : composée de trois lits et trois générateurs.

III-2- L'Unité de Néphrologie:

- 28 lits (+ 2 lits pour la réanimation).
- Medecins: 4 assistants, 2 maîtres assistants (en néphrologie) + 1 medecin réanimateur.
- Infirmier: 5 ISP, 6 ATS, + le surveillant

IV- Etude chez les hémodialysés:

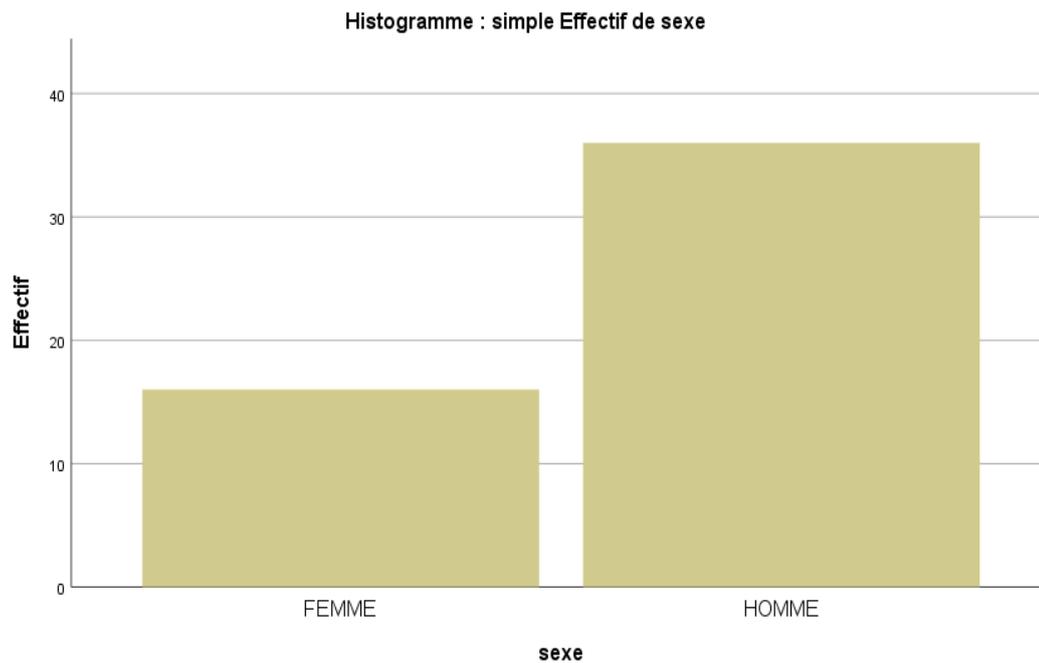
IV-1 Caractéristiques de la population étudiée:

Le nombre des patients hémodialysés au niveau de l'hôpital de Frantz-fanon est de 52 personnes.

IV-1-1- Caractéristiques sociodémographiques :

IV-1-1-A- Répartition des patients hémodialysés par sexe:

| | Fréquence | Pourcentage | Pourcentage validé | Pourcentage cumulé |
|-------|-----------|-------------|--------------------|--------------------|
| Femme | 16 | 30,80 | 30,80 | 30,80 |
| Homme | 36 | 69,20 | 69,20 | 100,0 |
| Total | 52 | 100,0 | 100,0 | |



Parmi les 52 patients faisant l'objet de notre étude, **69,20 %** (36) sont des hommes, avec un sex-ratio de **0,44**.

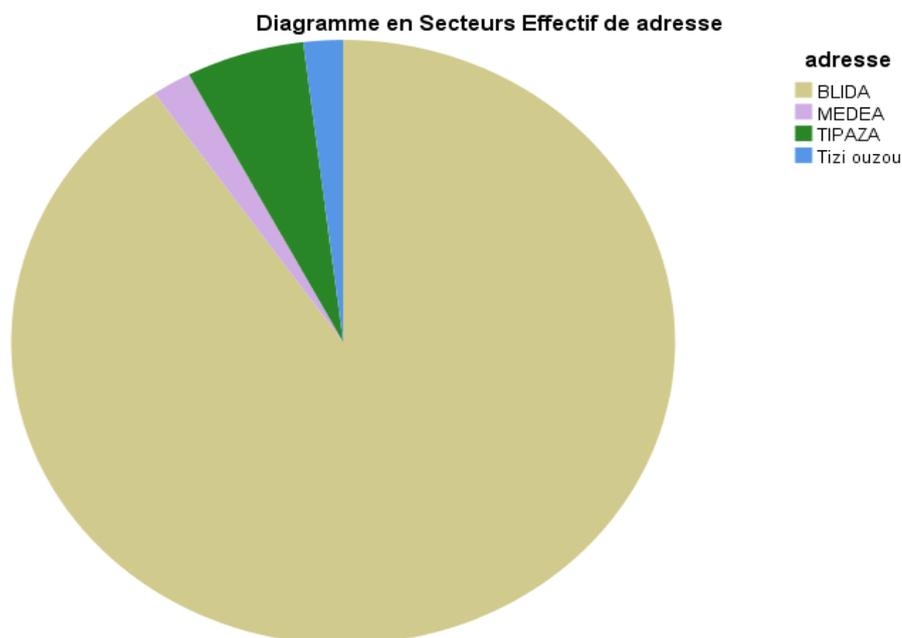
IV-1-1-B- La moyenne d'âge chez les hémodialysés:

| | N | Minimum | Maximum | Moyenne | Ecart type |
|------------------|----|---------|---------|---------|------------|
| Age | 52 | 07 | 75 | 44,48 | 16,751 |
| N valide (Liste) | 52 | | | | |

L'âge moyen chez cette population est de **44,48** ans \pm **16,75** ans (écart type) avec des extrêmes qui se situaient entre 07 et 75 ans.

IV-1-1-C- Répartition des hémodialysés par wilaya d'habitat:

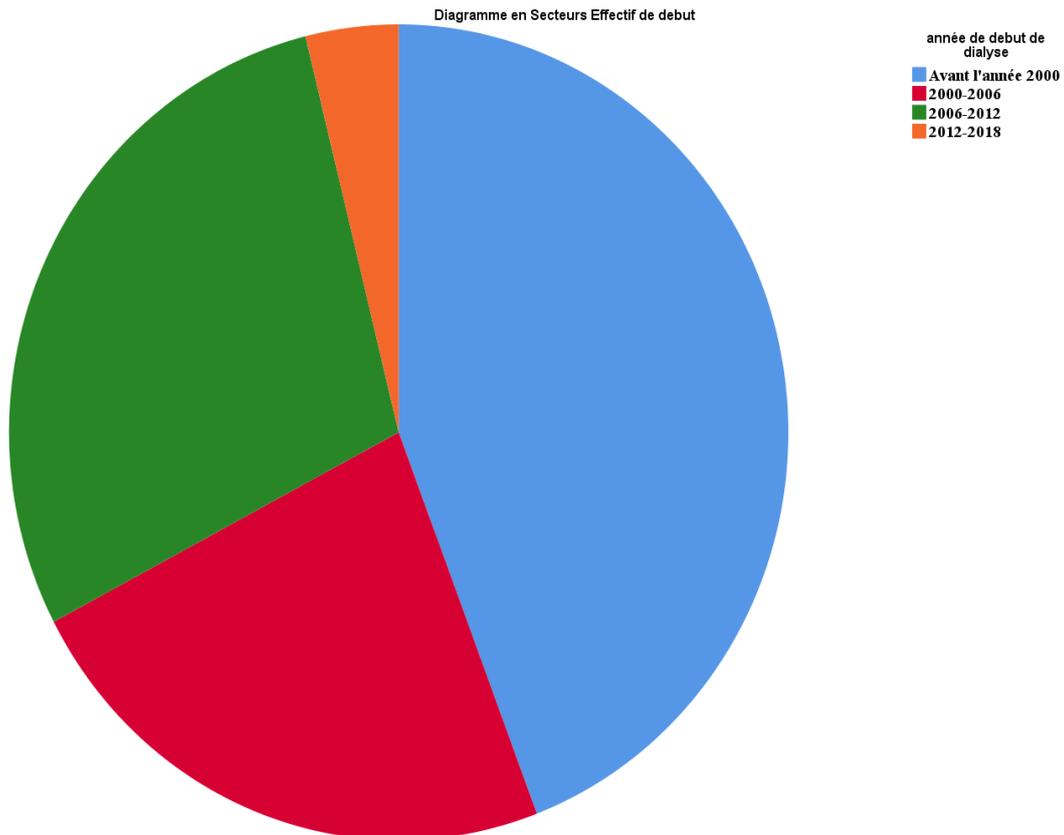
| | | Fréquence | Pourcentage | Pourcentage validé | Pourcentage cumulé |
|--------|------------|-----------|-------------|--------------------|--------------------|
| Valide | BLIDA | 47 | 90,40 | 90,40 | 90,40 |
| | MEDEA | 01 | 01,90 | 01,90 | 92,30 |
| | TIPAZA | 03 | 05,80 | 05,80 | 98,10 |
| | TIZI OUZOU | 01 | 01,90 | 01,90 | 100,00 |
| | Total | 52 | 100,0 | 100,0 | |



La majorité de la population étudiée est originaire de la Wilaya de Blida avec une fréquence de **90,40** %.

IV-1-1- D- Répartition par année de début de dialyse :

| | | Nombre de patients | Pourcentage | Pourcentage valide | Pourcentage cumulé |
|---------|-------------|--------------------|-------------|--------------------|--------------------|
| Valide | Avant 2000 | 02 | 03,80 | 03,80 | 03,80 |
| | 2000 - 2006 | 15 | 28,80 | 28,80 | 32,70 |
| | 2006 - 2012 | 12 | 23,10 | 23,10 | 55,80 |
| | 2012 - 2018 | 23 | 44,20 | 44,20 | 100,0 |
| | Total | 52 | 100,0 | 100,0 | |
| N | Valide | 52 | | | |
| | Manquant | 00 | | | |
| Mode | | 2012 - 2018 | | | |
| Plage | | 2006 - 2012 | | | |
| Minimum | | Avant 2000 | | | |
| Maximum | | 2012 - 2018 | | | |

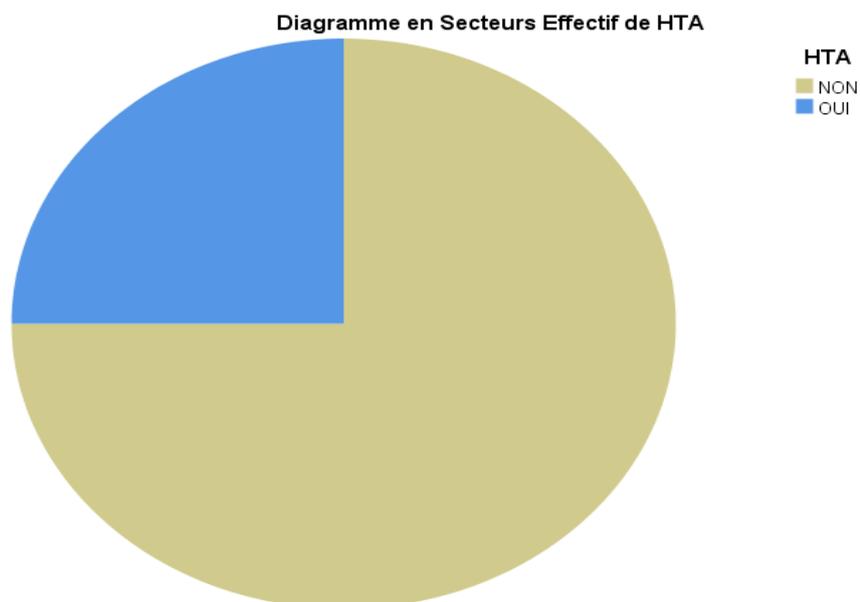
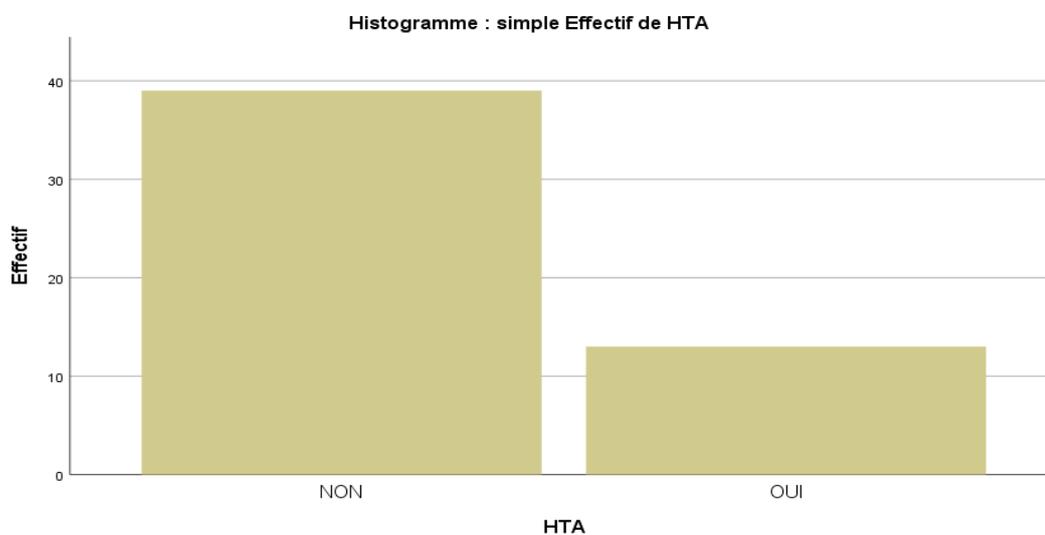


Plus, de la moitié des patients ont une ancienneté de dialyse de plus de dix ans (10) ans.

IV-1-2- Caractéristiques cliniques des patients :

IV-1-2-1- Répartition des patients hémodialysés par présence ou absence d'HTA :

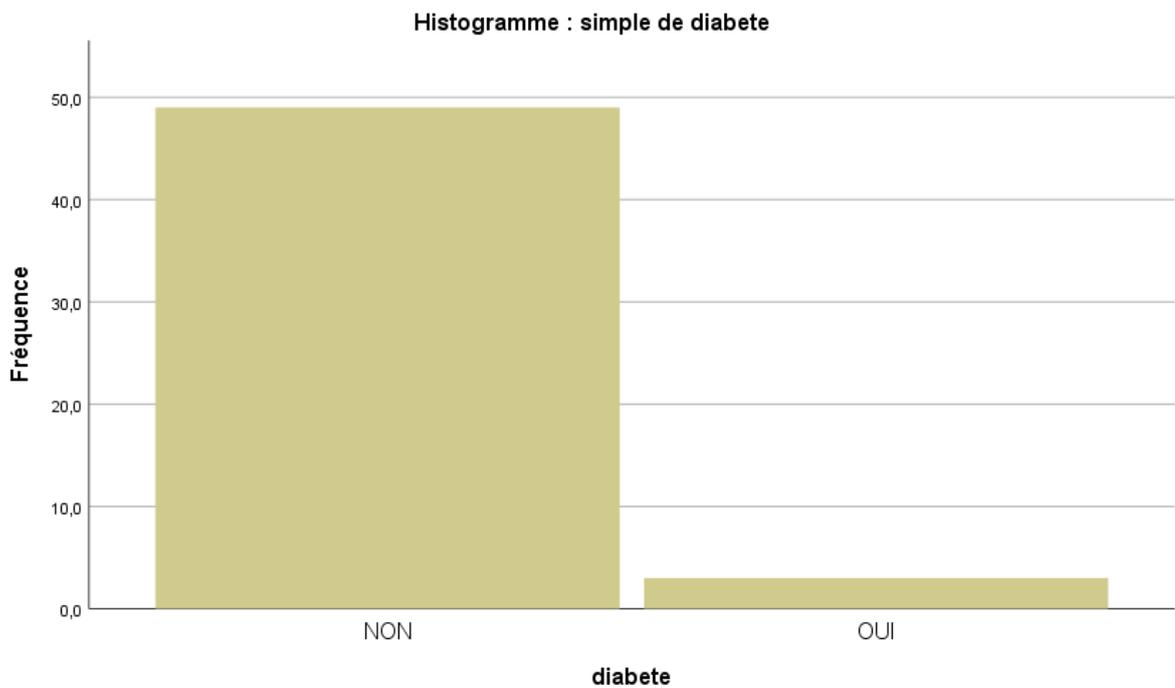
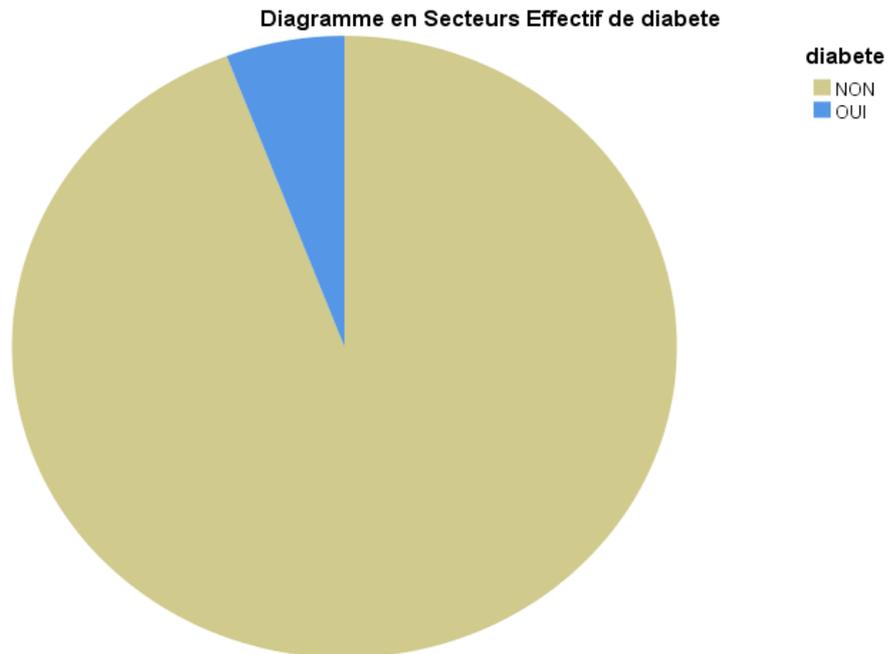
| | | Fréquence | Pourcentage | Pourcentage valide | Pourcentage cumulé |
|--------|-------|-----------|-------------|--------------------|--------------------|
| Valide | NON | 39 | 75,00 | 75,00 | 75,00 |
| | OUI | 13 | 25,00 | 25,00 | 100,00 |
| | Total | 52 | 100,00 | 100,00 | |



Parmi les hémodialysés, **25%** sont atteints par l'hypertension artérielle.

IV-1-2-2- Répartition des hémodialysés selon le facteur du diabète :

| | | Fréquence | Pourcentage | Pourcentage validé | Pourcentage cumulé |
|--------|-------|-----------|-------------|--------------------|--------------------|
| Valide | NON | 49 | 94,20 | 94,20 | 94,20 |
| | OUI | 03 | 05,80 | 05,80 | 100,00 |
| | Total | 52 | 100,00 | 100,00 | |



Parmi les hémodialysés, **05,80 %** sont des diabétiques.

V- Etude chez les transplantés rénaux:

V-1- Caractéristiques de la population étudiée:

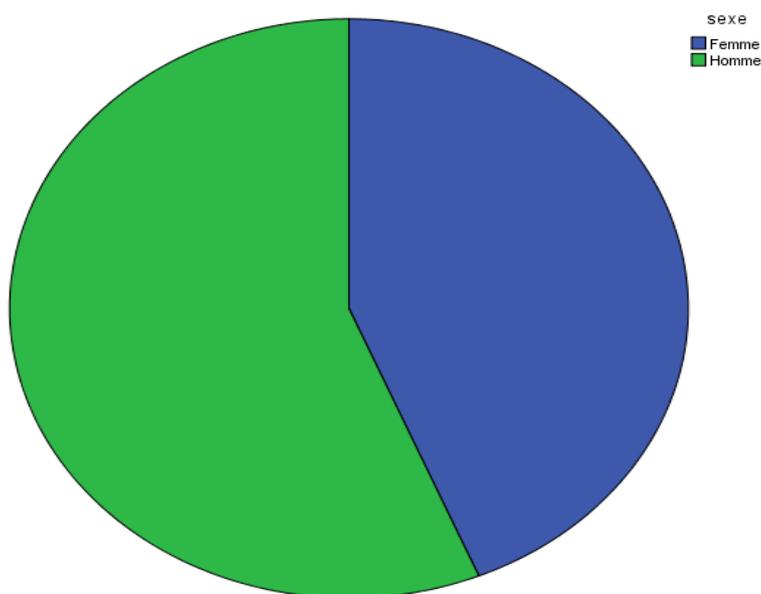
Le nombre de patients transplantés rénaux depuis l'année 2014 jusqu'au 2017 au niveau de l'hôpital de Frantz Fanon est de 48 personnes.

V-1-1- Caractéristiques sociodémographiques :

Nous avons réparti les patients de notre série d'étude selon les caractéristiques Sociodémographiques, à l'aide des tableaux et figures suivantes.

V-1-1-A- Répartition des transplantés rénaux par sexe:

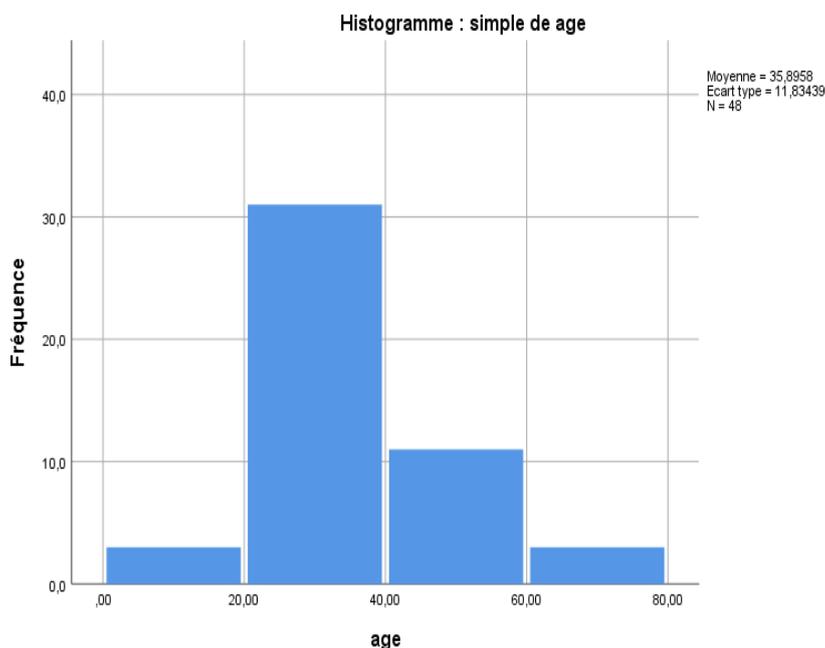
Les 48 sujets transplantés rénaux, faisant l'objet de cette étude sont répartis en 27 sujets de sexe masculin, et 21 sujets de sexe féminin. Ces données sont illustrées dans le tableau suivant;



| Sexe | Nombre | Pourcentage (%) |
|-------|--------|-----------------|
| Femme | 21 | 43,80 % |
| Homme | 27 | 56,30 % |
| Total | 48 | 100,00 % |

Les résultats obtenus montrent une prédominance du sexe masculin (56,30 %), avec un sexe ratio de 1,28.

V-1-1-B- Répartition des transplantés rénaux en fonction de l'âge :



| | N | Minimum | Maximum | Moyenne | Ecart type |
|------------------|----|---------|---------|---------|------------|
| Age greffe | 47 | 18 | 66 | 35,91 | 11,962 |
| N valide (liste) | 47 | | | | |

La moyenne d'âge chez cette population est de 36 ans avec des extrêmes qui se situaient entre 18 et 66 ans.

Les résultats obtenus montrent que la tranche d'âge entre 20 et 40 ans est la plus touchée.

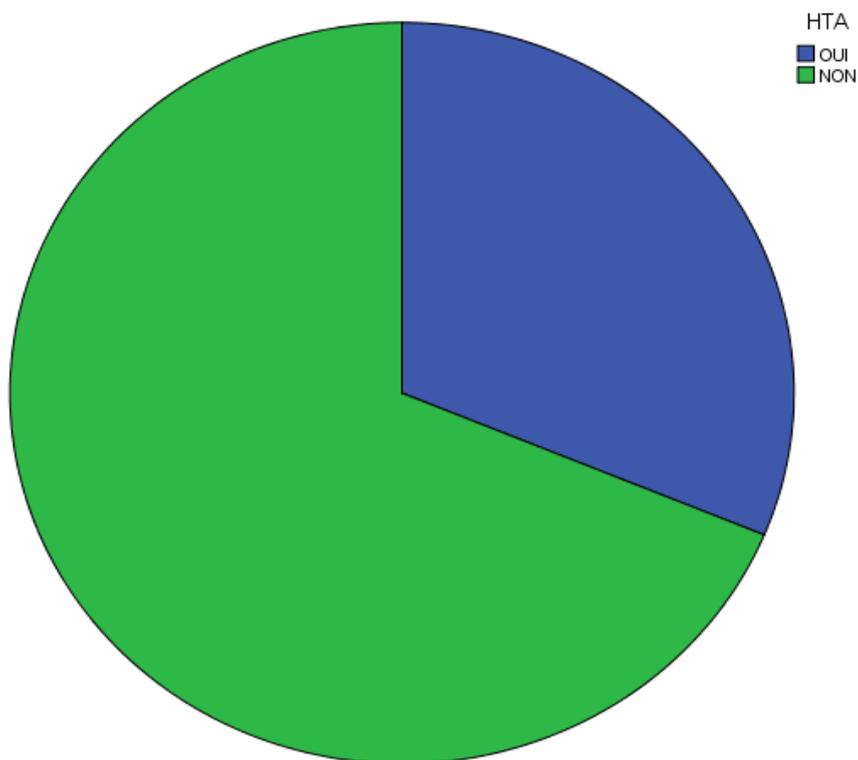
V-1-1-C- Répartition par lieu d'habitat :

| Wilaya | Nombre | Pourcentage (%) |
|---------------|--------|-----------------|
| Blida | 05 | 10,40 % |
| Autres Wilaya | 43 | 89,60 % |
| Total | 48 | 100,00 % |

On note que 10,40 % de la population habite Blida tandis que les autres sont des habitants des autres Wilayas.

V-1-2- Caractéristiques cliniques des patients:

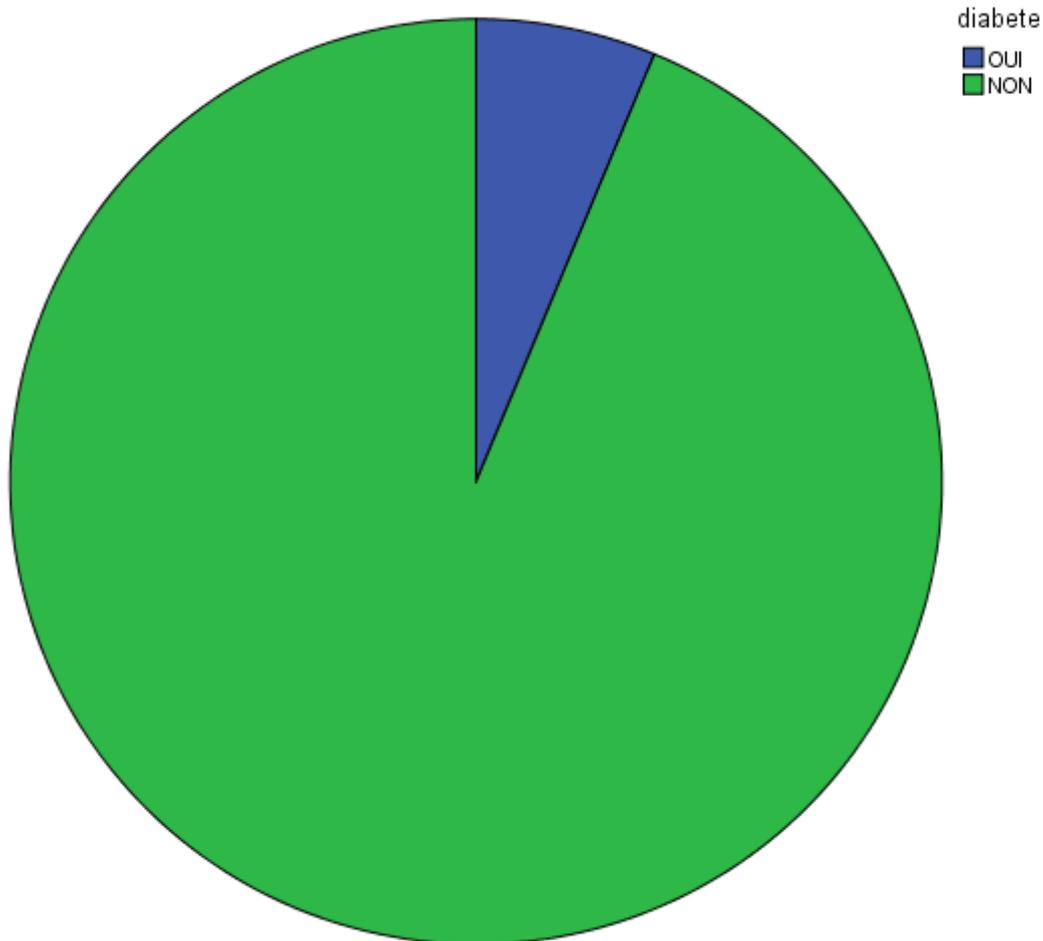
V-1-2-A- Répartition des transplantés par HTA:



| | | Nombre | Pourcentage (%) |
|-----|-------|--------|-----------------|
| HTA | Oui | 15 | 31,30 % |
| | Non | 33 | 68,80 % |
| | Total | 48 | 100,00 % |

Parmi les 48 patients pris en charge, on a trouvé que seulement 31,30 % de la population étudiée est atteinte d'une hypertension artérielle.

V-1-2-B- Répartition des transplantés par diabète :

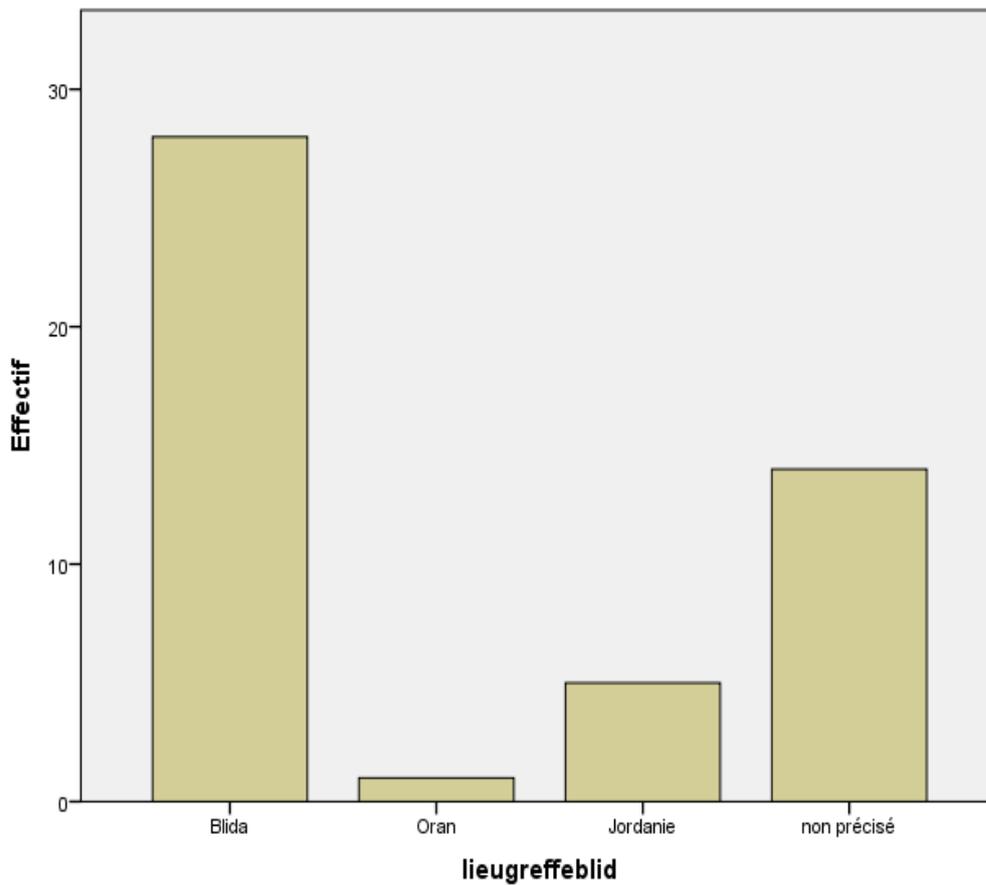


| | | Nombre | Pourcentage (%) |
|---------|-------|--------|-----------------|
| Diabète | OUI | 03 | 06,30 % |
| | NON | 45 | 93,80 % |
| | Total | 48 | 100,00 % |

Sur l'ensemble de la population étudiée, Seulement trois patients sont des diabétiques.

V-1-2-C- Répartition des transplantés selon le lieu de la greffe:

| | | Nombre | Pourcentage (%) |
|---------------------------|--------------------|---------------|------------------------|
| Lieu de la greffe. | Blida | 28 | 58,30 % |
| | Oran | 01 | 02,10 % |
| | Jordanie | 05 | 10,40 % |
| | Non précisé | 14 | 29,20 % |
| | Total | 48 | 100,0% |



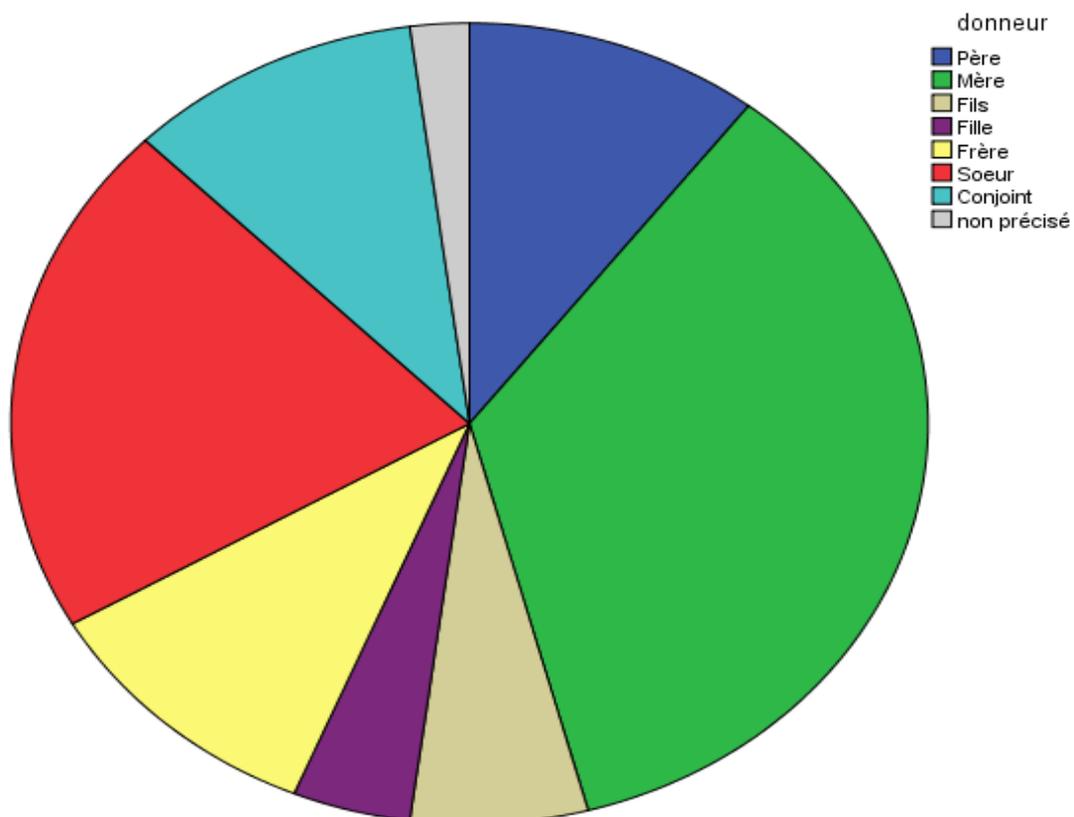
Les résultats de notre étude montrent que les patients inclus dans notre travail, ont été greffés dans plusieurs centres de transplantation rénale.

Plus de la moitié de ces patients ont été transplantés au niveau du service de chirurgie du CHU Frantz Fanon - Blida.

V-1-3- Répartition selon le donneur:

V-1-3-A- Répartition selon la relation donneur/receveur:

| | | Nombre | Pourcentage (%) |
|---------|-------------|--------|-----------------|
| Donneur | Père | 05 | 10,40 % |
| | Mère | 17 | 35,40 % |
| | Fils | 03 | 06,30 % |
| | Fille | 02 | 04,20 % |
| | Frère | 05 | 10,40 % |
| | Sœur | 10 | 20,80 % |
| | Conjoint | 05 | 10,40 % |
| | Non précisé | 01 | 02,10 % |
| | Total | 48 | 100,00 % |



Si on analyse le tableau qui représente le lien de parenté des donneurs, on constate que plus d'un tiers des donneurs sont des mamans.

V-1-3-B- Répartition selon l'âge des donneurs:

| | N | Minimum | Maximum | Moyenne | Ecart type |
|------------------|----------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| Age du donneur | 47 | 23 | 69 | 49,30 | 12,652 |
| N valide (liste) | 47 | | | | |

L'âge moyen chez cette population des donneurs est de **49,30 ± 12,652** ans (écart type) avec des extrêmes qui se situent entre 23 et 69 ans.

VI- Résultats:

VI-1- Chez les hémodialysés:

Sur 52 hémosialysés: Aucun cas positif.

VI-2- Chez les transplantés rénaux :

Sur 48 greffés : Seulement 2 cas positifs.

1 - Premier patient transplanté rénal HCV (+):

Il s'agit d'un sujet de sexe masculin, âgé de 38 ans.
Groupe sanguin: O Rh Positif.

▪ Antécédents :

Hypertendu depuis Avril 2000; hospitalisé à Djelfa pendant quatre jours pour néphropathie initiale indéterminée.

Antécédents familiaux: sa mère et ses deux frères présentaient un diabète non insulino-dépendant.

▪ Histoire de la maladie :

Début d'hémodialyse en 2003 à l'hôpital de Rouiba - Alger.

Polytransfusée (Six unités).

Sérologie HCV positive en 2010, traité par interféron pendant une année au niveau du service de gastro-entérologie du CHU Mustapha.

▪ Examen clinique :

Mai 2016.

Tension artérielle équilibrée depuis 2016.

Taille: 180 cm.

Poids: 80 Kg.

Diurèse résiduelle nulle depuis 5ans.

Reste sans anomalies.

▪ Bilan biologique :

Un bilan fait le 15 Avril 2015: Ac anti HCV (+) et ARN non détecté.

bilan fait le 08 Mai 2016: Ac anti HCV (+) et RNA indéetectable. .

Conduite à tenir :

Le patient a été greffé au CHU de Blida le 31 Décembre 2016.

Donneur du rein: sœur âgée de 44 ans le jour de la greffe.

Traitements immunosuppresseur : Neoral 1,5ml / Immarel 150 mg / Cortancyl 5 mg

Evolution après transplantation rénale

Patient est toujours en vie avec absence de complications médico-chirurgicales à 20 mois de la transplantation rénale.

Fonction rénale : -créatinine :14,87 g /l

-DFG :60,36 ml/mn/1,73m2

Suivi virologique : la PCR montre que la charge virale est négative après 13 mois de la transplantation.

AU TOTAL : la fonction rénale (DFG) est satisfaisante et l'infection par le virus de l'hépatite C n'a pas récidivé malgré que le patient est sous immunosuppresseurs.

2 - Deuxième patient transplanté rénal HCV (+)

Il s'agit d'un sujet de sexe masculin, âgé de 40 ans.

Groupe sanguin: B Rh Positif.

Profession: maçon.

▪ **Antécédents :**

Hypertendu.

Tabagisme sévère (depuis 18 ans).

Consanguinité avec le conjoint.

Vaccination contre VHB faite.

Antécédents familiaux: oncle parentale hypertendu.

▪ **Histoire de la maladie :**

Début d'hémodialyse en 2009 (Hémodialyse en urgence).

Transfusée (01 culot).

▪ **Examen clinique :**

Taille: 174 cm.

Poids: 62 Kg.

Le reste est sans anomalies.

▪ **Bilan radiologique :**

ECG fait le 13 Octobre 2015: trouble de la repolarisation systolique.

Echo-cœur réalisé le même jour évoque une cardiopathie hypertensive avec hypertrophie symétrique du ventricule gauche et trouble de la relaxation diastolique

Echographie abdominale fait le 01^{er} Décembre 2015: petits reins dédifférenciés

FOGD effectué le 08 Octobre 2015: Hernie hiatale par glissement non compliqué.

▪ **Bilan biologique :**

Un bilan fait le 19 Novembre 2015: Ac anti HCV (+) et ARN non détecté.

▪ **Conduite à tenir :**

Le patient a été greffé au CHU de Blida le 21 Décembre 2015.

Donneur du rein: sœur âgée de 26 ans le jour de la greffe.

Traitements immunosupresseur : Neoral 1,1ml/ MMF 2g/Cortancyl 5mg

Evolution après la transplantation rénale :

Le patient est toujours en vie avec une absence de complications médico-chirurgicales graves à 32 mois de la transplantation.

Fonction rénale : -créatinine : 9 mg

-DFG :99,46 ml/min/1,73 m

Suivi Virologique : la charge virale est négative à 30 mois de la transplantation.

AU TOTAL ; la fonction rénale est satisfaisante, l'infection par le virus de l'hépatite C n'a pas récidivé malgré que le patient est sou immunosuppresseurs.

Conclusion:

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est considérée, depuis sa découverte, comme un problème international majeur de santé publique. En néphrologie, le problème est beaucoup plus ample: c'est une préoccupation majeure à l'ordre du jour des acteurs de la santé à l'échelle mondiale

Le VHC a un impact négatif sur la survie des patients : la survie des patients est significativement plus basse chez les patients dialysés VHC (+) que chez ceux VHC (-) ; Il en est de même chez les transplantés rénaux VHC (+) par rapport à ceux VHC (-).

L'infection virale C dans les populations néphrologiques doit être dépistée par la recherche d'anticorps anti-VHC et, au moindre doute par une PCR VHC.

La persistance de l'infection virale C n'est affirmée que par la détection de la virémie du VHC, réalisée par PCR et non par la recherche d'anticorps anti VHC ou Western Blot, dont la positivité n'affirme que la rencontre avec le VHC. On peut donc conclure que la PCR est le moyen idéal pour détecter précocement une hépatite C.

Du fait du risque de transmission nosocomiale du VHC chez les insuffisants rénaux hémodialysés et chez les transplantés rénaux, une surveillance annuelle de la sérologie doit être réalisée.

Dans notre travail l'infection par le VHC chez les TR n'a pas influencé sur les résultats de la transplantation rénale à court terme ; une surveillance particulière est nécessaire chez cette population afin de dépister d'éventuelles complications infectieuses, métaboliques ou néoplastiques.

Le personnel médical et paramédical doit être particulièrement sensibilisé au respect des mesures universelles d'hygiène afin d'éviter la transmission du VHC par les mains, les instruments souillés de sang et les manipulations intempestives.

Il est recommandé de vacciner tout insuffisant rénal chronique (dialysé ou non) contre l'hépatite B et il est souhaitable d'avoir un vaccin contre l'hépatite C.

LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Articles:

- 1) Amaury M, Développement de nouvelles approches antivirales du virus de l'hépatite C basées sur l'utilisation d'interférons alpha variants et d'antisens de type Peptide Nucleic Acids. *Immunologie*, Université Claude Bernard - Lyon I, p24-211. 200.
- 2) Benkirane.Houda, Ep. Oualim. These de doctorat l'hepatite virale c en hemodialyse : etude multicentrique ambispective de seroconversion et d'hemodialyse. 2011. Université Mohamed V, Faculté de medecine et de pharmacie, Rabat.
- 3) Cécile Henquell (1), Armand Abergel (2), Jean-Luc Bailly (3), Hélène Peigue-Lafeuille (2). (1): CHU de Clermont-Ferrand, hôpital Gabriel-Montpied, laboratoire de virologie, centre de biologie, (2): Université d'Auvergne, faculté de médecine, laboratoire de virologie, (3): CHU de Clermont-Ferrand, hôpital Estaing, service d'hépatogastroentérologie, Le virus de l'hépatite C de génotype 5 : un virus rare, une histoire épidémiologique méconnue *Virologie* 2011, 15 (5):286-95.
- 4) Chevaliez S, Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *liver Int* 2009; 29 suppl 1: 9-14.
- 5) Chevaliez S, Pawlotsky JM. Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C. *Ann Hepatol* 2009; 8: 7-12.
- 6) El Youbi.R, Maaroufi.C, Benzakour.K, Mbarki.H: Service de nephrologie-dialyse, CHU Hassan II Fés, Maroc. Les hépatites virales chez les hémodialysés chronique.
- 7) Epidémiologie des hépatites virales au Maghreb (A,B,C,D,E) dr Guessabalger 15/16/17 Décembre 2017.
- 8) Fdil Mohamed. Aspects épidémiologique et thérapeutique de l'hépatite C, These pour obtention de doctorat en medecine 2016. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, faculté de medecine et de pharmacie, Fes.
- 9) Jameleddine Aïssa Larousse, Etude de la variabilité génétique des régions NS3, NS5A et NS5B du virus de l'hépatite C chez des patients Tunisiens non traités 2015 <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01299032> consulté le 18 janvier 2018.

- 10) Jean D.,. Hépatite C : Contribution à la prise en charge de l'hépatite aiguë et à l'évaluation du profil épidémiologique des porteurs chroniques du virus. Université de Liège . Faculté de Médecine, 183 p. 2006.
- 11) Haute autorité de santé. 2011. Stratégies de dépistage biologiques des hépatites virales B et C. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c.k
- 12) ImbertBismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study, Lancet, 2001; 357: 1069-1075.
- 13) Global Hepatitis report 2017 WHO.
- 14)Guévin C. Développement d'un modèle murin permettant la réplication du virus de l'hépatite C in vivo et étude sur l'autophage. Université du Québec INRS-Institut ArmandFrappier. 2012.
- 15)Kamar.N(1),Izopet.J (2), Ribes.D (1) et Rostaing.L(1). (1): service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU toulouse-rangueil, (2): service de virologie, CHU toulouse-purpan. Infection par le virus de l'hépatite C en transplantation rénale. Néphrologie Vol. 25 n° 1 2004, pp. 9-15.
- 16)Kamar .N (1),Izopet.J (2) et Rostaing.L(1): Service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU Toulouse-Rangueil, Toulouse; (2): Service de virologie, CHU Toulouse-Purpan, Toulouse. Infection par le virus de l'hépatite C en hémodialyse. Néphrologie Vol. 24 n° 3 2003, pp. 133-141
- 17)Lunel-Fabiani F, Payan C, Outils virologique du diagnostic et la prise en charge des hepatitis C, Biotribune, 2004; 9: 24-28.
- 18)MohdHanafiah K (1), Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST, (1): Johns Hopkins Bloomberg school of public health, Baltimore, MD, USA. Global epidemiology of Hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. Hepatology, 57:1333-42. 2013.
- 19)Penin F, Dubuisson J.et Al. Structural biology of hepatitis C virus .Hepatology, vol. 39, n°1, p.5-19. 2004.
- 20)Pol.S,Fontaine.H et Vallet-Pichard.A*FLAMMARION. Traitement des hépatites virales dans les situations d'insuffisance rénale Médecine, Sciences, Actualités néphrologiques, 2002.
- 21) RothD.Hepatitis C virus : the nephrologist's view. Am. J. Kidney Dis. 1995 ; 25:3–16.et 2. 32. Vallet-Pichard A, Pol S. Prise en charge de l'infection par les virus des hépatites B ou C

chez l'insuffisant rénal chronique. *Néphrologie & thérapeutique*. 2015 ; 11:507–20.)

22) Shepard C.W, Finelli L. et Al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection, vol. 5, n°9, p 558-567. 2005.

23) Société française de microbiologie, Virus de l'hépatite C, In : REMIC: Société Française de Microbiologie Ed ; 2015 :655-62.

24) Surfer.C : grazoprévir plus elbasvir chez des patients présentant une infection par le virus de l'hépatite c de génotype 1 et une insuffisance rénale chronique naïfs de traitement ou préalablement traités.

25) Vallet-Pichard Anais, Stanislas Pol. Unité d'hépatologie, hôpital Cochin. Prise en charge de l'infection par les virus des hépatites B ou C chez l'insuffisant rénal chronique. Management of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in chronic kidney failure. _ 2015; Publié par Elsevier Masson SAS pour l'Association Société de néphrologie.

Livres:

26) Nicolas Goossens, Sophie Clément, Francesco Negro Handbook of hepatitis C 2016 :p :4,5,14-18.

27) Livre: Traité de virologie médicale ISBN 2 84371203 3

© 2003 Editions ESTEM

CHAPITRE 33-|| Flaviviridae-virus de l'hépatite C et virus GB-C (GBV-C) pages 521==> 531.

Recommandations:

28) Recommandation AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. Juin 2015.

29) Recommandations de bonne pratique clinique kdigo pour la prévention, le diagnostic, l'évaluation et le traitement de l'hépatite c chez les patients atteints de maladie rénale chronique.

30) Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C Mars 2017.

31) Denis Ouzan POST'U. Synthèse de nouvelles recommandations .2017 .

Site Internet:

32) Site internet : Doctissimo Q-L. Choo et al., Science, 244, 359, 1989. Écrit par : Dr Jean de Présilly. Mis à jour le 28 mars 2013.

33) <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/23451/ch01.html> consulté le 14 janvier 2018.

34) <http://www.hepatites.net/index.php?name=PNphpBB2&file=viewtopic&t=23722> .

35) <http://hepatoweb.com/hepatite-C-epidemiologie.php>.

36) <http://hepatoweb.com/hepatite-C-transmission.php>.

37) [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/Rapport mondial sur l'hépatite, 2017 OMS](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/Rapport_mondial_sur_l%27hepatite_2017OMS). Résumé d'orientation.

38) <https://www.vidal.fr/>.

39) www.kidney-international.org Mars 2018.

| | | |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------|
| -BOUGUERA OK BA | -BRAHMI CHAKIB | NACEF MOUNA |
| Jakoubabko151@gmail.com. | Chbrahmi94@gmail.com. | Nacefmouna2018@gmail.com. |

Resumé :

Les hémodialisés ainsi que les transplantés rénaux constituent un groupe à risque accru pour l'infection par VHC. D'où l'importance de la bonne connaissance des facteurs de risque avant d'essayer de limiter cette contamination.

Notre travail consistait à déterminer la prévalence de l'infection par le VHC chez les hémodialisés et les transplantés rénaux au niveau du CHU Frantz Fanon à Blida entre 2014 et 2017.

Nous sommes parvenus à notre but, et cela après avoir effectué une sérologie VHC à l'ensemble des patients dialysés, et avoir consulter les dossiers des gréffés rénaux durant les quatres ans cités au-dessus à l'unité d'hémodialyse et de néphrologie du CHU.

Sur 52 hémodialisés, aucun cas est positif, et pour 48 transplantés, on a trouvé 2 cas positifs seulement.

A la fin de ce mémoire, nous avons conclu qu' un bon respect des règles universelles d'hygiène, ainsi que la mise en place d'un système de dépistage périodique et régulier peuvent aider à réduire la prévalence de l'infection chez ce groupes de patients.

Mots clés: L'hépatite C, L'hémodialyse, La transplantation rénale.

Summary :

Hemodialysis and kidney transplantation are an increased risk group for HCV infection. Hence the importance of good knowledge of risk factors before trying to limit this contamination.

Our work consisted in determining the prevalence of HCV infection in hemodialysis patients and renal transplant patients at Frantz Fanon Hospital in Blida between 2014 and 2017.

Indeed, we reached our goal after having performed a serology HCV to all patients on dialysis, and consulting the records of kidney transplant during the four years mentioned above at the hemodialysis and nephrology departments of the hospital.

From 52 patients on dialysis, no one has a positive serology, and only 02 kidney transplants had a positive HCV.

At the end of this dissertation, we concluded that an application of the universal rules of hygiene, as well as the establishment of a periodic and regular system of screening can reduce the prevalence of the infection in this group of patients.

Key words: Hepatitis C, dialysis, kidney transplantation.

الملخص :

مرضى القصور الكلوي بما فيهم مرضى تصفية الدم و زرع الكلى يشكلون هدفا مفضلا لفيروس التهاب الكبد ج ، و لمحاولة التقليل من العدوى و جب علينا كخطوة أولى تحديد العوامل المساعدة لها تحديدا دقيقا . عملنا هذا يهدف إلى تحديد معدل الإصابة بهذا الفيروس عند مرضى القصور الكلوي و زرع الكلى على مستوى المركز الإستشفائي الجامعي فرانتز فانون بالبلدية خلال الفترة الممتدة من 2014 إلى 2017 . و للوصول إلى غايتنا و جب علينا إجراء تحليل الأمصال لفائدة مرضى تصفية الدم ، و مراجعة ملفات مرضى زرع الكلى خلال الفترة المذكورة أعلاه على مستوى وحدتي تصفية الدم، و أمراض الكلى بذات المؤسسة الإستشفائية . فمن أصل 52 مريض في مصلحة تصفية الكلى، لا وجود لأي خالة مصابة بالفيروس، فيما توجد فقط حالتان بين مرضى زرع الكلى . و كانت الخلاصة في نهاية هذا العمل، أن الإحترام التام لقواعد النظافة و وضع برنامج تشخيصي دوري و منظم قد يساعدان بشكل كبير على التقليل من عدوى التهاب الكبد الفيروسي عند هاته الفئة من المرضى .

كلمات مفتاحية: التهاب الكبد الفيروسي ج ، تصفية الدم، زرع الكلى .