

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

*L'hépatite C chronique dans la wilaya de
Blida de janvier 2014 à décembre 2017:*

Aspects épidémiologiques et diagnostiques.

Thèse d'exercice présentée en vue de l'obtention du titre de **Docteur en
Pharmacie**

Session : septembre 2018.

Présenté par :

- **LOUNIS Hind**
- **SELMANE Karima**

Devant le jury :

- **BELOUNI. R** : Professeur en microbiologie - CHU BlidaPrésident.
- **BOUKOURCHI.K** : Maître assistant en microbiologieExaminateur.
-EHS Bouchaoui-Staouali
- **BENMOUSSA.F** : Maitre assistante en Psychiatrie- CHU BlidaExaminatrice.
- **MAHFOUD.M** : Maître-assistant en microbiologie-CHU Blida.....Promoteur.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

*L'hépatite C chronique dans la wilaya de
Blida de janvier 2014 à décembre 2017:*

Aspects épidémiologiques et diagnostiques.

Thèse d'exercice présentée en vue de l'obtention du titre de **Docteur en
Pharmacie**

Session : septembre 2018.

Présenté par :

- **LOUNIS Hind**
- **SELMANE Karima**

Devant le jury :

- BELOUNI. R : Professeur en microbiologie - CHU BlidaPrésident.
- BOUKOURCHI.K : Maître assistant en microbiologieExamineur.
-EHS Bouchaoui-Staouali
- BENMOUSSA.F : Maitre assistante en Psychiatrie- CHU BlidaExaminatrice.
- MAHFOUD.M : Maître-assistant en microbiologie-CHU Blida.....Promoteur.

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا هَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ (البقرة: من الآية 32)

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَبَقِيَّةً صَادِقَةً وَشَهَادَةً مِنْ

كُلِّ دِينٍ وَصَلِّ وَسَلِّمْ.



Dédicaces

Je dédie ce mémoire à.....

A la lumière de ma vie, mes très chers parents qui m'ont toujours soutenu au prix de sacrifices inoubliables et qui m'ont toujours poussé et motivé pendant mes années d'études.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession et grâce à vous, que j'ai pu terminer mes études. Je souhaite de tout mon cœur, que Dieu puissant prolonge leurs vies, et qu'il m'aide à rendre leur bien.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mes chères frères ; *Farid, Ali, Mohamed* et mes sœurs ; *Yasmina, Sarah, Souad* et son mari *Mohamed*.

Vous m'aviez toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance pour votre grande disponibilité, votre soutien et vos expressions de solidarité, cela m'a vraiment touché et m'a donné plus de force pour terminer ce travail.

A ma grand-mère, mes oncles et mes tantes, surtout ma tante *Zakia* et son mari, que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A ma chère sœur et binôme *Hind*.

C'est dans les moments difficiles que l'on reconnaît les amitiés sincères et les âmes nobles ; je veux par ces mots te remercier énormément pour ton soutien plus que précieux. Mon parcours ne serait pas aussi magique sans ta compagnie et ton amitié. « Saranghae ouri pabou chingueya »

A toutes mes amies qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès, *Imene, Fatma, Zahida et Manel* et en particulier mon âme sœur *Soumia*.

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

A tous ceux que j'aime.....



-Karima-

Dédicaces

A mes très chers parents : ceux qui ont tout fait pour que j'arrive jusqu'à ici.

Merci de m'avoir donné la vie que vous rêviez d'avoir vécu, d'avoir fait des sacrifices pour me voir grandir de cette manière. Vos douas m'ont toujours accompagné et m'ont éclairé le chemin. Les mots ne suffiront jamais pour vous décrire ma gratitude, seul Dieu saura vous récompenser inshallah.

A ma petite sœur *Safaa*, la bougie de la maison, à ma grande sœur *Asmaa* et mes deux frères *Mourad* et *Youcef*. Mon support moral, merci de tout mon cœur.

A mon fiancé *Nassim*, que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun.

A mon binôme et âme sœur *Karima* (또라이):

Merci d'avoir contribué à la réalisation de cette thèse. Merci d'être présente avec moi durant tout les moments difficiles que je n'aurais surement pas pu supporté seule. Nos moments difficiles se transformaient toujours en éclats de fou rire grâce à notre esprit comique. SARANGHAE
우리친구.

A mes chères amies, à qui je souhaite le succès, en les remerciant pour l'amitié et les bons moments qui nous ont toujours unis.

A tous ceux qui m'ont appris des choses.

A celui ou celle qui est en train de fouiller ces pages, le chemin de la vie ne s'arrête jamais.



- Hind -

Remerciements

Tout d'abord on remercie Dieu tout puissant de nous avoir donné la force, l'audace pour dépasser toutes les difficultés et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre promoteur **Dr. Mahfoud. M** pour sa disponibilité, ses orientations et son temps.

▪ **A Professeur BELOUNI. R:**

Nous tenons à vous remercier tout d'abord de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et d'avoir accepté de lire et de juger ce travail.

Merci infiniment pour toute connaissance que vous nous avez apportée et d'avoir approfondi notre apprentissage dans le domaine pharmaceutique et biologique.

Nous vous prions de croire en notre sincère respect et nos considérations les plus profondes.

▪ **A Docteur BOUKOURCHI. K et Docteur BENMOUSSA. F :**

Merci d'avoir accepté de faire membre de ce jury et de juger notre travail. Veuillez recevoir nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

Nous tenons de remercier **Dr DAHMANI** pour l'aide et support qu'elle nous a offert dans les moments difficiles, pour son temps, sa disponibilité, ses conseils précieux, sa patience infinie et pour tout effort fait afin de nous aider à avancer dans notre travail.

Nous remercions également **Dr BOUCHAOUI. K, Dr BOURCHI, Dr BENABID, Dr TATA, Dr BRAIK, Dr BELKHALFA** et toute l'équipe de l'unité de Gastro-entérologie de l'EPH de Blida (Fabor) pour nous avoir aidé à accomplir ce travail.

Nous remercions aussi **Dr YOUSFI. M**, chef de service de l'unité des maladies infectieuses de l'hôpital de Boufarik, pour ses orientations et ses conseils précieux. Ainsi que **Dr ZALOUK** gastro-entérologue du service de la chirurgie générale du CHU de Blida.

Au final, on remercie **Dr ZADDAM** et **Dr EUMIMER** du service d'épidémiologie du CHU de Blida, et **Dr MEGNOUCHE. T** du service de prévention du ministère de santé, pour leurs grandes aides.

Merci à toute personne ayant contribué, de loin ou de près, à la réalisation de notre modeste travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE (I) : Synthèse bibliographique.

I. HISTORIQUE	1
II. GENERALITES:.....	3
II. 1. Caractéristiques du virus:.....	3
II. 1. 1. Classification Taxinomique	3
II. 1. 2. Carte d'identité du virus de l'hépatite C.....	4
II. 1. 3. Structure des particules virales	4
II. 1. 3. A. Organisation Génomique	5
II. 1. 3. A. a. L'extrémité 5' non codante (5'UTR).....	5
II. 1. 3. A. b. L'extrémité 3' non codante (3'UTR)	5
II. 1. 3. A. C. La zone de lecture ouverte (ORF)	6
II. 1. 3. B. Structure et fonction des protéines virales.....	7
II. 1. 3. B. a. Protéines structurales du virus.....	7
II. 1. 3. B. b. Protéines non structurales du virus	8
II. 1. 4. Variabilité génétique.....	11
II. 2. Cycle cellulaire du virus.....	12
II. 2. 1. Etape précoce du cycle cellulaire:.....	12
II. 2. 1. A. Attachement du virus à l'hépatocyte.....	12
II. 2. 1. B. Endocytose de la particule virale médiée par la clathrine.....	13
II. 2. 1. C. Fusion de l'endosome.....	13
II. 2. 2. Traduction et apprêtement de la polyprotéine.....	14
II. 2. 3. Réplication de l'ARN génomique.....	15
II. 2. 4. Assemblé et excrétion des virions.....	15
III. EPIDEMIOLOGIE DU VHC.....	16
III.1. Epidémiologie mondiale.....	16
III. 1. 1. Epidémiologie de l'Amérique.....	18
III. 1. 2. Epidémiologie de l'Europe.....	18
III. 1. 3. Epidémiologie de l'Afrique.....	19
III. 2. Distribution géométrique des génotypes du VHC.....	21
III. 3. Modes de transmission.....	22
III. 4. Populations à risque.....	23

IV. PHYSIO-PATHOLOGIE	24
IV. 1. Tropisme du Virus de l'hépatite C.....	24
IV. 2. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C	24
IV. 3. Histoire naturelle de l'hépatite C aiguë	25
IV. 4. Histoire naturelle de l'hépatite C chronique.....	27
V. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INFECTION PAR LE VHC.....	28
V. 1. Hépatite C aiguë	28
V. 2. Hépatite C chronique.....	28
V. 2. 1. Cirrhose hépatique	29
V. 2. 2. Carcinome hépatocellulaire	29
V. 3. Manifestations extra-hépatiques	30
VI. DIAGNOSTIC DE L'HEPATITE VIRALE C	31
VI. 1. Marqueurs sérologiques	31
VI. 1. 1. Cas de l'hépatite C aiguë.....	31
VI. 1. 2. Cas de l'hépatite chronique C	32
VI. 2. Prélèvements et préparations	33
VI. 3. Techniques du diagnostic.....	34
VI. 3. 1. Techniques du dépistage	34
VI. 3. 1. A. Détection des anticorps anti-VHC.....	34
VI. 3. 2. Techniques de confirmation	35
VI. 3. 2. A. Détection des antigènes viraux	35
VI. 3. 2. B. Biologie moléculaire.....	36
VI. 3. 3. Génotypage du VHC	36
VI. 3. 4. Evaluation de l'atteinte histologique hépatique.....	37
VI. 3. 4. A. Ponction Biopsie du foie (PBF)	37
VI. 3. 4. B. FibroScan®	37
VI. 3. 4. C. Marqueurs biologiques de fibrose	38
1. Marqueurs indirects	38
2. Marqueurs directs.....	39
VI. 3. 4. D. Imagerie pour la recherche d'un carcinome hépatocellulaire.....	39
VI. 3. 4. E. Endoscopie Oeso-gastro-duodénale.....	40
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'HEPATITE C.....	41
VII. 1. Objectifs du traitement de l'hépatite C	41

VII. 2. Indications du traitement (qui traiter ?)	41
VII. 3. L'évaluation pré thérapeutique	42
VII. 4. Molécules utilisées pour le traitement de l'hépatite C	42
VII. 4. 1. Interferon-α	42
a. Développement de l'INF- α	42
b. Mécanisme d'action.....	43
c. Effets secondaires de l'INF- α	43
d. Posologie.....	43
VII. 4. 2. La Ribavirine (RBV)	43
a. Développement de la RBV.....	43
b. Mécanisme d'action.....	43
c. Effets secondaires de la RBV.....	43
d. Posologie	44
VII. 4. 3. L'IFN pégylé	44
a. Développement de l'IFN peg	44
b. Mécanisme d'action	44
c. Effets secondaires.....	44
d. Posologie.....	44
VII. 4. 4. Les antiviraux d'action directe(AADs)	44
VII. 4. 4. A. Les inhibiteurs de protéases de première génération (première vague) .45	
a. Développement.....	45
b. Mécanisme d'action	45
c. Effets secondaires.....	45
d. Posologie.....	45
VII. 4. 4. B. les inhibiteurs spécifiques de deuxième vague et de deuxième génération 45	
1. Sofosbuvir.....	45
2. Simeprevir.....	46
3. Daclatasvir.....	46
4. Autres Molécules	47
a. Les IPs de deuxième génération.....	47
b. Les inhibiteurs de polymérase NS5B nucléos(t)idiques ou non nucléos(t)idiques.....	47
c. Les inhibiteurs du complexe de réplication NS5A.....	47

VII. 5. La progression du traitement dans l'axe du temps (les schémas thérapeutiques utilisés)	48
VII. 5. 1. L'IFN-α.....	48
VII. 5. 2. La Ribavirine + l'IFN	48
VII. 5. 3. L'IFN pégylé + la ribavirine	48
VII. 5. 4. La trithérapie IFN peg + RBV + IP.....	49
VII. 5. 5. les inhibiteurs spécifiques de deuxième vague et de deuxième génération.....	49
VII. 6. Histoire du progrès du traitement en Algérie.....	51
VII. 7. Suivi thérapeutique.....	52
VIII. PROPHYLAXIE.....	54
VIII. 1. Mesures préventives.....	54
VIII. 1. 1. Prévention primaire.....	54
VIII. 1. 2. Prévention secondaire	54
VIII. 2. Vaccination	55
CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES	
I. Cadre de l'étude.....	57
II. Type et période de l'étude.....	57
III. Population de l'étude.....	57
1. Critères d'inclusion.....	57
2. Critères d'exclusion.....	57
IV. Recueil de données.....	58
V. Analyse statistique.....	59
VI. Considérations éthiques	59
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	
I. Résultats.....	60
I. 1. Les caractéristiques démographiques	61
I. 1. A. Répartition des patients en fonction de l'établissement du diagnostic.....	61
I. 1. B. Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon l'année du diagnostic	62
I. 1. C. Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le Sexe	63
I. 1. D. Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon l'Age.....	63
I. 1. E. Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le sexe et l'âge du diagnostic	64
I. 1. F. Répartition des patients en fonction de l'état d'incarcération.....	65

I. 1. G. Répartition des patients atteints d'hépatites C chronique selon le mode de Contamination	66
I. 1. G. a. Mode de contamination selon le sexe des patients	67
I. 1. G. b Mode de contamination et l'âge des patients.....	67
I. 1. H. La Co-infection VHC- VHB.....	68
➤Distribution de la co-infection avec l'HBV selon le mode de contamination.....	68
I. 2. Les caractéristiques virologiques.....	69
I. 2. A. Distribution globale des génotypes du VHC (N= 128).....	69
I. 2. A. a. Distribution des génotypes du VHC selon le sexe	70
I. 2. A. b. Distribution des génotypes du VHC selon l'âge de diagnostique..	71
I. 2. A. c. Relation entre génotypes du VHC et facteur de risque.....	71
I. 2. B. Distribution des sous-types de génotype 1	72
I. 3. Les caractéristiques cliniques et biologiques.....	72
I. 3. A. Répartition selon le stade de fibrose évalué par Fibroscan	72
➤ Stade de fibrose en fonction de l'âge et le sexe.....	73
➤ Représentation du stade de fibrose selon les différentes tranches d'âge.....	73
I. 3. B. Statut des transaminases (N=128).....	74
I. 4. Caractéristiques thérapeutiques	75
I. 4. A. Représentation des différents schémas thérapeutiques utilisés pour le traitement de l'hépatite C chronique	75
I. 4. B. Evaluation de la réponse virologique au traitement pour les différents schémas thérapeutique utilisés durant la période de 2014-2017.....	76
I. 5. Caractéristiques des patients perdus de vue	76
I. 5. A. Distribution des patients selon le sexe	76
I. 5. B. Distribution des patients selon l'âge de diagnostic	77
I. 5. C. Distribution des patients les différents modes de contamination	78
II. Discussion	79

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

RESUME

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Hépatite C virale. 25 ans depuis la découverte.....	02
Figure 02 : Arbre phylogénique des Flaviviridae.....	03
Figure 03 : Structure de la particule virale du VHC.....	04
Figure 04 : Structure de lipo-viro-particule du VHC.....	05
Figure 05 : Représentation schématique des différentes régions du génome viral de VHC.....	06
Figure 06 : Structure des glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 du VHC.....	07
Figure 07 : Structure générale de la NS5B (l'ARN polymérase de VHC.....	10
Figure 08 : Structure et association membranaire des protéines virales structurales et non Structurales du virus de l'hépatite C.	10
Figure 09 : Arbre phylogénétique présente les différents génotypes et sous-types du VHC.....	11
Figure 10 : Structure d'un lobule hépatique.....	12
Figure 11 : L'entrée du VHC avec les différents récepteurs et étapes impliqués.....	13
Figure 12 : La traduction de l'ORF du VHC ; de l'ARN génomique aux protéines virales matures les étapes de clivage post-traductionnel sont schématisées par un ciseau....	14
Figure 13 : La formation du réseau membranaire (MW) initiant la réplication.	15
Figure 14 : Cycle de vie du virus de l'Hépatite C	16
Figure 15 : Prévalence mondiale du VHC en 2016.	18
Figure 16 : Evolution de l'incidence annuelle de l'HVC en Algérie de 2001 à 2017 selon l'INSP.....	20
Figure 17 : l'incidence de l'hépatite virale C dans les 48 wilayas en 2017 selon MRSH	20
Figure 18 : Comparaison de la taille épidémiologique estimée du HVC entre l'Egypte, l'Algérie la Tunisie, et le Maroc de 2014 à 2018.	21
Figure 19 : la distribution globale des génotypes du VHC.....	21
Figure 20 : Cartographie montrant les génotypes dominant dans la région de l'Afrique du Nord et le Moyen Orient. Les génotypes 2, 5, 6, et 7 n'ont pas de présence significative dans région.....	22
Figure 21 : Les marqueurs sérologiques de l'infection par le VHC.	26
Figure 22 : Hépatite aiguë C évoluant vers la guérison.....	27
Figure 23 : Hépatite aiguë C évoluant vers la chronicité.....	27
Figure 24 : l'évolution des marqueurs sérologiques en phase aiguë et en cas de guérison.....	32
Figure 25 : l'évolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite chronique C	32
Figure 26 : les AADs et leurs cibles virales spécifiques du VHC..	48
Figure 27 : histoire du progrès thérapeutique et l'amélioration du taux SVR (les taux indiqués correspondent au traitement du génotype 1).....	49

Figure 28 : Les chiffres d'infection, de diagnostique, et de traitement estimés en Algérie par Polaris Observatory	52
Figure 29 : Distribution des patients selon l'établissement de prise en charge.....	61
Figure 30 : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon l'année du diagnostic.....	62
Figure 31 : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le sexe.....	63
Figure 32 : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon l'Age	64
Figure 33 : Distribution des patients atteints d'hépatite C chronique en fonction du sexe et l'âge à la découverte.....	64
Figure 34 : Le pourcentage des patients atteints d'hépatite C chronique présents dans les établissements pénitenciers.....	65
Figure 35 : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon leur mode de contamination.....	66
Figure 36 : Distribution des populations à risque selon le sexe	67
Figure 37 : Distribution des populations selon les différentes tranches d'âge	67
Figure 38 : La Co-infection du virus de l'hépatite C avec le virus de l'hépatite B.....	68
Figure 39 : La co-infection au VHB et mode de contamination.....	68
Figure 40 : Répartition globale des génotypes du VHC.....	69
Figure 41 : Distribution des génotypes du VHC selon le sexe.....	70
Figure 42 : Distribution des génotypes selon l'âge de diagnostic.....	71
Figure 43 : Distribution des génotypes selon les facteurs de risque.....	71
Figure 44 : Répartition des sous-types majeurs du génotype 1 dans la wilaya de Blida	72
Figure 45 : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le stade de fibrose évalué par le Fibroscan.....	72
Figure 46 : Stade de fibrose chez le sexe masculin et féminin	73
Figure 47 : Stade de fibrose selon les différentes tranches d'âge des patients.....	74
Figure 48 : Répartition selon le bilan biologique des cas d'hépatite chronique.....	74
Figure 49 : les différents schémas thérapeutique utilisés contre l'HCV chronique durant la période de 2014-2017.....	75
Figure 50 : Taux de réponse au traitement (poursuivi-interrompu) dans chaque schéma thérapeutique utilisé.	76
Figure 51 : Distribution des patients selon le sexe	77
Figure 52 : Distribution des patients selon leur âge de diagnostique.....	77
Figure 53 : Les différents modes de contamination des patients perdus de vue.....	78

Liste des Tableaux

<u>Tableau 01</u> : Caractéristiques du virus de l'hépatite C.....	04
<u>Tableau 02</u> : La taille épidémique, l'incidence, le nombre traité, et la mortalité lié au VHC en 2016 et la taille épidémique calculé en 2017.....	17
<u>Tableau 03</u> : Présentation Clinique et profil évolutif de l'hépatite virale C.....	28
<u>Tableau 04</u> : Tableau récapitulatif de manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le VHC.....	31
<u>Tableau 05</u> : Éléments du diagnostic de l'infection par le VHC	32
<u>Tableau 06</u> : Grille Européenne du score Métavir	37
<u>Tableau 07</u> : Les valeurs normales des transaminases.....	39
<u>Tableau 08</u> : Equivalence approximative des scores histologiques de fibrose.....	39
<u>Tableau 09</u> : équivalence approximative du score histologique de l'activité nécrotico-inflammatoire.....	39
<u>Tableau 10</u> : Recommandations du traitement du VHC chez les mono-infectés, co-infectés VHC/VIH, les malades naïfs ou prétraités, en absence de la cirrhose selon l'EASL 2015.....	50
<u>Tableau 11</u> : la mise à disposition des AADs utilisés surtout en association et classés par leur site d'action selon la FDA.....	50
<u>Tableau 12</u> : Les AADs utilisés contre le VHC, approuvés en Europe en 2018 et recommandés par l'EASL.....	51
<u>Tableau 13</u> : Stratégies actuelles de développement de vaccin pour le VHC.....	56
<u>Tableau 14</u> : Distribution des patients selon l'établissement de prise en charge.....	61
<u>Tableau 15</u> : Répartition des patients selon l'année du diagnostic	62
<u>Tableau 16</u> : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le sexe	63
<u>Tableau 17</u> : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon l'Age	63
<u>Tableau 18</u> : Pourcentage des patients atteints d'hépatite C chronique présents dans les établissements pénitenciers.....	65

<u>Tableau 19</u> : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon leur mode de contamination.....	66
<u>Tableau 20</u> : La Co-infection du virus de l'hépatite C avec le virus de l'hépatite B.....	68
<u>Tableau 21</u> : Répartition selon le génotype viral.....	69
<u>Tableau 22</u> : Distribution des génotypes du VHC selon le sexe (N=104).....	70
<u>Tableau 23</u> : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le stade de fibrose évalué par le Fibroscan.....	72
<u>Tableau 24</u> : Stade de fibrose selon les différentes tranches d'âge des patients.....	73
<u>Tableau 25</u> : Répartition selon le bilan biologique des cas d'hépatite chronique.....	74
<u>Tableau 26</u> : Distribution des patients selon le sexe	76
<u>Tableau 27</u> : Distribution des patients selon leur âge de diagnostique	77

SCHEMAS

<u>Schéma 01</u> : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C.....	25
<u>Schéma 02</u> : Algorithme de diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C.....	40

LISTE DES ABREVIATION

AA	: Acide Aminé.	EASL	: Association Européenne pour l'étude du foie.
AAD	: Antivirus Action directe.	E. Coli	: Escherichia Coli.
Ac	: Anticorps.	EIA	: Enzyme immunoassay.
AND	: Acide désoxyribunucleiques.	ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
ALAT	: Alanine Amino Transferase.	EPO	: Erythropoïèse.
Apo	: Apolipoprotéines.	FDA	: Food and Drug Administration.
ARN	: Acide ribonucléique.	GAGs	: Glycosaminoglycanes.
ARNm	: Acide ribonucléique messenger.	GGT	: Gamma Glutamyl Transférase.
ASAT	: Aspartate Amino Transferase.	GTP	: Guanosine Triphosphate.
ATP	: Adénosine Triphosphate.	HAS	: Haute Autorité de santé.
AVD	: Antiviraux Directs.	HDL	: Lipoprotéine de Haute Densité.
Bcl2	: B cellule 2.	HSPG	: Heparan/héparine sulfatée protéoglycane.
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention.	HTP	: Hyper-Tension Portal.
CEs	: Esters du cholestérol.	HVRs	: Région Hypervariables.
CHC	: Carcinome Hépatocellulaire.	Hz	: Hertz
CKIIα	: Caséine Kinase II α .	IATA	: International Air Transport Association
CLDN1	: Claudine-1.	IFN	: Interféron.
CLIA	: Chemiluminescence Immunoassays.	IGFR	: Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor.
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité.	IgVR	: Intergenotypic variable region.
CTL	: Cellule T cytotoxique.	IL	: Interleukine.
CYP	: Cyclo-polymérase P.	IP	: Inhibiteurs de Protéase.
DC	: Cellule Dendritique.	IRES	: Internal Ribosome Entry Site.
DC-SIGN	: Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3- grabbing nonintegrin	IRM	: Imagerie.
DBS	: Dried blood spots.		
DHS	: Demographic and health surveys.		

Ig	: Immunoglobulines.	P-gp	: P- glycoprotéine.
kPa	: kilo Pascal.	RBV	: Ribavirine.
IST	: Infections Sexuellement Transmissible.	RE	: Reticulum Endoplasmique.
LDH	: Lipase Déshydrogénase.	ROS	: Stress Oxydatif.
LDL	: Low Density Lipoprotein.	RIBA	: Essai Immunoblot Recombinant.
LDLR	: Low-Density Lipoprotein Receptor.	RVR	: Réponse Virologique Rapide.
LDs	: Gouttelettes lipidiques (lipid droplets LDs).	RVS	: Réponse Virologique Soutenue.
LNH	: Lymphome Non Hodgkinien.	SDF	: Sans domicile fixe.
L-SIGN	: Liver/lymph non specific intercellular adhesion molecule -grabbing integrin.	SRB1	: Scavenger Receptor B1.
LVPs	: Lipo-viro-particules.	TLR	: Toll_like Receptor.
MCS	: Syndrome cryoglobulinémique mixte	TMD	: Transmembranaire domain.
MW	: Membranous Web.	TNF	: Tumor Necrosis Factor.
NANBH	: Hepatite non-A, non-B.	TG	: Triglycérides.
NAT	: Nucleic Acid Testing.	TP	: Taux de prothrombine.
NFS	: Numération Formule Sanguine.	TROD	: Tests rapides à orientation diagnostiques.
NS	: Non-Structural protéine.	UDI	: Usagers de drogues par voie intraveineuse
NS5B RdRp	: RNA-dependent RNA polymerase.	UE	: Union Européen.
NTPase	: Nucléotide triphosphatase.	UI	: Unités Internationales.
OCLN	: Occludine.	USPSTF	: US Preventive Services Task Force.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.	UTR	: Untranslated Region.
ORF	: Phase ouverte de lecture.	VHA	: Virus de l'hépatite A
PBH	: Ponction biopsie hépatique.	VHB	: Virus de l'Hépatite B.
PCR	: Polymérase Chain Reaction.	VHC	: Virus de l'Hépatite C.
PEG	: polyéthylène glycols.	VIH	: Virus de l'immuno-déficiences humaine
		VLDL	: Very Low Density Lipoprotein.
		VO	: Voie Orale.

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

L'hépatite virale C (HVC) est considérée comme un problème majeur de santé publique, elle est responsable de nombreux cas d'hépatites chroniques à travers le monde mais aussi à l'échelle nationale. Plus de 170 millions de personnes dans le monde ont été infectées et environ 350,000 en meurent chaque année. ^[38]

Depuis sa découverte en 1989, le virus de l'hépatite C (VHC) a fait l'objet des recherches intensives, en raison de la prise de conscience progressive de sa gravité. Cette dernière découle non seulement de sa fréquence mais essentiellement de son potentiel évolutif. En effet, l'hépatite C évolue malheureusement dans 80% des cas vers une hépatite chronique qui est responsables par la suite, dans 20% des cas de cirrhose évoluant au bout de quelques années vers un carcinome hépatocellulaire (cancer du foie) dans 1 à 4% des cas. ^[97]

L'affection par le VHC est pauci symptomatique durant plusieurs décennies et dans la majorité des cas, le diagnostic et la prise en charge des patients infectés sont souvent fait à un stade tardif de l'infection. Un diagnostic précoce s'avère nécessaire pour l'instauration d'un traitement efficace éradiquant le virus.

L'hépatite C chronique est la seule infection chronique dont on peut guérir. En effet, l'apparition des antiviraux à action directe (AAD) ces dernières années, un traitement oral, efficace et bien toléré, a révolutionné le domaine de la prise en charge de l'hépatite C, transformant ainsi l'éradication de cette pathologie d'un rêve lointain à un but réalisable.

En Algérie, à notre connaissance, il n'y a pas de chiffres publiés concernant la prévalence de l'infection au VHC dans la population générale, à l'exception de l'Agence Nationale du Sang qui a publié en 2016 une prévalence de 0.09% chez les donneurs de sang. ^[56]

Idéalement, une étude épidémiologique nationale doit être développée, surtout considérant le grand pourcentage des personnes infectées par le VHC qui ne sont pas au courant de leurs infections. Cependant, du aux limitations budgétaires et au délai du temps, on a décidé de commencer avec une étude se concentrant sur les patients déjà diagnostiqués et suivis au niveau des centres référents (services de gastro-entérologie) de la wilaya de Blida.

L'objectif général de notre travail est donc d'étudier l'aspect épidémiologique de l'hépatite C chronique dans la wilaya de Blida; déterminer le nombre de personnes diagnostiqués et prises en charge par le système de soin, déterminer les modes de transmission et les populations les plus touchées.

CHAPITRE (I): Synthèse bibliographique.

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

I. Historique :

Les années 1970s : la première preuve de l'existence non encore reconnue du virus de l'hépatite C était suite à des tests réalisés sur du sang des patients transfusés atteints d'hépatite, qui montrèrent que ; 25% des prélèvements étaient contaminés par le virus de l'hépatite B (découvert en 1967) et qu'aucun ne l'était par le A (découvert en 1973). ^[18]

En 1974: le virus était brièvement appelé hépatite C, mais le terme " Hépatite non A, non B" (NANB) a pris place du fait que l'agent causal n'était toujours pas encore identifié comme agent unique ou multiple. ^[104]

En 1978 : plusieurs chercheurs ont pu transmettre le virus à des chimpanzés par le biais du sang des malades contaminés par le virus NANB, démontrant alors que l'agent en cause est transmissible par voie parentérale. ^[104]

En 1989 : le virus de l'hépatite C finalement identifié grâce à la publication du travail fait par la collaboration entre les équipes de Michael Houghton du laboratoire Chiron, et de Daniel Bradley du Centres du contrôle et de prévention des maladies d'Atlanta aux Etats-Unis (Centers for Disease Control and Prevention, (CDC)). ^[18, 104] Ces derniers ont pu extraire l'ARN du virus par l'ultracentrifugation des volumes massifs de sérum des chimpanzés hautement infectés. De ceci un ADN complémentaire était synthétisé et inséré dans un vecteur de clonage (bactériophage) pour la réplication virale et la synthèse protéique. Les protéines synthétisées ont été testé par des techniques immunologiques en présence des sérums des malades de l'hépatite NANB pour détecter les anticorps dirigés contre les protéines produites du clonage. Il n'y avait qu'un seul clone qui a été testé positivement parmi des millions de clones. Appliqué à l'Institut nationale de santé et CDC sur les prélèvements antérieurs des malades NANB, 70 à 90% des cas était causé par cet agent. ^[18, 104] Cette année a marqué le départ de la virologie traditionnelle, qui a été basé sur l'isolation, la culture, et les examens biochimiques, vers la virologie moderne qui utilise la biologie moléculaire et la biotechnologie pour découvrir, caractériser et suivre les virus. ^[28]

En mars 1990: La première génération des tests de dépistage a été disponible.

En 1991: le premier traitement de l'hépatite C à été approuvé et lancé, c'est l'interféron.

En 1992: un test de dépistage plus performant sur les dons de sang a permis de réduire le risque de contamination, un risque qui devient exceptionnel en 2001 par l'introduction de la biologie moléculaire à la recherche du génome viral. ^[9]

En 1996 : l'incidence de l'hépatite C était toujours en décroissance. ^[104]

En 1998 : la CDC recommande le pratique de dépistage pour l'hépatite C.

En 2007 : les mortalités dus au VHC dépasse celles du VIH aux USA.

En 2010 : le premier rapport issu de l'Institut de Médecine.

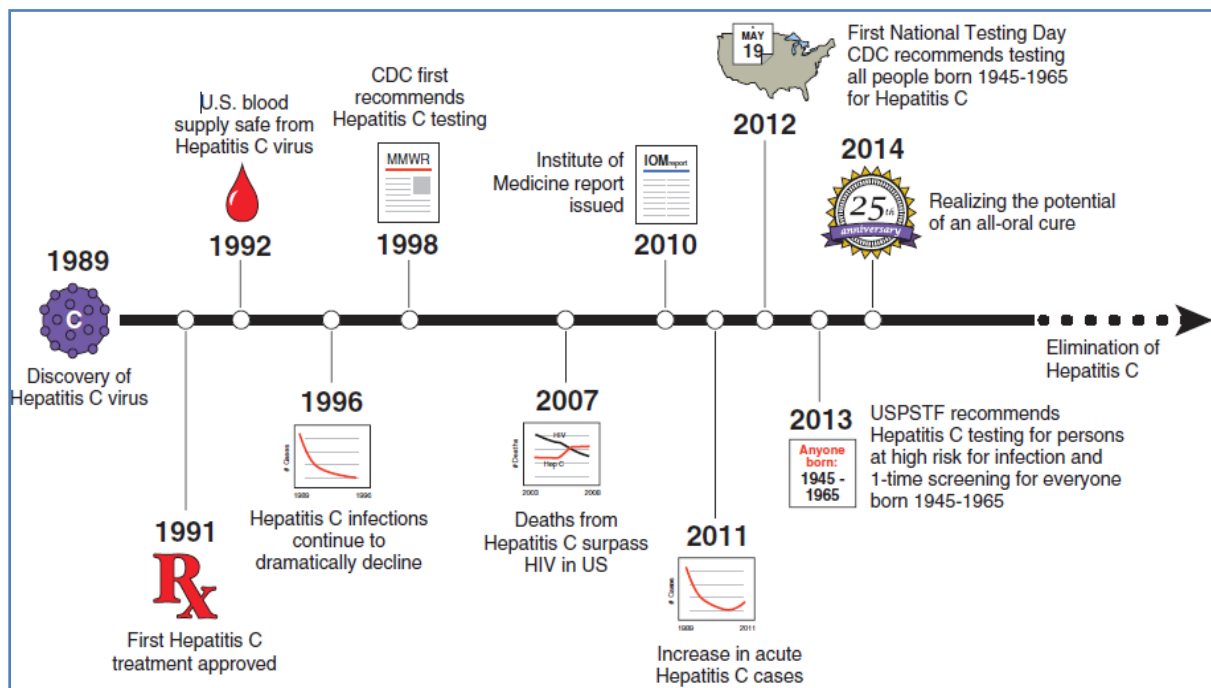
En 2011 : augmentation des cas d'hépatite aigue.

En 2012 : la première journée nationale de dépistage du VHC le 19 mai ; où le CDC recommande un dépistage systématique de la population née entre 1945 et 1965.

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

En 2013 : la USPSTF (US Preventive Services Task Force) recommande le dépistage chez les populations à risque.

En 2014 : 25 ans après sa découverte, le traitement oral ouvre de nouveaux prospectifs en matière d'efficacité.



Figure(01) : Hépatite C virale. 25 ans depuis la découverte. [104]

En 2015 : Les premières molécules d'antiviraux à action directe (AAD) ayant une activité pan génotypique (efficacité sur tout les génotypes) font apparition et révolutionnent le domaine de la prise en charge thérapeutique. [8]

En 2016 : Le sofos-led (AAD) a été mis à disposition des patients dans les centres référents de l'Algérie. [73]

En 2018 : Le daclatasvir + sofosbuvir premier traitement pangénotypique vient remplacer le sofos- led en Algérie. [74]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

II. GENERALITES:

II. 1. Caractéristiques du virus:

II. 1. 1. Classification Taxinomique:

Le virus de l'hépatite C (VHC) est classé au sein de la famille des Flaviviridae dans un nouveau genre créé pour lui nommé Hepacivirus, constitué exclusivement de l'ensemble de ses variants (**Fig.02**).

Cette famille incluant quatre genres :

- Les Flavivirus : responsables d'arboviroses (comme le virus de la fièvre jaune ou celui de la dengue).
- Les Pestivirus : à l'origine de pathologies chez l'animal
- Les Pegivirus : comprennent les virus transmis par le sang qui infectent les humains et les primates non humains et d'autres mammifères. [28, 58]
- Hepacivirus : comprennent les différents variants du VHC.

L'homme et le chimpanzé sont les seules espèces sensibles à l'infection par le VHC. [18, 34]

Tous les virus appartenant à cette famille sont des petits virus enveloppés possédant un génome à ARN simple brin de polarité positive. [34, 58]

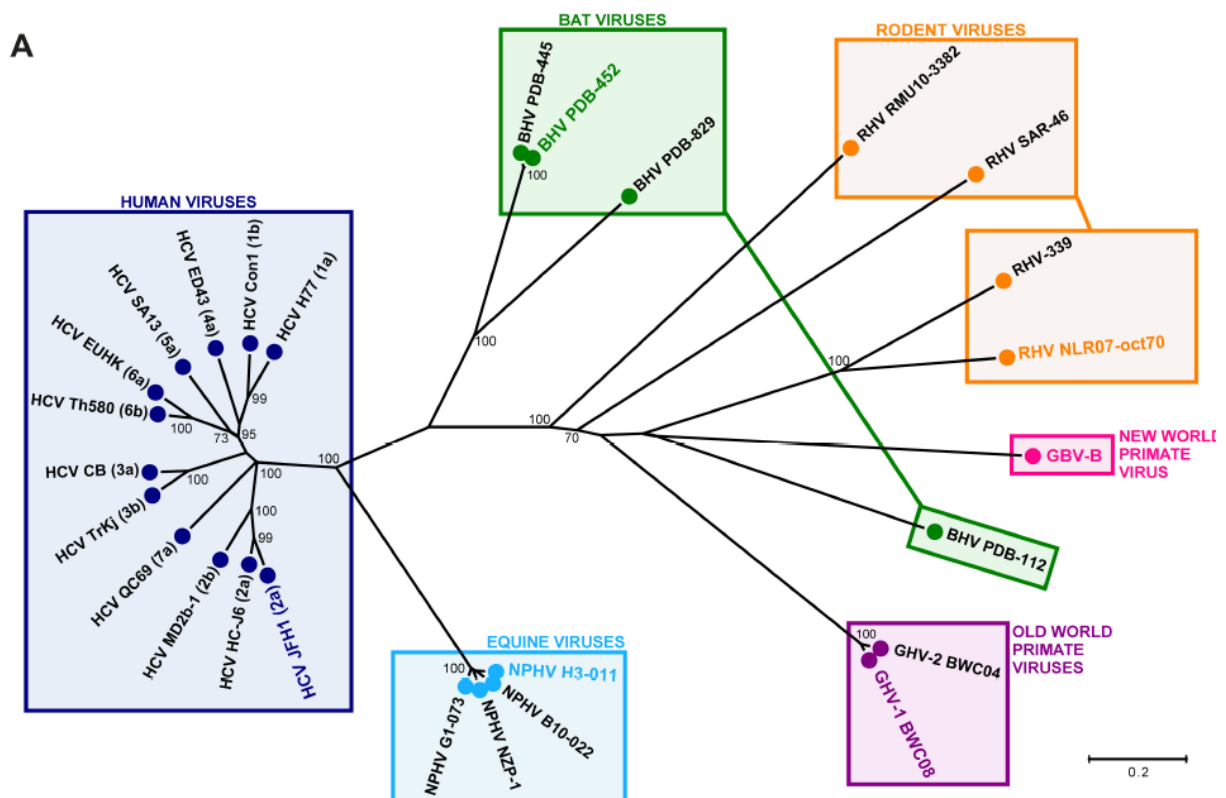
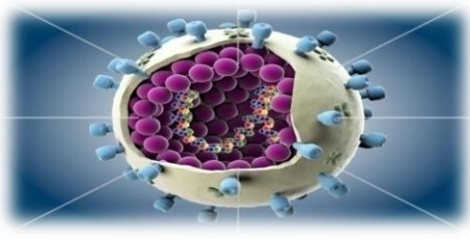


Figure (02): Arbre phylogénique des Flaviviridae. [12]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

II. 1. 2. Carte d'identité du virus de l'hépatite C:

Tableau (01) : Caractéristiques du virus de l'hépatite C.

Classe	Virus	
Famille	Flaviviridae	
Genre	Hepacivirus	
Génotypes	07 génotypes de (1 à 7) ^[94]	
Sous-type	67 sous types (a, b,...) ^[94]	
Taille	55 à 65 nm	
Génome	ARN monocaténaire de polarité positive non segmenté de 9,6Kb	
Capside	Icosaédrique	
Enveloppe	Bicouches lipidique de la membrane cellulaire	
Réplication	Au niveau du cytoplasme	

II. 1. 3. Structure des particules virales :

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre, très difficilement visualisé en microscopie électronique;

Ce virus est constitué, de l'extérieur vers l'intérieur, de trois structures de base :

- 1) Une enveloppe lipidique issue des membranes cytoplasmiques de l'hôte; par bourgeonnement de la nucléocapside dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE) où elle s'enveloppe. Au sein de cette bicouche lipidique sont ancrées les deux glycoprotéines d'enveloppe E₁ et E₂ d'origine virale.
- 2) Une Capside protéique icosaédrique formée par la polymérisation de la protéine C.
- 3) Un génome viral, qui est un ARN monocaténaire de polarité positive, d'environ 9600 bases, comportant trois régions : deux régions non codantes très conservées aux extrémités 5' et 3' encadrant une zone de lecture ouverte (Open Reading Frame (ORF)), codant les 10 protéines virales.

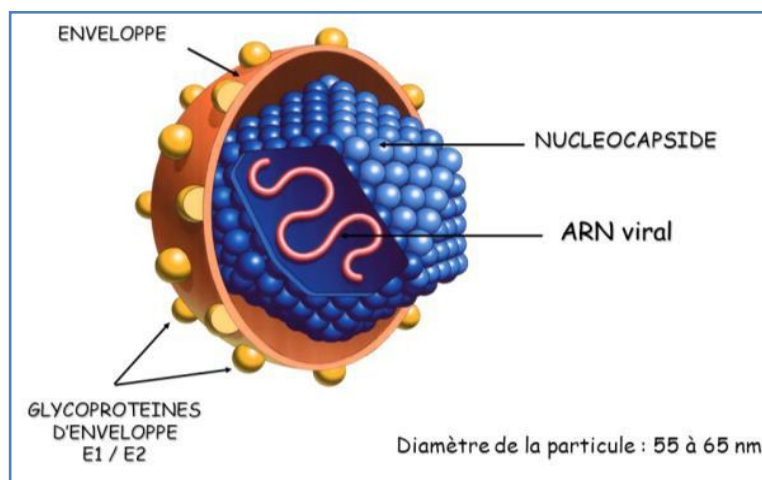


Figure (03) : Structure de la particule virale du VHC. ^[47]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

Le virus de l'hépatite C circule lié aux différentes lipoprotéines, formant ainsi les lipo-viro-particules (LVPs). Ces LVPs peuvent soit se lier directement au low-density lipoprotein (LDL) et very low-density lipoprotein (VLDL) dans le sang, soit interagir avec les lipoprotéines lors de l'assemblage du virus avant d'être sécrétés ensemble. Ces virions ont donc une structure lipoprotéine-like riche en triglycérides (TG) et cholestérol et contenant les apoprotéines (B, E et C1).^[80]

La formation de ce complexe lipoprotéique a pour rôle: la facilité de l'attachement et l'entrée du virus, l'évasion à la réponse immunitaire par la dissimulation de l'épitope et le détournement des facteurs de l'hôte pour la maturation et la sécrétion du virus.^[111]

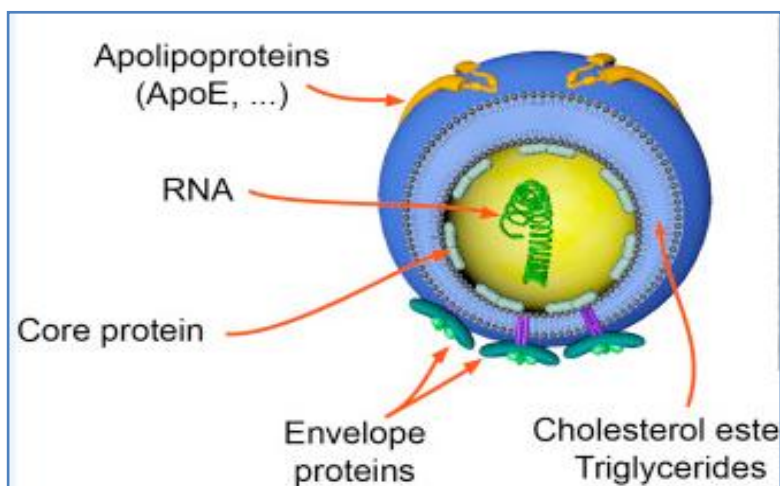


Figure (04) : Structure de lipo-viro-particule du VHC.^[55]

II. 1. 3. A. Organisation Génomique :

II. 1. 3. A. a. L'extrémité 5' non codante (5'UTR):

La région 5' non codante (untranslated region UTR) est l'extrémité la plus conservée du génome viral. Elle comprend les 341 premiers nucléotides du génome, et se divise en quatre grands domaines de I à IV, formant une succession de tiges et de boucles.^[15,51] Dans cette région, il y a un site interne d'entrée du ribosome (IRES) de 340 nucléotides, occupant la plus grande partie du 5'UTR, s'étendant au domaine 2 et excédant la région qui code pour la capsid virale, formant ainsi une structure de deux domaines et un double pseudoknot.^[15,80] Ce site a une structure secondaire qui tourne.^[51]

La fixation des sous-unité 40S du ribosome sur la séquence de départ de l'IRES (AUG), forme le complexe de traduction IRES-40S qui assure la traduction de l'ORF en un précurseur polypeptidique de 3010 acides aminés. (Fig.05).

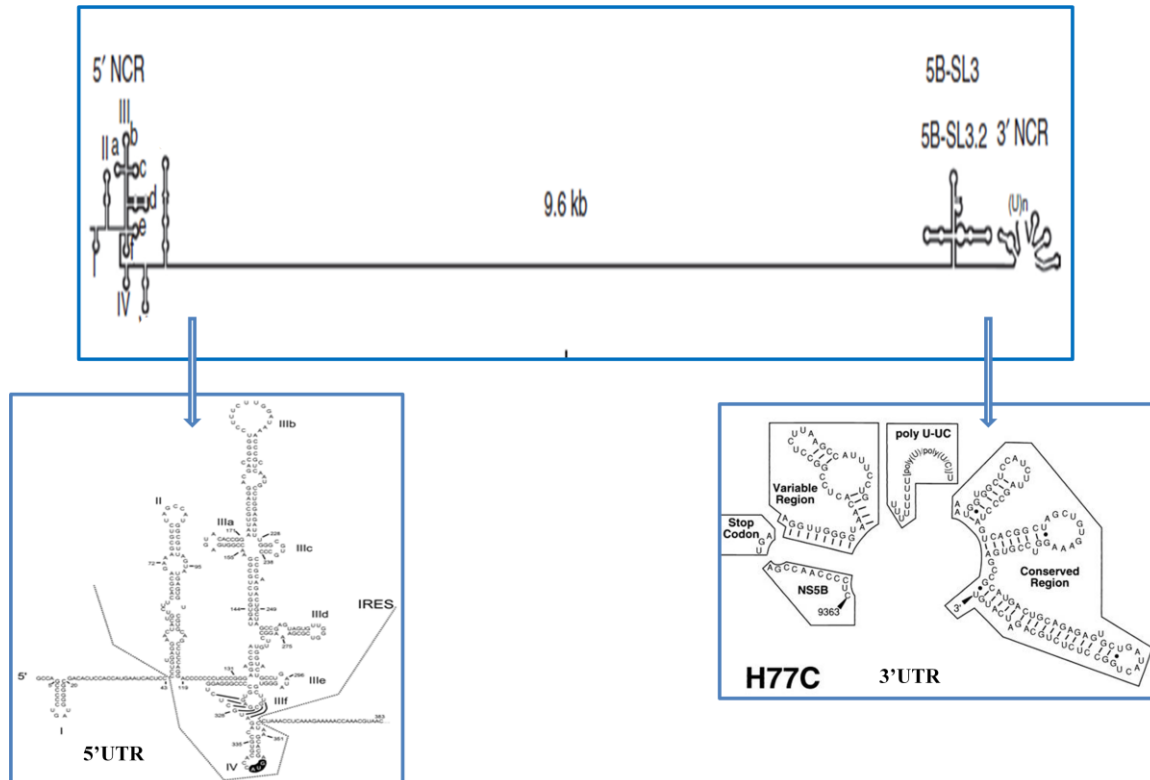
II. 1. 3. A. b. L'extrémité 3' non codante (3'UTR) :

C'est l'extrémité terminale du génome en aval de la phase ouverte de lecture, d'environ 139 nucléotides variables selon les souches virales,^[57] et comporte de 5' à 3' trois régions : deux variables (une région non traduite ; et une séquence de poly-uridylyle) et une région de structure très conservée X terminale, repliée en trois boucles-tiges, d'environ 98 nucléotides, cette région X représente l'élément régulateur de la traduction des protéines virales et de l'initiation de la réplication par la synthèse des brins d'ARN négatifs.^[37] (Fig.05)

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

II. 1. 3. A. C. La zone de lecture ouverte (ORF) :

Le premier pas du cycle de vie de VHC dans le processus d'infection de la cellule ciblée est la traduction de l'ORF de 9045 à 9063 nucléotides en fonction du génotype viral, en un polypeptide précurseur unique d'environ 3020 aa et aboutir au final à dix protéines matures : les protéines structurales, comprenant la protéine C et les glycoprotéines d'enveloppe E₁, E₂. Et les protéines non structurales (NS) (la p7 viroporine, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) [15, 24, 37, 57] (Fig. 05).



Figure(05) : Représentation schématique des différentes régions du génome viral de VHC. [99]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

II. 1. 3. B. Structure et fonction des protéines virales :

II. 1. 3. B. a. Protéines structurales du virus :

➤ La protéine C :

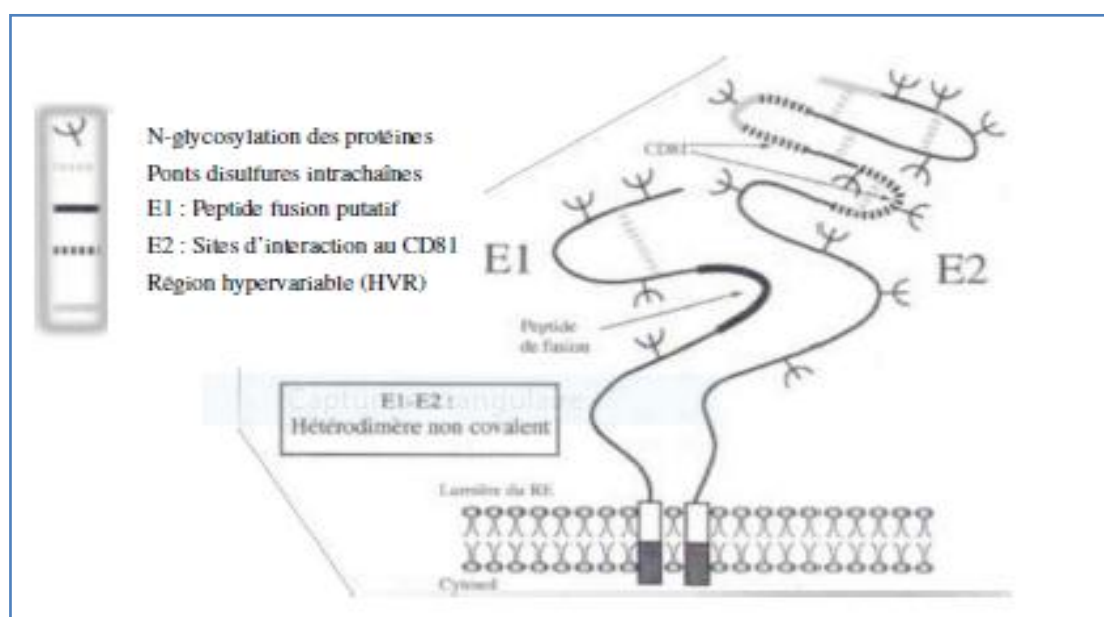
La protéine de la capside est une phosphoprotéine fortement basique de 21 kDa (p21), avec des régions très hydrophobes. Elle est issue du clivage de l'extrémité N-terminale de la polyprotéine virale au niveau de l'acide aminé 191 sous l'action des protéases cellulaires. Sa localisation est cytoplasmique et semble associée à des gouttelettes lipidiques (lipid droplets LDs). [34]

La protéine Core est multifonctionnelle, elle est le principal constituant de la nucléocapside virale et permet notamment d'encapsider le génome. Pour cela, une interaction entre les protéines Core et un ARN structuré semble être indispensable, cette protéine joue aussi un rôle important dans diverses fonctions cellulaires. Elle serait notamment impliquée dans l'apoptose, le métabolisme des lipides, la réponse immunitaire ou encore dans la transcription et la régulation du cycle cellulaire. [98]

➤ Les protéines d'enveloppe :

Les protéines E1 et E2 sont des constituants majeurs de l'enveloppe virale de VHC. Elles sont issues du clivage de la polyprotéine par des signal-peptidases respectivement en position 383 et 746. La protéine E1 clivée possède 192 aa et la protéine E2 entre 363 et 369 aa dont la variation des acides aminés dépasse 37% chez les isolats infectieux primaires. Cependant la plus grande variation des acides aminés est observée dans deux régions hypervariables (HVRs) dans la protéine E2, un segment HVR1 de 26 à 27 aa dans la partie N-terminale, responsable de l'obstruction de site de liaison au CD81, et près de ce site se trouve la HVR2, tandis qu'il existe une région variable intergénomique (IgVR) plus proche du domaine transmembranaire d'E2. [91]

Les deux glycoprotéines glycosylées E1 et E2 forment un hétérodimère non covalent, stabilisé par des ponts disulfure, et aident à la médiation de la liaison aux récepteurs et à l'entrée dans l'hépatocyte. [24]



Figure(06) : Structure des glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 du VHC. [1]

II. 1. 3. B. b. Protéines non structurales du virus :

Les protéines non structurales du virus sont les premières à être exprimées au sein des cellules infectées, mais ne sont pas incorporées dans les particules virales. Cependant elles servent à la coordination de l'aspect intracellulaire de la réplication du VHC dont la synthèse de l'ARN génomique, la modulation des mécanismes de défense de l'hôte et l'assemblé du virus. [58]

➤ La protéine P7 :

La protéine P7 (7KDa) sépare entre les protéines structurales et non structurales de la polyprotéine. Elle appartient à la famille des viroporines, classe II_A. Elle est constituée de 63 aa, localisée au niveau de l'extrémité C-terminale de la protéine E2. C'est une petite protéine très hydrophobe exclusivement membranaire du réticulum endoplasmique (RE) formant deux régions transmembranaires séparées par une boucle cytoplasmique basale dont, les deux extrémités N et C-terminales sont exposées vers la lumière du RE. [64]

Cette protéine semble être indispensable pour la réplication de l'ARN, mais joue aussi un rôle crucial dans la production et la libération des virions de VHC provenant de cellules infectées, en raison de sa capacité à s'insérer dans des membranes et de s'assembler en complexes homo-oligomériques qui fonctionnent comme des canaux ioniques, [64] ces canaux protègent les particules virales contre l'exposition à un PH bas, par la neutralisation des compartiments intracellulaires. [58]

➤ La protéine NS2 :

La protéine NS2 est une protéine transmembranaire de 23 kDa, comportant trois domaines transmembranaires N-terminale (TM) et un domaine cystéine protéase C-terminale. Ces deux domaines sont requis pour la synthèse des particules virales; bien que l'activité de la cystéine protéase soit requise pour l'expression et la réplication du génome viral, elle est responsable de l'assemblage du virus lorsqu'il est découplé de l'expression du génome viral. [58]

Cette protéine forme avec le domaine N-terminal de la protéine NS3, une métallo-protéase zinc-dépendante responsable du clivage auto-catalytique de la jonction NS2/NS3. [34]

Des études précédentes ont démontré que pour les sous-types 1a et 1b de VHC, l'activité protéolytique de NS2 est portée par son sous-domaine C-terminal, tandis que l'extrémité N-terminal est indispensable pour le traitement de la jonction NS2/NS3. [12]

De plus, l'interaction de NS2 (ou le complexe p7-NS2) avec le complexe enzymatique NS3-4A a été montré pour la relocalisation de la capsid du LDs au RE dans la cellule infectée. [58, 64]

➤ NS3 :

NS3 serine-type protéase, est une molécule bifonctionnelle composée d'un domaine sérine-protéase N-terminal, activé par des interactions étroites avec le cofacteur NS4A, et un domaine hélicase C-terminal. L'activité sérine protéase est responsable du clivage de la polyprotéine virale, le domaine RNA hélicase couplé à une activité NTP ase est essentiel pour la traduction et la réplication du génome viral. [58, 80]

➤ NS4A :

Le cofacteur de protéase NS4A est une courte protéine transmembranaire ancrant NS3 à la membrane du RE et jouant un rôle régulateur pour la fonction du complexe réplicase, en stimulant les activités de protéase et de l'ARN hélicase de NS3. De plus la formation d'homodimères TM

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

NS4A, semble être une condition préalable à une réplication efficace du VHC et à la production des particules virales, suggérant que les dimères ou oligomères NS3-4A sont cruciaux pour le cycle de vie viral. ^[80]

➤ NS4B:

La protéine NS4B est une protéine hydrophobe de 27 kDa et longue de 260 acides aminés, mal caractérisée avec une topologie complexe TM, elle peut subir un changement conformationnel post-traductionnel, en retournant son hélice amphiphatique N-terminal dans la lumière du RE qui pourrait être régulée par la NS5A. ^[80]

La NS4B s'est avérée être impliquée de manière critique dans la réplication de l'ARN ainsi que la formation de particules infectieuses du VHC ; en modifiant la nature de la membrane du réticulum endoplasmique afin de faciliter la formation du complexe de réplication au sein duquel elle est associée à l'ARN polymérase dépendante de l'ARN et autres protéines virales non structurales. ^[80]

Les mécanismes sous-jacents sont mal définis, mais les activités de NS4B sont le plus souvent régulées par de multiples interactions des sites avec elles-mêmes en formant un homo-oligomère, ou avec d'autres protéines virales, y compris NS3 et NS5B. ^[80]

➤ NS5A:

Le facteur de la réplication NS5A, est une protéine multifonctionnelle associée à des membranes intracellulaires via une hélice α amphiphatique N-terminale. Cette protéine peut former différents types d'homodimères, et éventuellement, aussi des oligomères. ^[80]

La NS5A est composée de trois domaines, séparés par des séquences de faible complexité. Seul le domaine I est structuré, alors que les domaines II et III sont intrinsèquement déconnectés. ^[80] Il est admis que NS5A est une RNA-binding phosphoprotéine qui existe sous forme basale riche en zinc et en proline et sous forme hyperphosphorylée par l'action de la caséine kinase II α (CKII α), l'état de phosphorylation de NS5A régule l'équilibre entre la réplication de l'ARN et les processus en aval et l'assemblé des particules virales. ^[58, 92]

➤ NS5B:

NS5B RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) est une protéine cytosolique longue de 592 aa, sa séquence nucléotidique est extrêmement conservée, non seulement dans les différents isolats du VHC, mais aussi chez les Pestivirus, les Flavivirus et d'autres virus à ARN. Elle possède en particulier un motif en acides aminés G-D-D (317 à 319 aa) totalement conservé, caractéristique des ARN polymérases dépendantes de l'ARN.

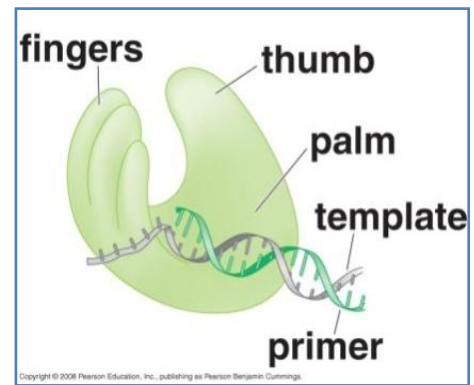
C'est l'enzyme clé catalysant la réplication de l'ARN viral, il est composé d'un domaine catalytique N-terminal, un lieu, et un domaine transmembranaire hydrophobe (TMD) comprenant les 21 aa de la C-terminal, et ancrant la protéine aux membranes intracellulaires (ER). ^[80]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

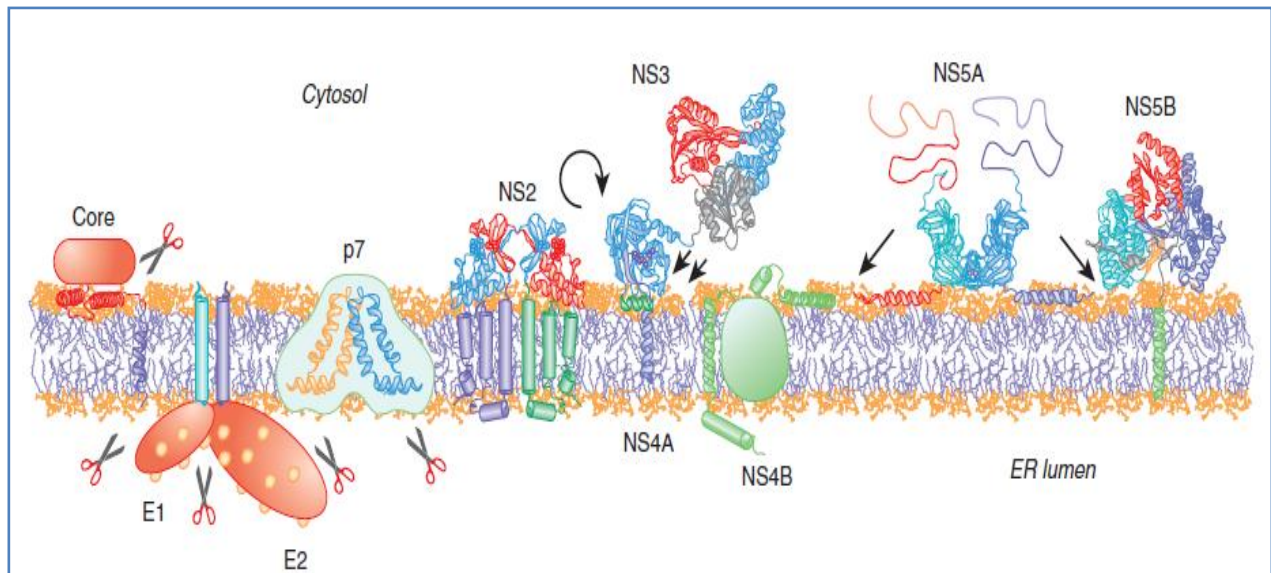
La résolution de sa structure tridimensionnelle par cristallographie aux rayons X a révélé une structure en main droite, avec des sous-domaines « doigts », « paume » et « pouce » caractéristiques constituant le domaine catalytique.

Néanmoins, des changements conformationnels de la polymérase semblent être nécessaires pour libérer une place suffisante à la synthèse du nouvel ARN (**Fig.07**).

Ainsi, NS5B serait donc l'ARN polymérase du VHC, assurant la synthèse d'un ARN à brin négatif en utilisant le génome comme matrice, conduisant à la production subséquente d'ARN génomique de brin positif à partir de cet intermédiaire.



Figure(07): Structure générale de la NS5B (l'ARN polymérase de VHC).



Figure(08) : Structure et association membranaire des protéines virales structurales et non structurales du virus de l'hépatite C. ^[99]

II. 1. 4. Variabilité génétique:

L'ARN génomique du virus de l'hépatite C présente une grande variabilité séquentielle due aux erreurs de transcription du génome viral produites par le manque de fidélité de l'ARN polymérase. En effet, ce dernier se caractérise par un taux de mutation qui dépasse les 10^{-4} à 10^{-5} nucléotides par cycle de réplication. On a pu constater que les erreurs portent le plus souvent sur les nucléotides qui codent les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 formant ainsi deux régions hypervariables (HVR) au niveau de la protéine E2, [4, 18] Ces erreurs ne peuvent pas être corrigé, car le complexe de réplication est dépourvu de fonction de contrôle de lecture et d'activité correctrice. Ainsi par l'importance du pouvoir de réplication virale qui est d'ordre de 10^{12} virion produits chaque jour en moyenne. [38] Une accumulation des mutations s'observe donc au cours des différents cycles de réplication successifs, et se traduit par une grande hétérogénéité virale qui s'observe à deux niveaux différents: le génotype et la quasi-espèce.

La caractérisation phylogénétique des séquences nucléotidiques des souches virales isolées dans différentes régions du monde a permis de grouper le VHC en 7 génotypes (de 1 à 7) présentant approximativement 33% des séquences différentes, et qui s'organise en 67 sous-types confirmés. 20 sous-types supplémentaires ont été assignés provisoirement et 22 sous-types ont été identifiés mais restent non affectés, avec environ 20% de divergence entre les sous-types de même génotype. Chaque souche de VHC est identifiée à l'aide d'un nombre (génotype) et d'une lettre minuscule (sous-type). [4, 28, 52, 92, 94]

Chez un même individu, le virus est présent sous forme d'une population mosaïque de génotypes et sous-types, avec plus de 10% de variabilité séquentielle déjà observée c'est la quasi-espèce. [4, 15, 28, 94] Ce phénomène a un grand impact sur la persistance de l'infection, la résistance aux antiviraux et la difficulté de trouver un vaccin. Cependant différentes régions du génome exposent différents degrés de variabilités, avec une région codante E2 la plus variable et une extrémité 5' la plus conservée. [15]

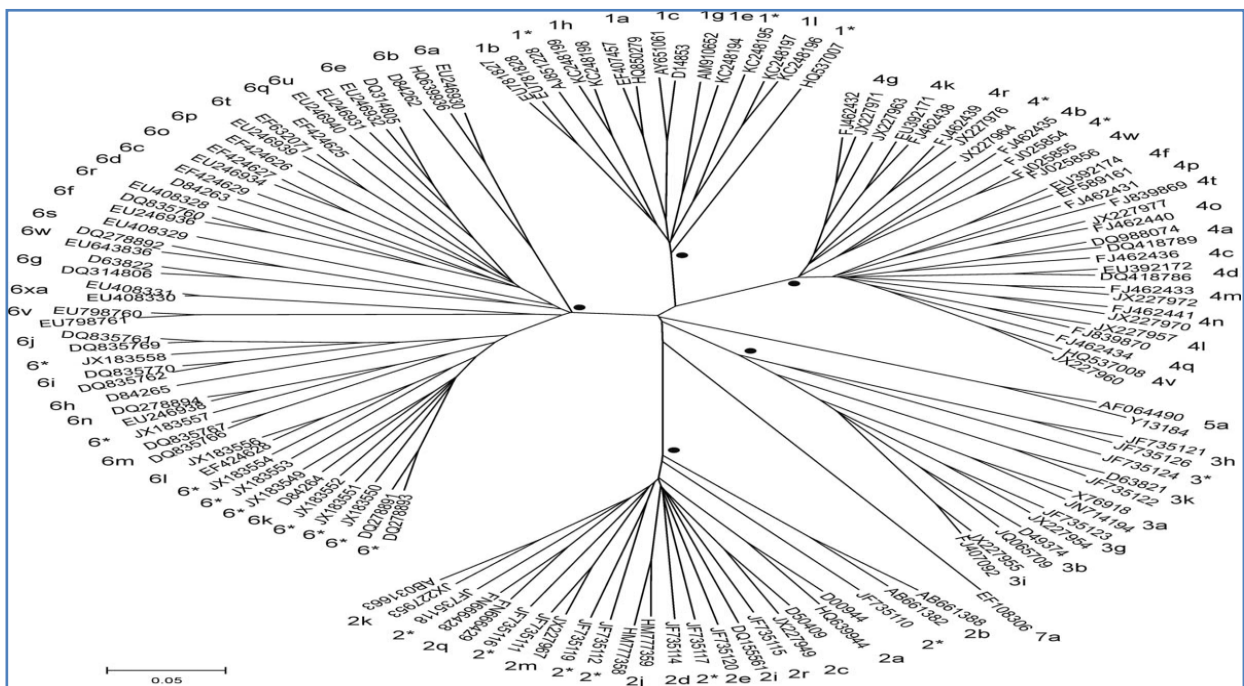


Figure (09) : Arbre phylogénétique présente les différents génotypes et sous-types du VHC. [94]

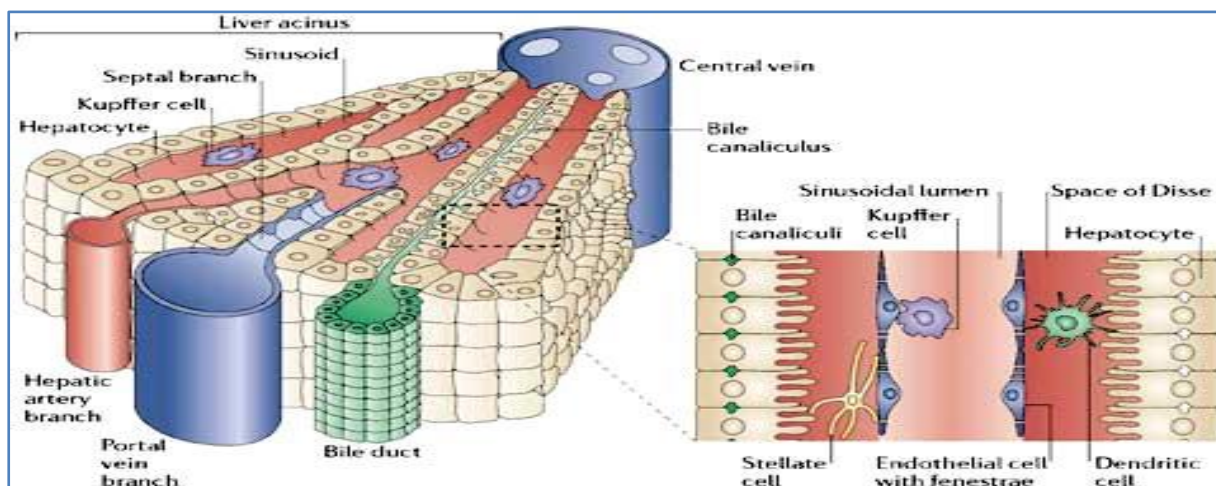
Chapitre 1 : synthèse bibliographique

II. 2. Cycle cellulaire du virus:

Depuis sa découverte, le virus de l'hépatite C n'a pas cessé d'être l'objet de plusieurs études et recherches pour mieux le connaître et le combattre. Cependant à nos jours, plusieurs questions restent sans réponses, son cycle cellulaire fait partie de ce mystère non encore résolu.

II. 2. 1. Etape précoce du cycle cellulaire:

In vivo, les particules virales circulantes dans le sang arrivent au foie par le sang sinusoïdal. L'endothélium sinusoïdal est hautement fenêtré, ce qui permet au virus d'entrer en contact avec les hépatocytes via l'espace de Disse. (fig.10)



Figure(10): Structure d'un lobule hépatique. [21]

L'entrée du virus dans les hépatocytes est le résultat des interactions entre les protéines d'enveloppe E1, E2 du virus, et les molécules qui font partie du complexe récepteur, représentés ci-dessous:

- Le heparan / héparine sulfate protéoglycane (HSPG), un des glycosaminoglycanes (GAGs), exprimés de façon ubiquitaire à la surface cellulaire, représente le site initial d'attachement du VHC ;
- Le récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDLR) ;
- Le scavenger récepteur B de type 1 (SR-B1), ligand naturel des lipoprotéines de haute densité (HDL) ;
- La tétraspanine CD81, considéré comme un corécepteur qui joue un rôle dans l'entrée après l'attachement ;
- Le claudine-1 (CLDN1) et l'occludine (OCLN), molécules impliquées dans la jonction serrée intercellulaire, font parties des tétraspanines;
- Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3- grabbing non integrin (DC-SIGN), et liver/lymph non specific intercellular adhesion molecule -grabbing integrin (L-SIGN). [84]

L'entrée se fait en trois étapes :

II. 2. 1. A. Attachement du virus à l'hépatocyte:

Une fois arrivé dans l'espace de Disse, le virus est capté d'abord par deux types de récepteurs avec une faible affinité : HSPG un médiateur du métabolisme des lipoprotéines

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

ramnants; et le LDLR. La forme VLDL est liée au HSPG par l'apo E et la forme LDL est liée au LDLR par l'apo B. [70]

L'attachement proprement dit se fait par une liaison de forte affinité entre le E2 exposé et les esters du cholestérol (CEs), et le récepteur SR-B1 qui est exprimé d'une façon abondante au niveau du foie, car il médie le métabolisme des lipoprotéines.

Le SR-B1 médie aussi le transfert de l'apo A et l'apo C1 du HDL aux particules virales, ce qui déclenche le changement conformationnel de E2, l'exposant ainsi et la rendant accessible au CD81. La liaison ainsi formé entre CD81 et E2 induit plus de réarrangement au niveau de E1, E2 et déclenche une cascade de signaux pour l'internalisation du virus. Le CD81 qui est à la membrane basale migre au niveau de la face basolatérale (grâce à un réseau intact d'actine) pour mettre le virus en contact avec les protéines de jonction CLDN1 et OCLN. [70]

II. 2. 1. B. Endocytose de la particule virale médié par la clathrine:

Le regroupement des tétraspanines au niveau de la jonction serrée déclenche l'endocytose du complexe récepteur-virus médié par la clathrine et l'actine. Sous le control de plusieurs voies régulatrices (IGFR), et suite à des interactions séquentielles multiples il y a la formation d'une vésicule endocyttaire primaire, qui passera en endosome précoce et subira par la suite une étape de maturation en endosome tardif.

II. 2. 1. C. Fusion de l'endosome :

L'endosome précoce reçoit des vésicules contenant des hydrolases de l'appareil de Golgi (vésicules de transport), et subit une acidification qui permettra la coupure de la liaison ligand-récepteur. Arrivant à l'espace péri nucléaire, il fusionne avec le lysosome et forme ainsi l'endolysosome d'un milieu acide [111]. Ce dernier, déclenche la fusion entre les membranes virales et cellulaires et permettra la libération de l'ARN viral dans le cytoplasme pour sa traduction et sa réplication.

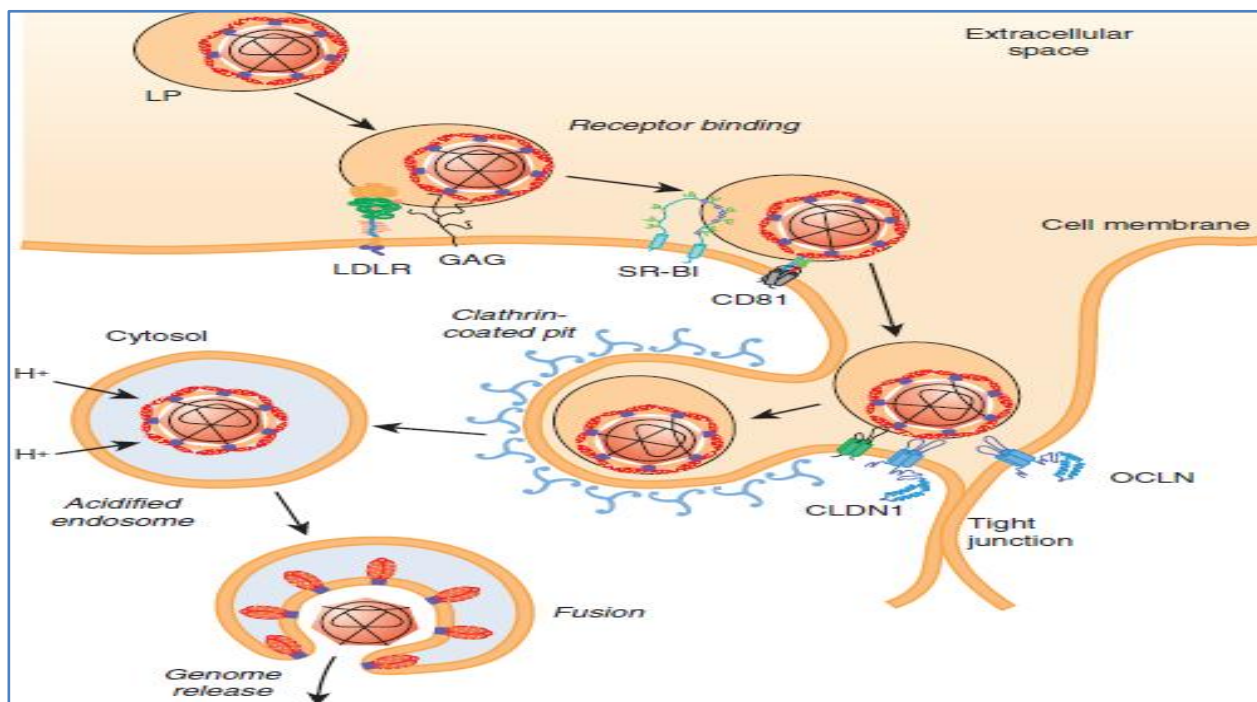


Figure (11) : L'entrée du VHC avec les différents récepteurs et étapes impliqués. [99]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

II. 2. 2. Traduction et apprêtement de la polyprotéine :

L'ARN viral de polarité positive contient deux régions non codantes en 5' et 3', et un cadre de lecture ouvert entre eux.

L'IRES retrouvé dans l'UTR 5', a une structure très conservée, car c'est ce site qui est responsable de l'initiation de la traduction en faisant appel aux petites sous unités du ribosome les positionnant au premier codon AUG pour continuer la lecture ouverte et former ainsi un polypeptide unique d'environ 3000 acides aminés. [51]

Ce dernier sera Co et post-traductionnellement clivé par les protéases cellulaires et virales en protéines structurales et non structurales matures. [80] Dans un premier temps, il est clivé par les peptidases cellulaires, trouvés au niveau du réticulum endoplasmique pour donner les protéines structurales (protéine de la capsid, et les glycoprotéines de l'enveloppe E1 et E2) [84] ainsi que la protéine NS2 et p7 ayant un rôle dans l'assemblage du virus. [80]

La protéase auto catalytique virale NS2-NS3 assure le clivage en cis entre NS2 et NS3. [84]

La partie N terminal du NS3 est composée d'un domaine serine-protéase qui est activé en se liant à son cofacteur le NS4A. Cette protéase est responsable du clivage des autres jonctions et donner les protéines non structurales: NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B; c'est le complexe de réplication. [80]

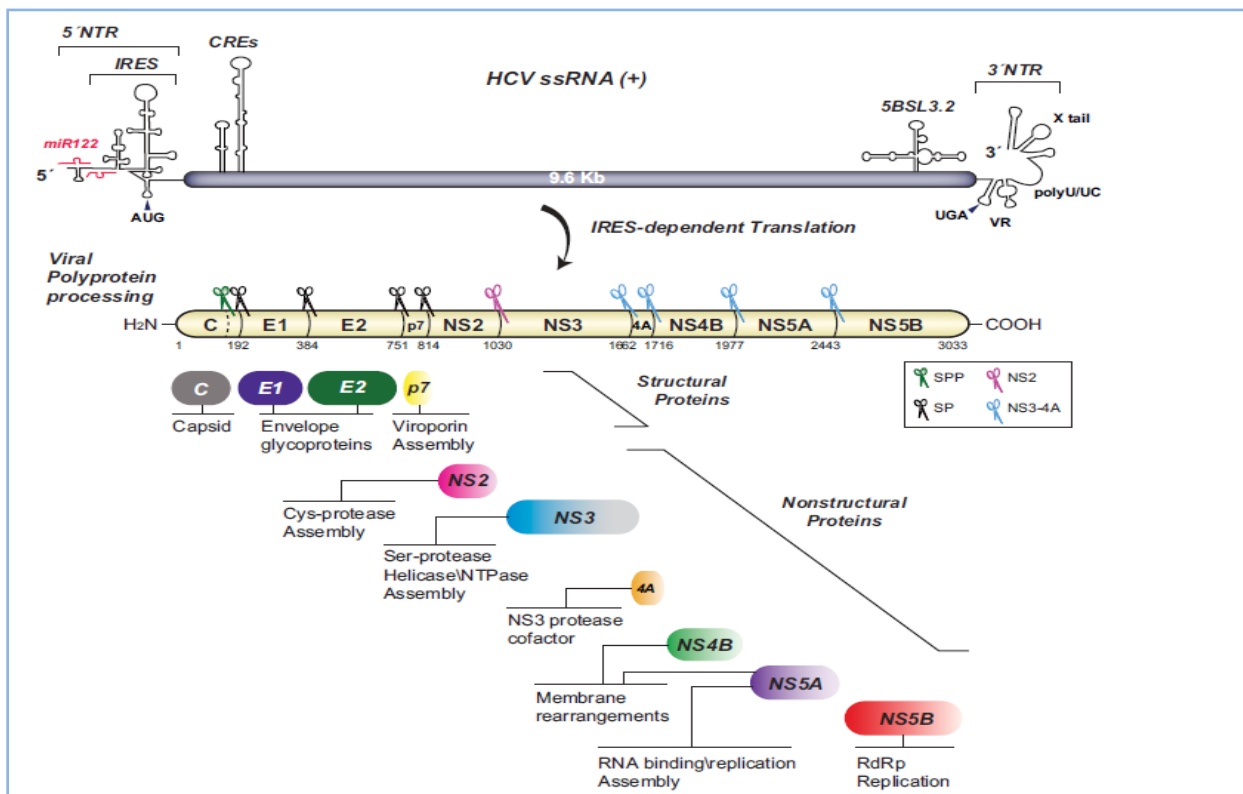


Figure (12) : La traduction de l'ORF du VHC ; de l'ARN génomique aux protéines virales matures. (Les étapes de clivage post-traductionnel sont schématisées par un ciseau). [64]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

II. 2. 3. Réplication de l'ARN génomique:

La synthèse de l'ARN génomique se déroule dans un réseau membranaire (membranous web MW), c'est des vésicules doubles membranes dérivées du RE, dont la formation est induite par NS4B et NS5A, contenant les protéines NS et l'ARN nouvellement synthétisé. [40, 64, 103]

La réplication du virus est très liée au métabolisme lipidique de la cellule hôte. En effet, la réplication se fait dans une membrane riche en cholestérol et sphingolipides, deux lipides qui sont non abondants au niveau de la membrane du RE, et donc se sont enlevés lors de leurs métabolismes et transportés au lieu de la réplication. [40]

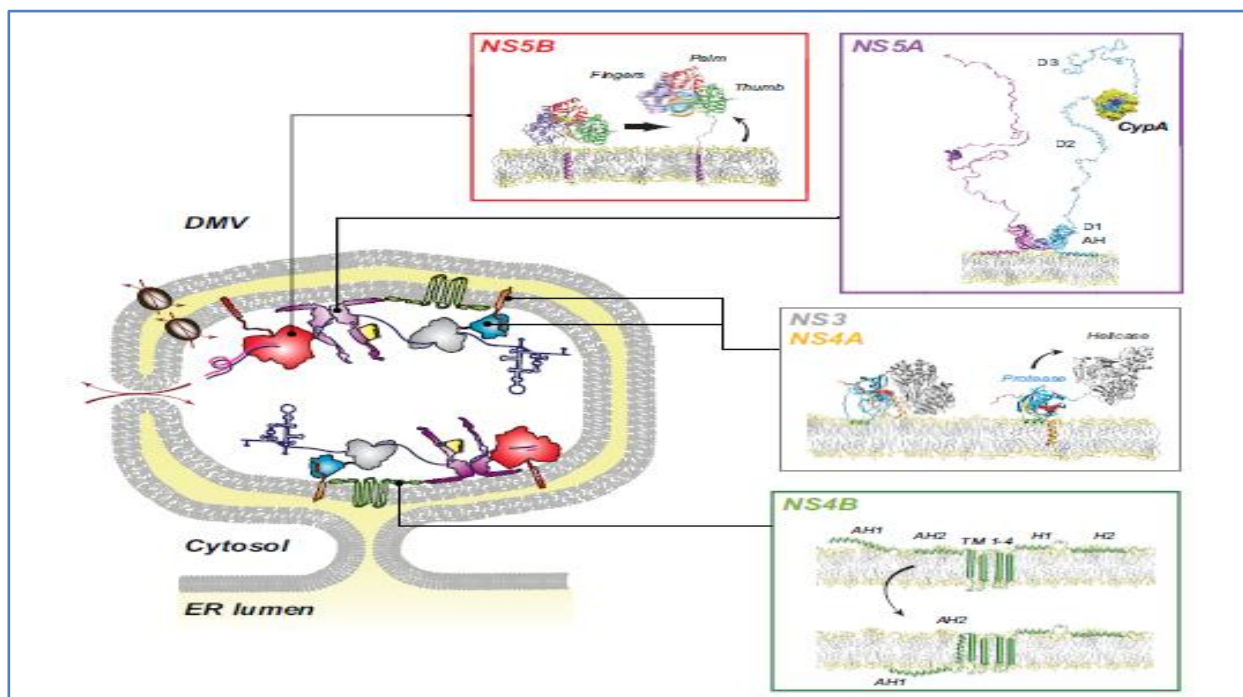


Figure (13) : la formation du réseau membranaire (MW) initiant la réplication. [80]

L'ARN polymérase dépendant de l'ARN viral, NS5B, est l'agent clé du complexe de réplication [92], nécessitant la liaison au GTP à l'extrémité 3' [80], synthétisant ainsi l'ARN de polarité négative, intermédiaire obligatoire pour la production de 10 à 100 copies de l'ARN virale polarité positive. [79, 103] Ces derniers seront encapsidés et serviront à la formation de nouveaux virions ou seront utilisés comme ARNm pour la synthèse des protéines virales.

II. 2. 4. Assemblé et excréation des virions :

C'est la dernière étape de la formation des particules virales, qui fait intervenir les gouttelettes de lipide LDs; site de stockage cellulaire des lipides neutre. [40, 80]

La protéine de la capsid, après sa synthèse, est transloquée à la surface des LDs cytosoliques avant de rejoindre, sous l'effet de NS3, le lieu de bourgeonnement du virus au niveau du RE. Sous le control de NS5A, cela initie le transfert du génome viral nouvellement synthétisé du MW au site d'assemblage suivie du recrutement des protéines de l'enveloppe E1 et E2, formant ainsi la particule virale qui tire avec elle une partie des lipoprotéines associé avec l'apoprotéine B et s'en va à l'appareil de Golgi pour sa maturation et son excréation par la suite par exocytose. [40, 80, 92]

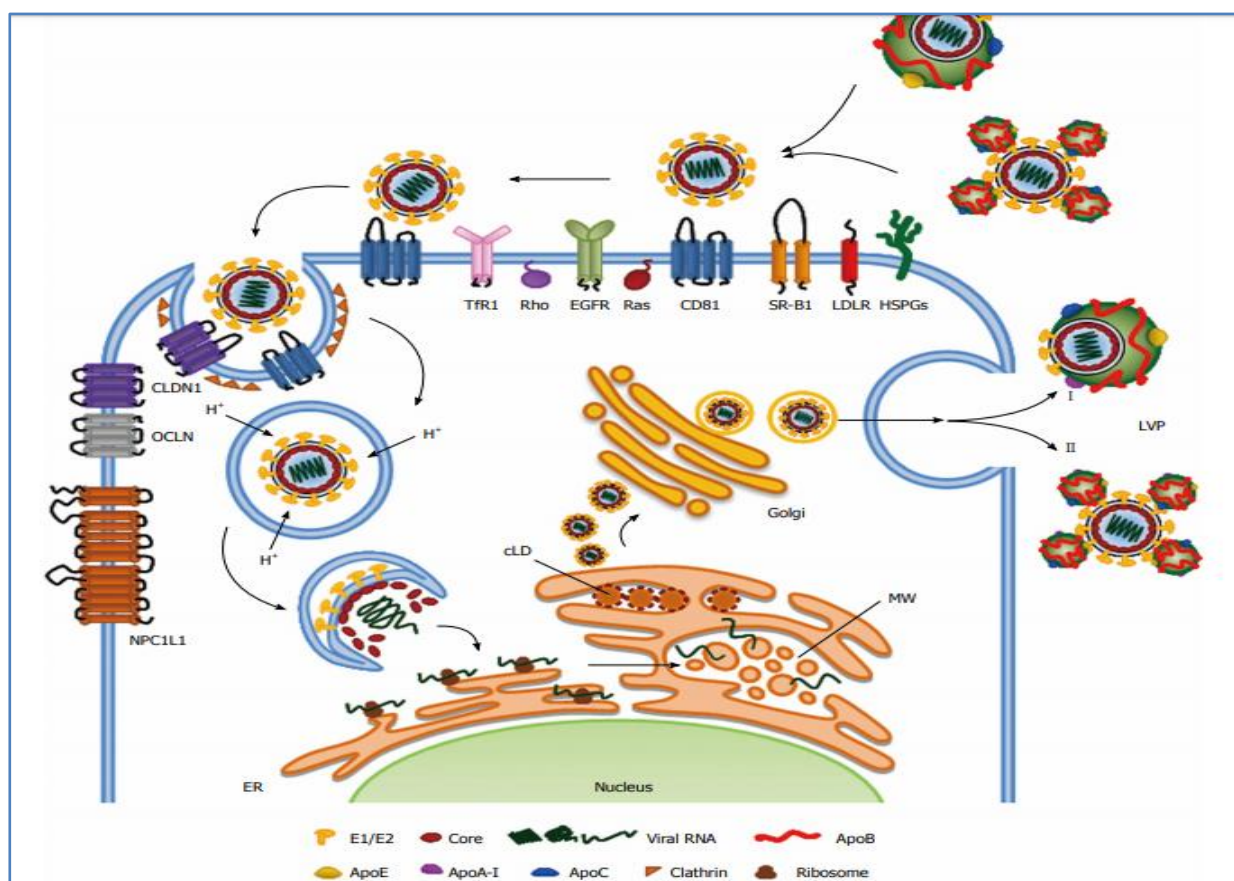


Figure (14) : Cycle de vie du virus de l'Hépatite C. [40]

III. EPIDEMIOLOGIE DU VHC :

III. 1. Epidémiologie mondiale :

Les hépatites virales sont classées comme la 7^{ème} cause de mortalité dans le monde, dont environ la moitié est attribuée à l'hépatite C (390 000 décès en 2016). [43] En 2015, la séroprévalence mondiale du VHC (tests anticorps VHC positifs) est de 2 à 3% avec 170 millions de personnes touchées ou ont été déjà touchées par le virus et ont pu l'évacuer, selon Polaris Observatory*. [38] Cependant l'organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que 71 millions de personnes dans le monde vivent avec l'infection à l'état d'une virémie active (charge virale positive), [52] ce qui représente 1% de la population. [96]

L'incidence mondiale du VHC est difficile à estimer pour de nombreuses raisons. D'abord, plusieurs pays n'ont pas des systèmes de surveillance ou des sondages mis en place pour la déclaration de nouveaux cas d'infections aiguës. Et même en présence de ces capacités de collecte dans certains pays, l'infection aiguë étant asymptomatique rend toute consultation médicale conduisant à la découverte du VHC très peu probable. Dès lors les chercheurs se sont basés sur la prévalence pour la visualisation de la situation épidémiologique. [104]

En 2016, une analyse épidémiologique a été faite sur 91 pays dans le monde, les données de bases portant sur la taille épidémiologique, les mortalités liées au VHC, et le nombre des nouveaux cas d'infections et des cas guéris, ont été prises des rapports nationaux, des publications, et de Polaris Observatory*.

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

Au total, 57.3 millions de personnes sont estimées de vivre avec le VHC dans ces 91 pays, ce qui représente plus de 80% de la charge mondiale. L'estimation mondiale en 2016 était que 69.6 millions de personnes étaient touchées et qu'en 2017, 69.3 millions de personnes seront touchées. C'est une estimation récente de la prévalence basée sur l'infection virale (charge virale) contrairement aux études précédentes basées sur la prévalence des anticorps VHC. [44]

La moitié de la totalité des personnes infectées se trouvant à l'Asie avec un chiffre rapprochant du 29.6 millions, où se trouve le pays numéro 1 en matière du VHC: la Chine (avec un total de 9.8 millions), suivie par Pakistan (7.1 millions) et l'Inde (6.2 millions). Mais vu la densité des populations en Chine et l'Inde, la prévalence du VHC est relativement basse. [44, 104]

Les régions les plus touchées après l'Asie sont : l'Europe du Centre et de l'Est, l'Afrique du Nord et le Moyen Orient, l'Afrique Sud Saharienne et l'Amérique du Sud, laissant ainsi les régions de moindre épidémie : l'Amérique du Nord et l'Europe de l'Ouest. (**Tableau.02**)

Les pays ayant les plus hautes prévalences (>5%) sont majoritairement les pays à faible-moyen revenu et compte: l'Egypte 4.4-15.0%, Gabon 4.9-11.2%, Ouzbékistan 11.3%, Cameroun 4.9-13.8%, Mongolie 9.6-10.8%, Pakistan 6.8%, Nigeria 3.1-8.4%, et Georgia 6.7%. [54]

Tableau (02) : La taille épidémique, l'incidence, le nombre traité, et la mortalité lié au VHC en 2016, et la taille épidémique calculé en 2017. [44]

Region	HCV Epidemic 2016	New HCV infections	Number cured	HCV-related deaths	HCV Epidemic 2017
Asia and Pacific	29,564,900	574,330	456,552	179,810	29,502,868
Central and Eastern Europe	6,507,700	322,800	26,110	15,505	6,788,885
Latin and South America	3,477,400	27,537	47,859	21,496	3,435,582
North Africa and Middle East	7,399,470	156,660	542,724	51,944	6,961,462
North America	2,955,600	31,870	216,731	20,829	2,749,910
Sub-Saharan Africa	5,069,000	130,800	3,805	21,540	5,174,455
Western Europe	2,364,430	35,440	105,821	14,951	2,279,098
91 country subtotal	57,338,500	1,279,437	1,399,602	326,075	56,892,260
Missing countries	12,216,308	318,375	113,157	57,923	12,363,603
Global estimate	<u>69,554,808</u>	<u>1,597,812</u>	<u>1,512,759</u>	<u>383,998</u>	<u>69,255,863</u>

*Polaris Observatory est une base de données pour l'hépatite B et C, qui utilise un modèle d'estimation de la taille épidémique en se basant sur les revues de la littérature de chaque pays et les avis des experts. Ce modèle a été développé à partir des recherches en littératures de la situation épidémiologique du VHC, des recherches dans les articles non publiés, et à partir des consultations avec des experts de chaque pays. Les pays où il y'avait absence des données sur la situation épidémiologique l'avis de ses experts a été pris, et les pays présentant des facteurs de risque et des pratique sanitaires similaires, ont été utilisé comme des données d'entrées analogues.

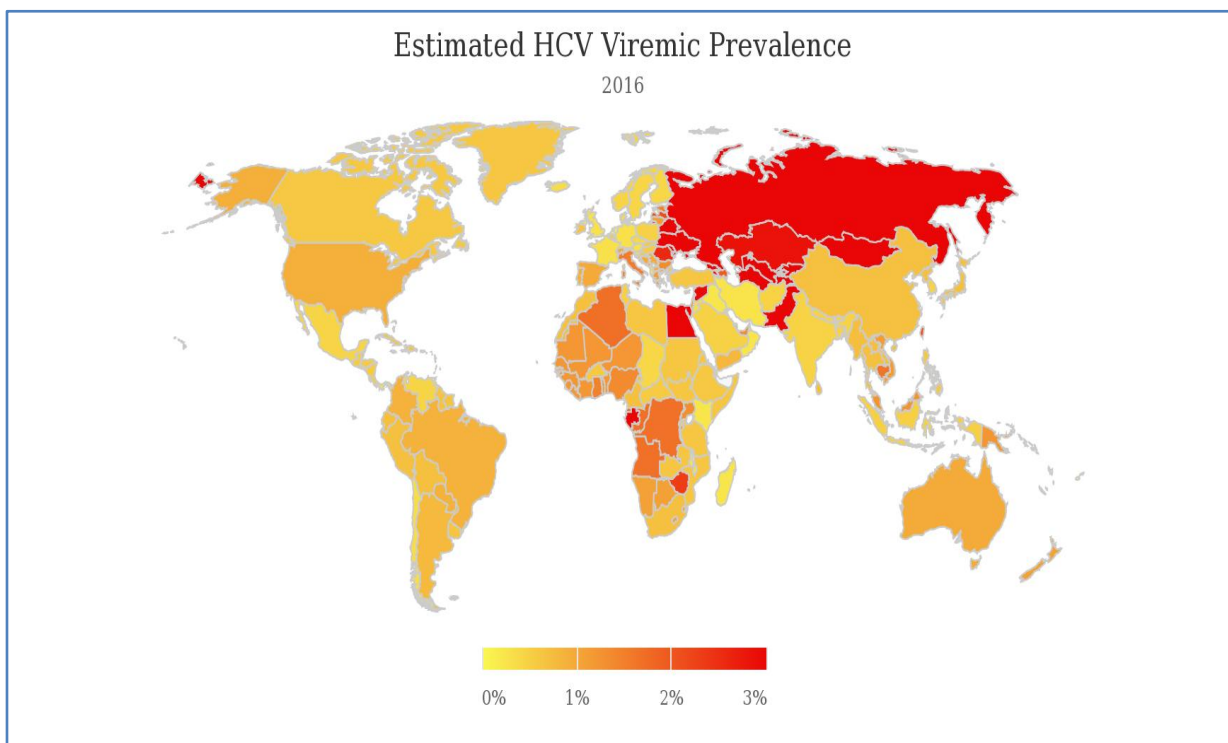


Figure (15) : Prévalence mondiale du VHC en 2016. [82]

III. 1. 1. Epidémiologie de l'Amérique :

En Amérique du Nord la prévalence et l'incidence de l'hépatite C a baissé d'une façon significative. Aux Etats Unies par exemple la prévalence est abaissée à moins de 1%, après l'implantation de la pratique du dépistage systématique des donneurs du sang en 1992, et de mesures de préventions du HIV relativement à la même période du temps. [99] Cependant une remonté de 151% a été aperçu ces dernières années (2010-2013) touchant la race blanche née après 1986, et correspondant à l'émergence de l'addiction aux opioïdes et l'injection de drogue. [61] Il a été estimé que près de 2.7 millions de personnes sont infectées par le virus malgré que ces chiffres ne reflètent pas la situation réelle, car les personnes incarcérées et les SDF ne faisaient pas partie de l'étude. [13] Le nombre de cas de décès attribués au VHC est quand à lui élevé, de 16000 à 75000 morts par année. Malgré les chiffres augmentés de mortalité observés avec l'HIV, Tuberculose, Pneumocoque, le VHC représente la cause infectieuse numéro un de mortalité des américains. [13]

III.1. 2. Epidémiologie de l'Europe :

Les pays de l'Europe de l'Est ont les prévalences les plus élevées avec la Russie (4.1%), l'Ukraine (3.6%), et la Roumanie (3.2%) ayant la charge la plus élevée de l'infection. [104]

Même dans des régions ayant des paramètres relativement homogènes comme l'Europe de l'Est, la prévalence de la virémie peut se retrouver entre 0.4% pour l'Autriche, Chypre, l'Allemagne, Danemark et l'Angleterre, et des prévalences >1% pour la France, le Portugal, la Grèce et l'Italie. [48, 104]

III. 1. 3. Epidémiologie de l'Afrique :

Le continent d'Afrique peut être divisé en deux zones selon la prévalence : l'Afrique du Nord et l'Afrique sub-saharienne.

En Afrique sub-saharienne, il y'a 10 à 15 millions de personnes infectées. Une méta-analyse récente a suggéré une séroprévalence globale de 2.98% de la population sub-saharienne qui a été infectée avec l'existence de variations entre les différentes nations et régions.^[96] Le taux de positivité de l'ARN VHC en Afrique est 50% inférieur à ceux observés dans d'autres régions du monde, ceci peut être dû à la clairance spontanée après l'infection aiguë, ou la non fiabilité des tests de biologie moléculaire locaux (voire les conditions de transport et de conservation des prélèvements).^[96]

En Afrique du Nord, à l'exception de l'Egypte où le VHC sévit à l'état endémique, la prévalence de l'infection dans les autres pays est basse, de 0.3 à 1.2%.^[104]

➤ En Egypte : En 2008, le DHS (Demographic and health surveys) a estimé que 10% de la population âgée de 15 à 59 ans était à l'époque infectée par le VHC. En 2015, les estimations préliminaires du DHS suggéraient une décroissance de la prévalence à 7% dans cette même catégorie d'âge.^[104] Ce chiffre relativement augmenté de prévalence est la conséquence des traitements parentéraux massifs durant des campagnes nationales de lutte contre la Schistosomiase apparues au début du vingtième siècle et ayant fin vers le début des années 1980 avec l'apparition de traitement oral.^[46, 104] Cependant, l'Egypte reste un pays endémique avec une incidence de 690 nouveaux cas par 100 000 personnes annuellement.^[46]

➤ En Maroc: En 2015, le Ministère de la santé du Maroc a estimé une prévalence nationale du VHC de 1.2% (1.0%-1.8%), la prévalence virémique estimée étant à 0.9% (309 000 cas), dont seulement 10% ont été diagnostiqués et environ 1% ont été nouvellement diagnostiqués en 2015.^[63]

➤ En Tunisie: La prévalence nationale du VHC était estimée d'être de l'ordre de 0.6% en se basant sur une étude faite par Hannachi et al. (En 2008–2009).^[35]

➤ En Algérie: A notre connaissance, il n'y a pas de chiffres publiés concernant la population générale à l'exception de certaines déclarations des responsables chargés de l'hépatite C.

La directrice de l'agence nationale du sang (ANS), Linda Ould kabliya, a indiqué qu'en 2015, 639 891 dons ont été effectués, dont 0.15% ont été dépistés positifs pour l'hépatite C, et qu'au première semestre 2016, 300 000 donneurs ont été enregistrés dont 0.09% ont été VHC positifs.^[56]

En 2015, lors d'une conférence de presse, tenue à l'hôtel Saint-Georges, le professeur Nabil Zebdi, chef de service hépatologie du CHU Mustapha Pacha, a affirmé que la prévalence de l'hépatite C en Algérie est de 1% avec 400 000 personnes atteints.^[90]

Les données sur l'incidence recueillies du Ministère de santé et de l'Institut national de santé publique (INSP), montrent qu'en 2017 l'incidence était de 2.6 cas pour 100 000 habitants, avec un total de 1072 nouveaux cas.

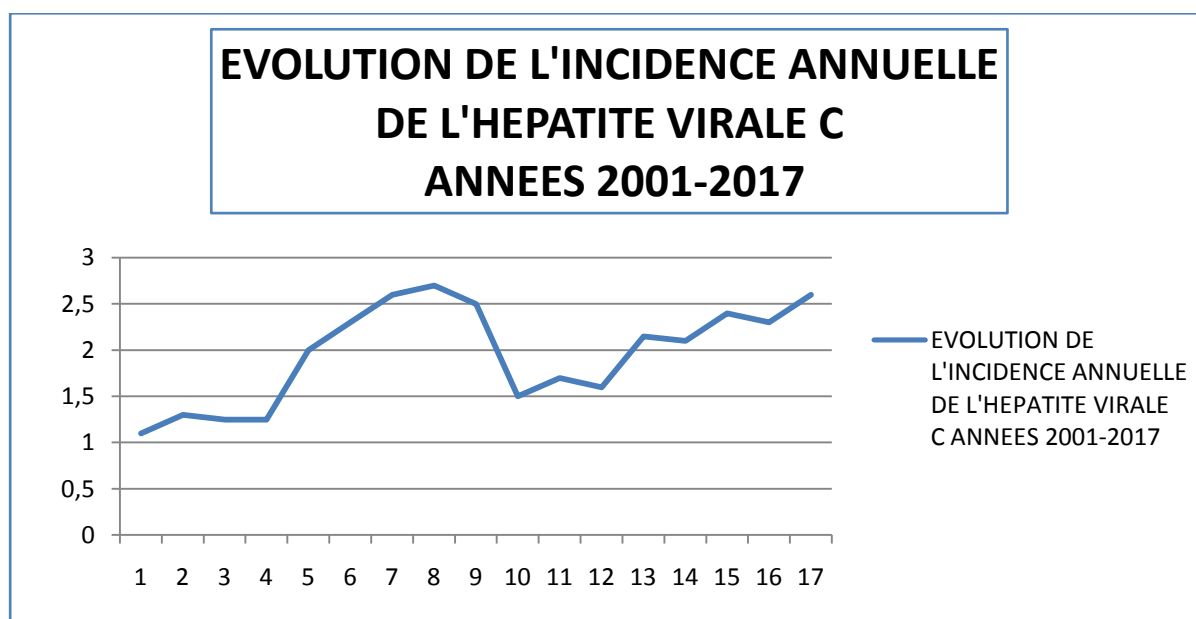


Figure (16): Evolution de l'incidence annuelle de l'HVC en Algérie de 2001 à 2017 selon l'INSP. [49]

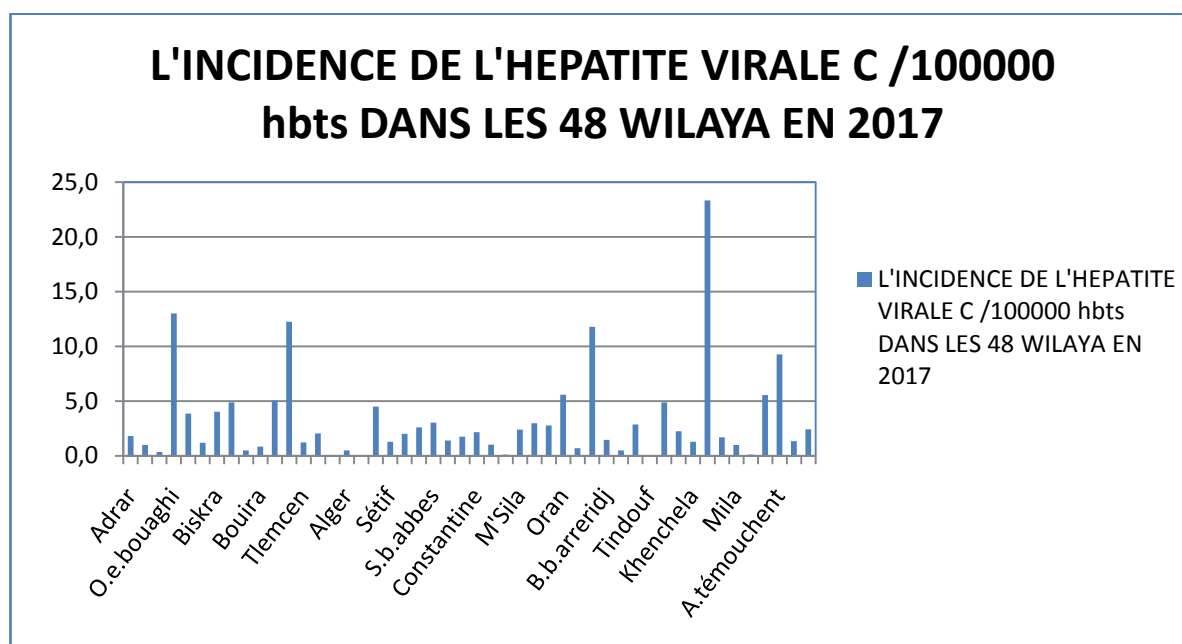


Figure (17) : l'incidence de l'hépatite virale C dans les 48 wilayas en 2017 selon MRSH. [72]

Des taux d'incidences élevés ont été enregistrés au niveau de : Oum El Bouaghi 13 cas/100000 hbts, Tebessa 12.3 cas/100000 hbts, Souk Ehas 23.3 cas/100000 hbts, Oran 5.6 cas/100000 hbts, et Ain Temouchent 9.3 cas/100000 hbts, soit respectivement: 98 cas, 96 cas, 125 cas, 102 cas, et 41 cas au total.

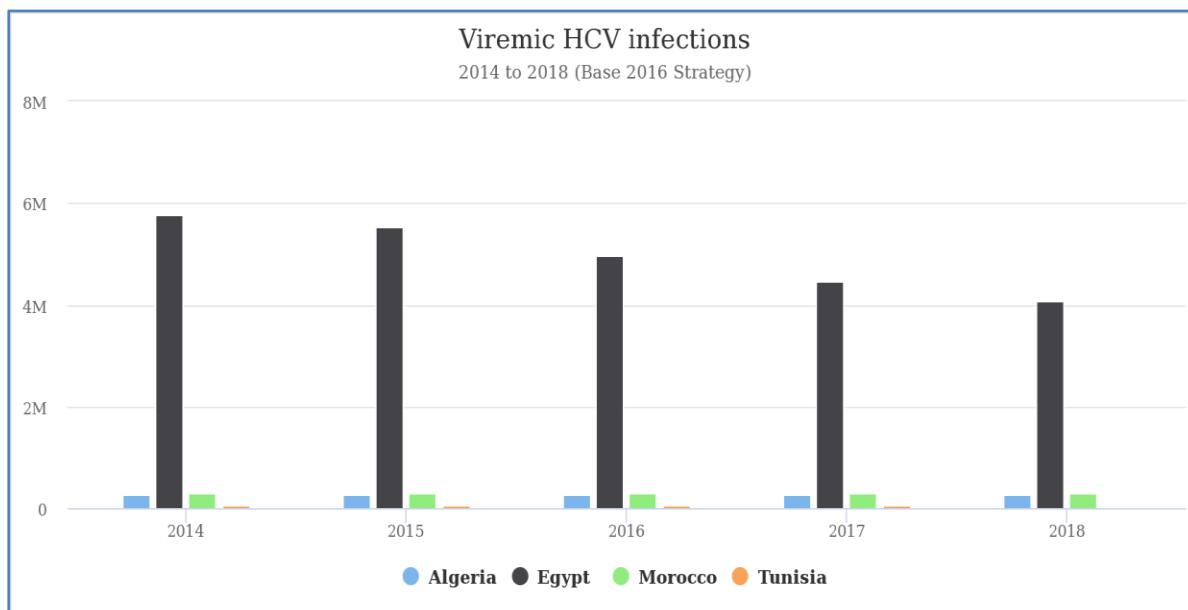


Figure (17) : Comparaison de la taille épidémiologique estimée du HVC entre l’Egypte, l’Algérie, la Tunisie, et le Maroc de 2014 à 2018. [82]

III. 2. Distribution géométrique des génotypes du VHC :

Génotype 1 : le plus répandu dans le monde, responsable de 46.2% des infections, avec les sous-types 1a et 1b responsables de 31% et de 68% des infections, respectivement. Le sous-type 1a retrouvé en Europe du Nord et en Amérique du Nord, et le sous-type 1b en Europe, l’Asie et l’Australie. [4, 39, 87, 104]

Génotype 2 : représentant 13% des infections, il est répandu dans l’Amérique du Sud et l’Afrique de l’Ouest. [39, 87, 104]

Génotype 3 : le deuxième plus répandu, responsable de 22% des infections mondiales, trois quart de ces infections se trouvent au niveau du Sud Asie. [39, 87, 104]

Génotype 4 : responsable de 13% de la charge mondiale en HVC, le G4a est dominant en Egypte et le G4c en Afrique du Centre. [4, 39, 87, 104]

Génotype 5 : un génotype minoritaire (1%), responsables des cas en Afrique sub-saharienne. [39, 87]

Génotype 6 : comptant 2% des cas dans le monde, ce génotype est rencontré en Sud-est Asiatique. [4, 39, 87]

Génotype 7 : récemment identifié, il est responsable de très peu de cas, se situant majoritairement dans le Congo. [4, 104]

En Algérie, le génotype 1 est le plus fréquent avec un taux de 72%. [26]

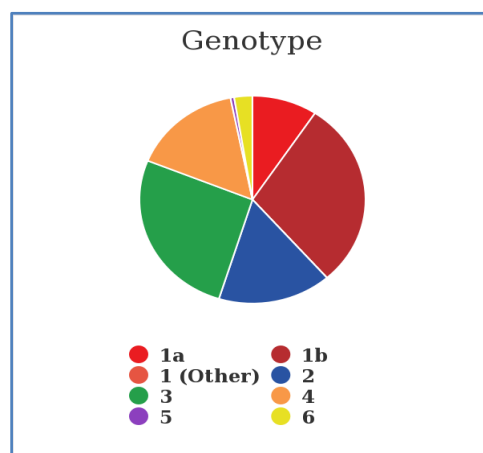


Figure (18) : la distribution globale des génotypes du VHC. [82]

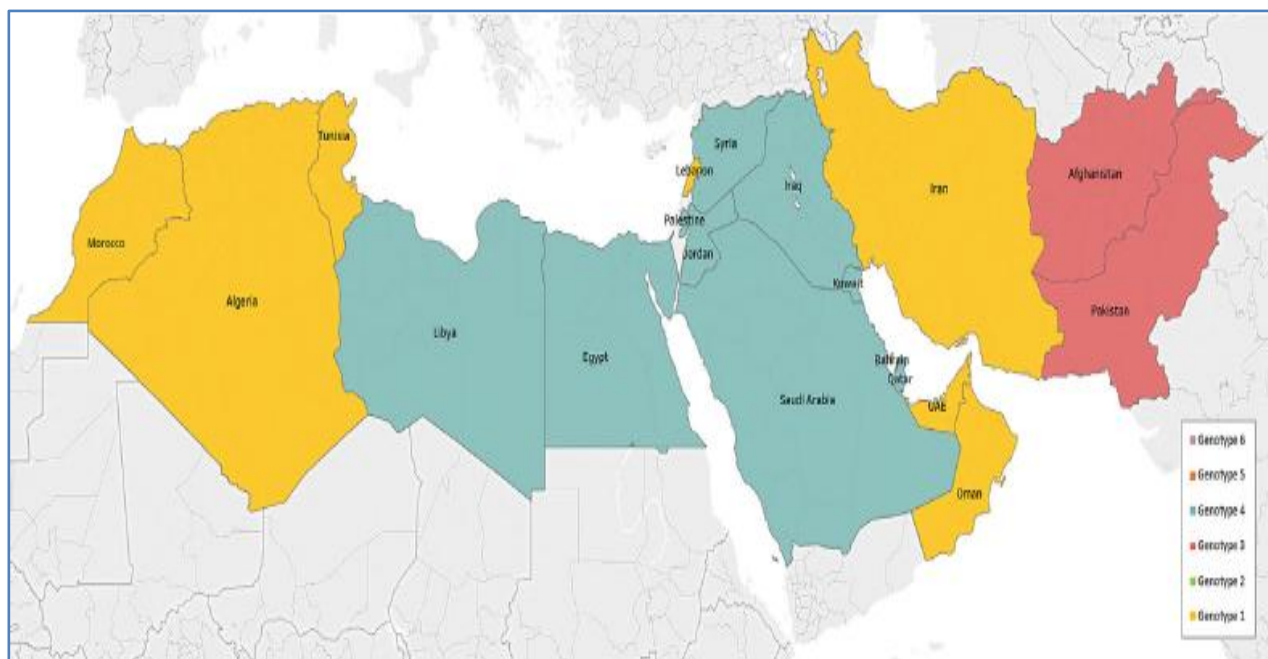


Figure (19) : Cartographie montrant les génotypes dominant dans la région de l’Afrique du Nord et le Moyen Orient. Les génotypes 2, 5, 6, et 7 n’ont pas de présence significative dans la région. [65]

III. 3. Modes de transmission :

L’hépatite virale C est transmise exclusivement par le contact direct avec du sang humain contaminé, et cela se fait par le biais de :

- seringues réutilisés et partagés entre les toxicomanes.
- aiguilles, seringues et d’autres outils censés être jetables mais réutilisés. C’est le mode observé dans les systèmes de soins des pays pauvres. Comme c’était le cas lors des campagnes de vaccination et de traitement contre la trypanosomiase en Cameroun de 1920-1960. [96]
- matériel à effraction cutanée comme le matériel chirurgical, réutilisable mais ayant reçu une stérilisation inadéquate. Cela peut être observé au niveau des systèmes de soins (infection nosocomiale), des endroits de piercing et tatouage, des endroits d’acupuncture et de HIDJAMA, et les soins dentaires, ce qui est surtout marqué en Algérie.
- sang et les dérivés du sang non dépistés. Ce risque concerne les personnes ayant reçu des transfusions avant 1992. Après, le dépistage systématique des poches de sang et des produits qui en dérivent a été mis en place suite à la disponibilité des tests sérologiques sensibles et spécifiques. [38, 109]

D’autres modes de transmission existent mais qui sont peu fréquents :

- La transmission verticale de la mère à son enfant: elle se fait surtout lors de l’accouchement mais la contamination in utero reste possible. [38] Le risque de transmission est de 5.8% et augmente à 10.8% lorsque la mère est co-infectée par le VIH. [104]
- La transmission par voie sexuelle: des études ont démontré que cette voie n’est impliquée dans la transmission du virus qu’avec un risque minime, mais ce risque augmente en cas de : pluri partenaires, de coinfection VIH ou d’IST, de rapport homosexuel, et en cas de conditions favorisantes (menstruations, lésion génitale, rapport traumatique). [38, 54]

III. 4. Populations à risque :

Ce sont les personnes ayant un risque élevé de contracter le virus de l'hépatite C, et qui doivent par conséquent être dépistées systématiquement et recevoir des conseils de prévention.

- Les professionnels de la santé, en étant en contact quotidien avec le sang, les aiguilles, les seringues, les objets coupants pouvant être contaminés ou par contact direct avec le malade contaminé. [25, 81, 106]

- Les patients susceptibles de recevoir des transfusions ou des produits dérivés du sang d'une façon massive ou itérative: les hémophiles, les thalassémiques, les hémodialysés, les insuffisants rénaux, les candidats à une greffe d'organe, ... etc. [10, 25, 81, 106]

- Les toxicomanes par voie intraveineuse ou intra-nasale. [10, 25, 81, 104, 106]

- Les personnes VIH positifs ou ayant une IST. [25, 81, 104, 106]

- Les séjournant ou qui ont séjourné en milieu incarcérai. [25, 81, 104]

- Les personnes pluri partenaires quelque soit leur âge, ayant des relations sexuelles non protégées. [25, 81]

- Les homosexuels. [25, 81]

- Les partenaires sexuels d'une personne infectée par le VHC. (risque faible en absence d'échange de sang). [25, 81]

- Les personnes ayant fait des tatouages avec effraction cutanée ou du piercing ou ayant subi une HIDJAMA (une scarification) ou un traitement d'acupuncture. [25, 81, 104]

- Les enfants nés d'une mère infectée par le VHC. [10, 25, 81, 104, 106]

- Les personnes vivant sous le même toit d'une personne infectée. [25, 81]

IV. PHYSIO-PATHOLOGIE :

IV. 1. Tropisme du Virus de l'hépatite C :

Le VHC est un virus hépatotrope, infectant principalement les hépatocytes mais ne s'y limite pas. Des séquences d'ARN du virus ont été détectées par PCR dans les cellules mononuclées du sang périphérique, cela indique que le VHC est aussi capable d'infecter des lymphocytes B, des cellules dendritiques et des cellules du système nerveux central. Ces cellules pourraient alors servir de réservoir et être à l'origine de certains mécanismes liés à la persistance virale et à la réinfection hépatique après transplantation, et aussi à l'origine des manifestations extra-hépatiques de l'infection. [47]

Le VHC, comme le virus de l'hépatite B (VHB), n'est pas cytopathogène. Il se développe dans l'hépatocyte sans entraîner de nécrose cellulaire. [38] Les lésions hépatiques sont secondaires à la réaction immunitaire antivirale de l'hôte déclenchée par l'expression membranaire des antigènes viraux. Le mécanisme de défense du système immunitaire est basé sur une réponse immunitaire cellulaire, par le biais des cellules auxiliaires CD4 et les cellules T cytotoxiques CD8, qui jouent un rôle important dans l'éradication virale, et sur l'immunité humorale qui a un rôle important dans la prévention de l'infection secondaire. Ainsi l'infection virale est contrôlée par les deux cellules T cytotoxiques, qui lysent les cellules infectées par le virus, et par les cytokines produites par ces cellules T (IFN- γ , TNF- α), qui inhibent directement la réplication virale. Alors que les Cellules CD4 régulent la réponse immunitaire par deux voies : les cellules Th1CD4 produisent des cytokines qui activent la réponse cellulaire T cytotoxique, alors que les cellules Th2 CD4 sont impliquées dans production des anticorps anti-VHC. [17]

L'activité inflammatoire dépend donc de l'intensité de la réponse immune de l'hôte. Cela explique qu'il n'y ait pas de parallélisme entre l'importance de la virémie et la sévérité de l'atteinte hépatique. [6, 38]

Dans les infections par les virus de génotype 3, l'interaction entre certaines protéines virales et le métabolisme des lipides explique la fréquence de la stéatose, qui n'est pas liée à un syndrome métabolique mais à l'infection virale et qui disparaît avec la guérison de celle-ci. [38]

IV. 2. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C :

L'hépatite C est une inflammation progressive du foie, la progression est le plus souvent insidieuse avec le risque d'évolution vers une hépatite chronique, qui à long terme peut conduire à des atteintes hépatiques graves comme la cirrhose suivie ou non d'un cancer hépatocellulaire.

Environ 25% des patients infectés éliminent spontanément le virus, cela se définit par des niveaux persistants et indétectables d'ARN viral (en dessous de la limite de quantification, cible non détectée) dans le sang, la majorité (75 à 85 %) des cas développeront une infection chronique suite à la persistance virale. [78] Une fois que l'infection devient chronique; la résolution spontanée est rare. [59]

On estime qu'environ 20 % des malades atteints d'hépatite C chronique modérée ou sévère développeront une grave cicatrisation du foie ou une cirrhose en 20 ans. La cirrhose prédispose au carcinome hépatocellulaire (CHC). [75] La survie à 5 ans sans complication (ni décompensation, ni CHC) est d'environ 75%. [32] En fin, la décompensation de la Cirrhose représente le stade final de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC. [105]

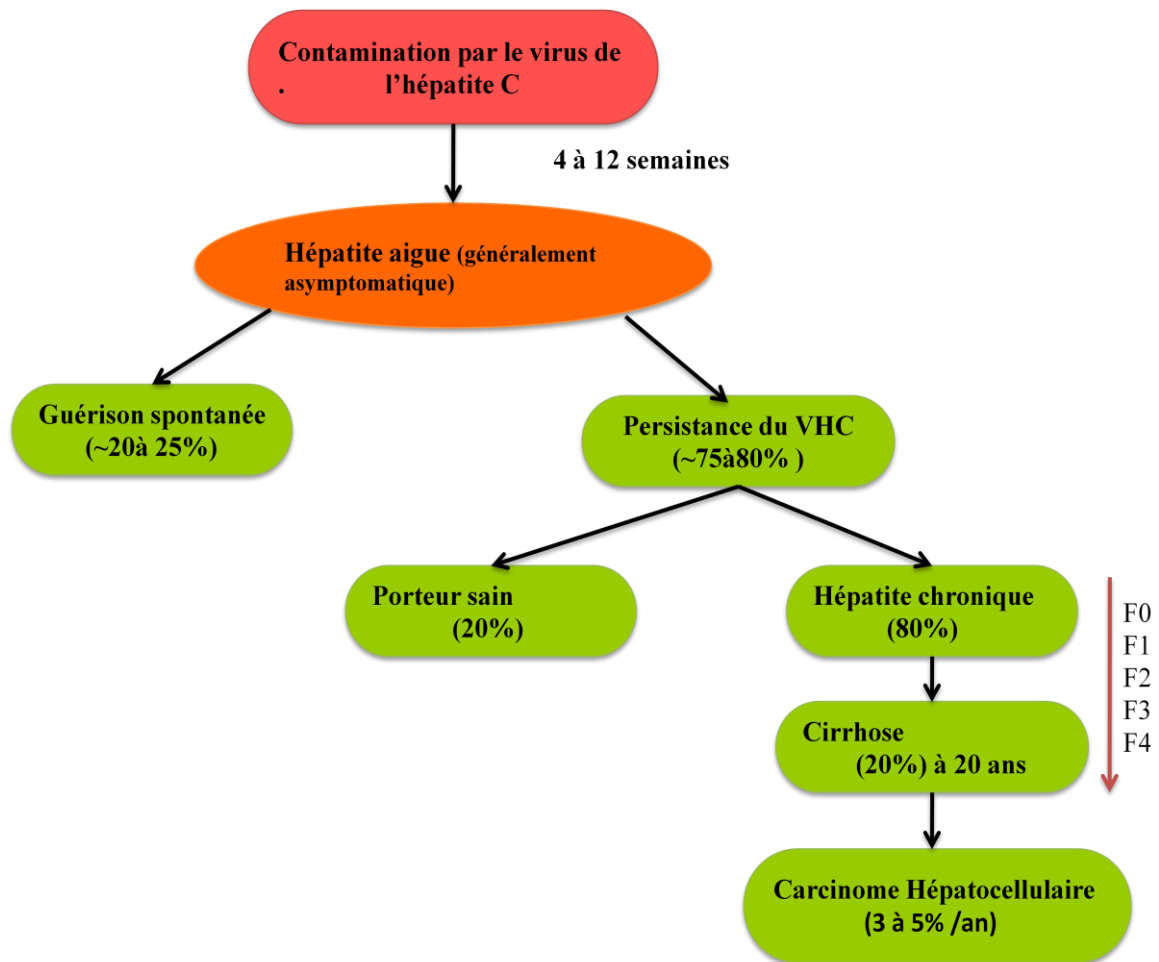


Schéma (01): Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. [32]

IV. 3. Histoire naturelle de l'hépatite C aiguë :

Après la contamination par le virus de l'hépatite C et une phase d'incubation qui dure en moyenne 4 à 12 semaines, survient la phase aiguë de l'infection. Le marqueur précoce le plus fiable de cette phase est l'ARN du VHC dans le sérum, qui devrait être détectable au 14^{ème} jour après l'exposition au virus. [78]

L'infection aiguë débute par une période à faible niveau de virémie, suivie par de fortes augmentations des niveaux de l'ARN du VHC (8-10 jours); un plateau de virémie élevée est atteint entre 45 et 68 jours après l'exposition au virus. [67] Les taux sériques d'aminotransférases s'élèvent avant l'apparition des symptômes, avec des niveaux d'ALAT élevés à environ 2 mois après l'infection (pendant la phase de plateau de l'infection). [11, 104]

Le pic des transaminases est le plus souvent supérieur à 10/ 20 fois la normale, même si des valeurs plus basses peuvent être observées. [67, 105]

En réponse à l'infection, le système immunitaire produit des anticorps anti-VHC spécifiques détectables dans les 30 à 60 jours après la contamination [104]. Les niveaux sériques d'ARN du VHC peuvent fluctuer largement pendant la phase aiguë et même devenir transitoirement négatif, pour réapparaître à nouveau. Cette fluctuation est visible uniquement dans la phase aiguë et peut être un indice clinique du diagnostic d'infection aiguë au VHC. [59]

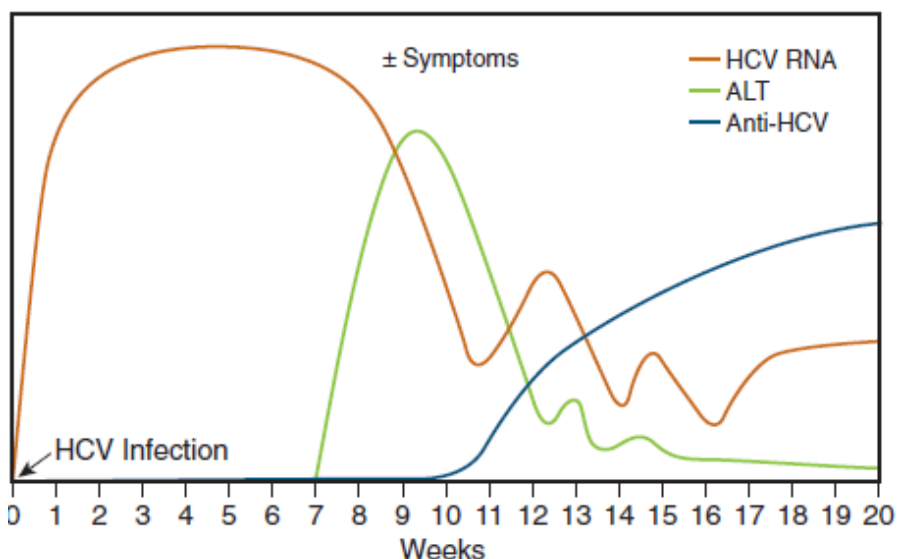


Figure (21) : Les marqueurs sérologiques de l'infection par le VHC. [104]

La guérison spontanée de l'hépatite C aiguë, dont la clairance du virus est observée dans 25 à 30 % des cas, se fait environ 4 mois après l'infection. Cependant dans 80% des cas, cette clairance s'observe dans l'année suivant l'acquisition du VHC. [104]

La guérison est biologiquement constatée par une normalisation des transaminases à la dixième semaine et une baisse significative des anticorps anti-VHC, sans jamais disparaître. [19]

Multiples facteurs ont été rapportés comme prédictifs de la clairance spontanée du virus, y compris le sexe féminin, l'absence d'infection par le VIH, le statut positif de l'Hbs, les facteurs génétiques de l'hôte incluant un polymorphisme génétique près du gène IL28B, codant pour IFN – λ (interféron λ), qui a été fortement associés à la réponse au traitement par l'IFN et à la clairance spontanée du VHC, l'allèle DQB1*0301 du complexe majeur d'histocompatibilité class II₂, la sévérité des symptômes après l'infection (l'ictère), et une cinétique favorable précoce de l'ARN du VHC. [78, 104, 105]

Dans 31 études longitudinales, réalisées par Le Centre national d'épidémiologie et de traitement clinique du VHC de l'Australie, les femmes étaient deux fois plus susceptibles d'éliminer l'infection par le VHC que les hommes (42% contre 20%). Les personnes ayant développé une maladie clinique, particulièrement la jaunisse, étaient plus susceptibles d'éliminer le VHC que ceux qui n'ont pas présenté des symptômes après l'infection (31% vs 18%). [71]

Cependant les facteurs non associés à une différence dans la clairance virale comprennent, la race, l'âge à l'infection, et le statut de l'infection par le VIH. [104]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

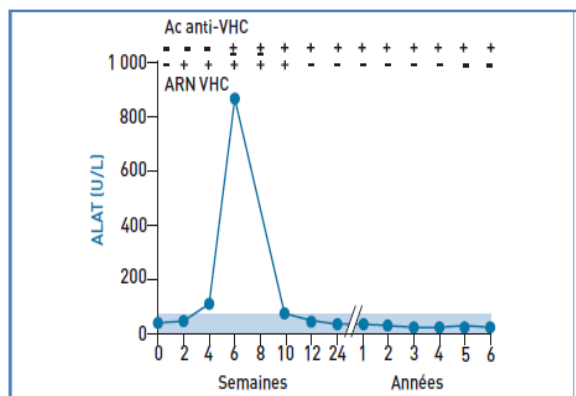


Figure (22): Hépatite aiguë C évoluant vers la guérison. [11]

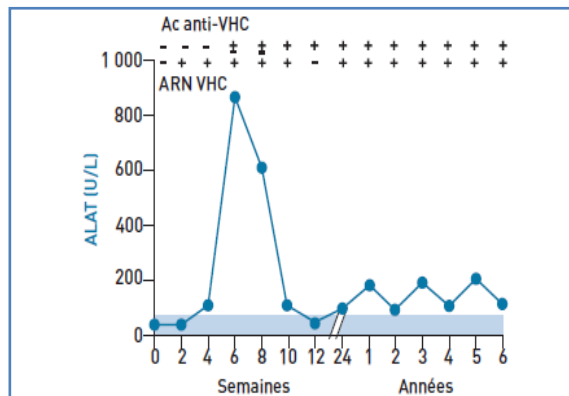


Figure (23) : Hépatite aiguë C évoluant vers la chronicité. [11]

IV. 4. Histoire naturelle de l'hépatite C chronique :

La persistance de l'ARN viral détectable dans le sérum pendant plus de 6 mois après le début de l'infection traduit le passage à la chronicité. Cependant l'hépatite chronique C est caractérisée par la présence simultanée des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC chez des patients présentant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatite chronique. [6]

Le risque de passage à la chronicité est plus élevé chez les sujets masculins, âgés (l'infection se fait à un âge >25 ans) ou présentant un déficit immunitaire, comme la co-infection au VIH ou la prise des immunosuppresseurs, la co-infection au VHB, ou la transplantation d'un organe infecté par le VHC, [42, 59, 67]

L'hépatite chronique C est généralement asymptomatique malgré la progression de la maladie vers la fibrose hépatique.

Il existe différentes formes d'hépatites chroniques C;

- l'hépatite chronique avec transaminases normales;
- l'hépatite chronique minime;
- l'hépatite chronique modérée ou sévère.

Dans environ 25 % des cas, il s'agit d'une hépatite chronique à transaminases normales. La définition de ce groupe de patients doit être stricte : positivité des anticorps anti-VHC, positivité de l'ARN VHC par PCR et transaminases strictement normales en permanence. Les lésions histologiques hépatiques sont généralement minimales et le pronostic apparaît favorable. [11]

Un autre groupe de patients (environ 50 %) est caractérisé par une maladie du foie minime avec des transaminases modérément élevées, parfois fluctuantes et transitoirement normales. La biopsie hépatique montre des lésions minimales et de fibrose. [11]

Le troisième groupe de patients, atteints d'une hépatite chronique modérée ou sévère représente environ 25 % des patients atteints d'hépatite chronique C. Ces patients sont difficiles à distinguer de ceux atteints d'une hépatite chronique minime. La biopsie hépatique est l'examen le plus fiable pour y trancher, en montrant des lésions plus marquées d'activité et une fibrose plus ou moins extensive. [11]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

Dans les deux premières formes d'atteintes chroniques, le risque de développer une cirrhose est faible ou nul, alors que l'on estime que 20 % des malades présentant une hépatite chronique modérée ou sévère, en développeront une, en 20 ans. [11] une fois la cirrhose développée, il y a un risque annuel de 1-5% de CHC et un risque annuel de 3-6% de décompensation hépatique. [105]

V. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INFECTION PAR LE VHC :

V. 1. Hépatite C aiguë :

L'infection aiguë par le VHC est typiquement une maladie subclinique bénigne habituellement asymptomatique (~90%), ce qui explique que le diagnostic soit rarement fait au stade aigu de l'infection. cette infection a surtout été décrite chez les patients transfusés. [11]

Le tableau clinique de l'infection aiguë est semblable à celui observé au cours d'autres hépatites virales. Les symptômes non spécifiques sont souvent associés à un syndrome pseudo-grippal, y compris une asthénie, anorexie (perte d'appétit), des nausées et des douleurs de l'hypochondre droit, suivis par l'apparition d'un ictère qui est inconstant, accompagné d'urines foncées, par élimination de bilirubine conjuguée, et de selles décolorées, témoignant d'une atteinte hépatique, présente dans près de 10 % des cas. Dans la plupart des cas l'hépatite aiguë C est anictérique avec absence ou peu de signes cliniques. [11]

L'hépatite Fulminante est exceptionnelle avec une infection aiguë au VHC. [104] Dans les formes symptomatiques, l'évolution clinique et biologique est favorable en moins de 2 semaines dans la plupart des cas. [31]

Tableau (03) : Présentation Clinique et profil évolutif de l'hépatite virale C. [6, 31]

VHC	Infection aiguë				Evolution vers l'infection chronique
	Incubation (jours)	Phase d'invasion	Phase d'état	Forme fulminante	
	15- 90	Asymptomatique	Le plus souvent asymptomatique, parfois ictère et asthénie.	exceptionnelle	

V. 2. Hépatite C chronique :

Semblable à une infection aiguë, l'infection chronique par le VHC est habituellement asymptomatique ou associée à des manifestations cliniques minimales. Pour les premières décennies d'infection son diagnostic est fortuit dans la plupart des cas, et parfois se fait à un stade tardif de la maladie. [11]

Cependant, les complications systémiques comme la fatigue et la dépression réduisent les indices de qualité de vie pour de nombreux patients infectés par le VHC. [106] Généralement presque toute la morbidité et la mortalité liées au VHC sont causées par l'infection chronique du VHC. [105]

L'hépatite virale C chronique évolue selon différents modes : fibrose d'un stade minime à un stade modéré à sévère, cirrhose (compensée, puis décompensée), puis carcinome hépatocellulaire CHC.

Les facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique comprennent des facteurs liés à l'hôte, tels qu'un âge plus avancé à l'infection, le sexe masculin, la durée de l'infection, la

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

surcharge en fer (hémochromatose), la consommation d'alcool (plus de 50 g / jour) et tabac, l'obésité.

D'autres facteurs comprennent l'élévation de l'alanine aminotransférases (ALAT) ; le traitement immunosuppresseur; stéatose hépatique associée ou non à l'alcoolisme; la résistance à l'insuline, diabète de type 2; coinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le VIH ; et des facteurs viraux, tels que le génotype 3. ^[59, 104, 105, 106]

V. 2. 1. Cirrhose hépatique :

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. ^[19] La destruction de l'architecture tissulaire et la régénération anarchique des cellules conduisent à une cirrhose compensée, qui est un état irréversible, où les fonctions de l'organe sont perdues, mais sans manifestations fonctionnelles.

L'apparition des complications signe la décompensation de la cirrhose, ^[11] cette décompensation (traduite cliniquement par une ascite, un ictère, ou une hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes, encéphalopathie) résulte de la détérioration de la fonction hépatique et de l'aggravation de l'hypertension portale, du fait de la persistance et de la complication de l'hépatite chronique, cependant le risque de décès dans l'année suivante est entre 15% et 20%. ^[19, 101, 105]

Donc c'est au stade de la cirrhose que surviennent les complications responsables de la morbidité et la mortalité de la maladie. C'est ce qui rend la cirrhose virale C l'indication principale de transplantation hépatique (environ 60% des indications en Europe). ^[29]

V. 2. 2. Carcinome hépatocellulaire :

La plupart (environ 90%) des cancers, associés au VHC, surviennent dans un contexte de fibrose avancée ou de cirrhose. Une progression des lésions (grands nodules régénératifs, nodules dysplasiques de bas grade et de haut grade) a été identifiée dans le foie cirrhotique qui représente probablement les précurseurs du CHC.

L'inflammation hépatique à médiation immunitaire persistante et les réponses fibrogènes cicatricielles associées sont probablement des facteurs importants du cancer du foie dans l'hépatite C chronique. ^[75]

Au cours du développement du cancer hépatocellulaire, le foie cirrhotique peut être considéré comme un «champ cancéreux» pré-néoplasique composé de tissus génétiquement anormaux mais non néoplasiques à haut risque de transformation maligne. ^[101] En conséquence, le CHC a souvent une origine multifocale dans l'hépatite C chronique. Les cellules de ce champ précancéreux contiennent déjà des mutations prédisposant au cancer. ^[75]

Des études épidémiologiques suggèrent que le risque de CHC peut différer entre les différents génotypes, étant donné que les génotypes 1b et 3 sont associés plus fréquemment au CHC que les autres génotypes. En revanche, le génotype 2 peut être associé à un risque plus faible. ^[75]

Les patients présentant une décompensation hépatique ou un CHC ont à un haut risque de décès sans transplantation hépatique. ^[106] Cependant, l'éradication virale, obtenue après traitement, réduit le risque de développer un carcinome hépatocellulaire d'un facteur de 3 à 5. ^[75]

V. 3. Manifestations extra-hépatiques :

L'infection virale C est associée à l'expression de nombreuses manifestations extra hépatiques, dont la cryoglobulinémie mixte, lymphome non hodgkinien, diabète sucré de type II et la résistance à l'insuline, les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales et les troubles systémiques généraux, qui affectent la qualité de vie du patient. [31]

La production d'un Syndrome cryoglobulinémique mixte MCS est de loin la plus fréquente, environ 90% des cas de MCS sont associés à une hépatite C chronique. [100] Le dépôt des complexes immuns (IgG, IgM) contenant les particules virales avec facteur rhumatoïde sur les parois des capillaires, veinules ou des artérioles, provoquent des lésions de tissu endothéliales et une vascularite. [106] En effet, Les complications de la cryoglobulinémie mixte varient, allant de symptômes légers (arthralgie, purpura et d'asthénie) à une atteinte plus sévère du système nerveux central, pulmonaire et rénal. [100] D'autres manifestations comprennent l'arthrite, les ulcères non guérisseurs, les neuropathies périphérique et la glomérulonéphrite. Le diagnostic est confirmé par la présence de cryoglobulines, l'augmentation du facteur rhumatoïde et l'immunofluorescence du complément fixant d'IgM dans les tissus. [100]

Les personnes infectées par le VHC ont un risque deux fois plus grand de développer un lymphome non hodgkinien (LNH). L'incidence du lymphome non hodgkinien est plus faible chez les personnes qui éliminent l'infection par le VHC, confirmant le VHC comme agent causal de ce néoplasme. [104] Ces patients ont habituellement un âge plus avancé au moment du diagnostic et une LDH plus élevée. [50]

En Egypt, Zekri et al, a étudié les cas de LNH associés au profil d'expression du gène d'infection au VHC en utilisant un microréseau c-ADN. Il a étudié 15 500 gènes et il a constaté que le VHC pourrait sauver les lymphocytes B de l'apoptose, par la surexpression de gène anti-apoptotique Bcl2 sur les lymphocytes B. [50] Par conséquent, la prolifération de ces cellules aboutit à la formation du lymphome.

L'infection par le VHC est également associée à une augmentation de la résistance à l'insuline et du diabète. Cette résistance est induite par le stress oxydatif, qui exerce un effet inhibiteur sur la signalisation du récepteur de facteur de croissance-1 de l'insuline, cet effet est médié par l'activation des serine/ thréonine kinases par le ROS entraînant ainsi une phosphorylation de la tyrosine (médiateur de la signalisation intracellulaire), cette phosphorylation conduit à la dissociation du récepteur de l'insuline ce qui altère la signalisation de l'insuline. [69]

En Taiwan, une étude longitudinale des résidents a révélé que les personnes infectées par le VHC ont eu une plus grande incidence cumulative de diabète (14,5%) que celles non infectées (8,5%). [104]

Des atteintes viscérales sont aussi retrouvées sur le système nerveux périphérique (poly-neuropathie sensitivomotrice, mono-neuropathie multiple), sur la sphère rénale (glomérulonéphrite membrano-proliférative ou sur les vaisseaux de moyen calibre (péri-artérite noueuse). Un syndrome sécheresse buccale et/ou oculaire est fréquent, de même qu'une asthénie invalidante avec des manifestations cognitives (retentissement social et professionnel; dépression; anxiété et psychose). [11, 19]

D'autres affections dermatologiques, ophtalmiques et auto-immunes associés à l'infection par le VHC sont représentées dans le tableau ci-dessous. [104]

Tableau (04) : Tableau récapitulatif de manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le VHC. ^[11, 104]

Atteintes extra-hépatiques liées au VHC

- Cryoglobulinémies mixtes. +++
- Neuropathies périphériques.
- Maladie rénale: Néphropathies glomérulaires membrano prolifératives.
- Fatigue.
- Arthralgies-myalgies
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Diabète sucré, type II et résistance à l'insuline.
- Maladie cardiovasculaire.
- Fibrose pulmonaire idiopathique.
- Syndromes secs, Lichen plan.
- Syndrome de Gougerot-Sjôgren
- Thyroïdite auto-immune.
- Vascularites systémiques de type Péri-artérite noueuse.
- Lympho-proliférations malignes (lymphome non hodgkinien)
- Porphyrurie cutanée tardive, Prurit
- Cytopénies auto-immunes.
- Déficience cognitive.

VI. DIAGNOSTIC DE L'HEPATITE VIRALE C :

Pour l'éradication du virus de l'hépatite C, un des enjeux émis par l'OMS est le diagnostic précoce et décentralisé des cas infectés, c'est-à-dire qu'il soit accessible aux populations des pays aux ressources limitées. ^[5]

VI. 1. Marqueurs sérologiques :

Vu la nature asymptomatique de l'infection par le VHC, il n'y a que deux critères pour poser le diagnostic : la présence des anticorps (Ac) antiviral et la mise en évidence de l'ARN viral. Tel a recommandé l'Association Européenne pour l'étude du foie (EASL) et le CDC, deux guidelines majeures dans le monde. ^[4]

VI. 1. 1. Cas de l'hépatite C aiguë :

Le diagnostic de l'hépatite C aiguë repose actuellement sur la détection des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC. La présence simultanée de ces deux marqueurs permet d'affirmer l'existence de la contamination par le VHC mais ne distingue pas l'aigu du chronique. L'absence d'anticorps et la présence d'ARN du VHC signe une hépatite aiguë récente dont le diagnostic sera confirmé par l'apparition d'anticorps (la séroconversion) sur un prélèvement réalisé plusieurs semaines après (70 jrs). ^[6]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

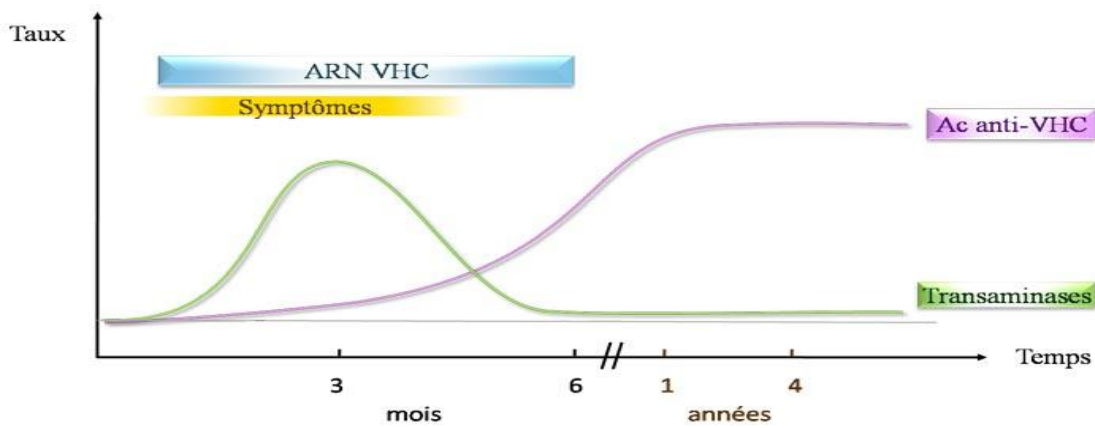


Figure (24) : l'évolution des marqueurs sérologiques en phase aiguë et en cas de guérison. (L'ARN viral est détecté une à deux semaine (parfois 3 à 5 jours) après l'exposition, environ un mois avant l'apparition des Ac anti-VHC). [4, 13, 104]

VI. 1. 2. Cas de l'hépatite chronique C :

Elle est caractérisée par la présence simultanée des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC (plus de 06 mois) chez des patients présentant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatite chronique. [6]

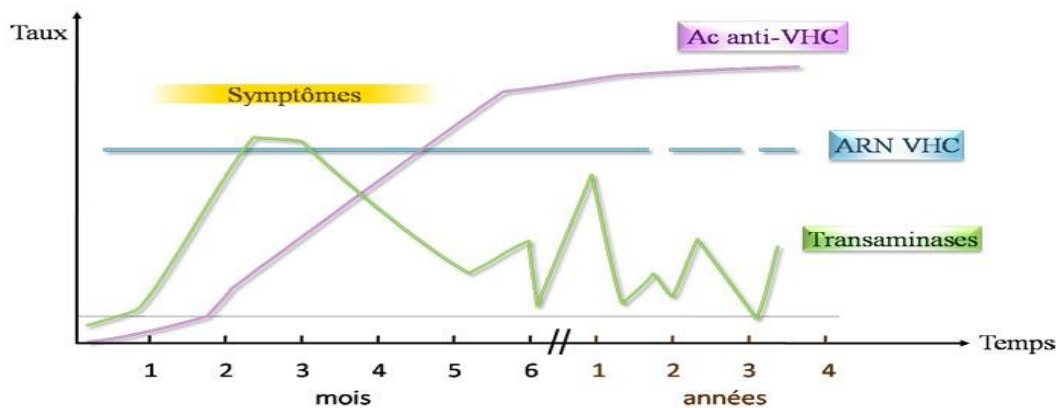


Figure (25) : l'évolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite C chronique. (La persistance de l'ARN du VHC au-delà de six mois définit l'infection chronique). [6]

Tableau (05) : Éléments du diagnostic de l'infection par le VHC. [6]

Phase aiguë	Phase chronique	Guérison
<ul style="list-style-type: none"> - Hypertransaminasémie. - Sérologie : IgG anti-VHC+. - Réplication virale : ARN VHC+ dans le plasma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertransaminasémie persistante ou fluctuante ou absente (1,5 à 3,4 N pendant plus de six mois). - Réplication virale : ARN VHC+ dans le plasma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Normalisation des transaminases. - ARN VHC négatif dans le plasma.
	Les IgG anti-VHC apparaissent pendant ou après la primo-infection quelle que soit l'évolution (guérison ou infection chronique).	

VI. 2. Prélèvements et préparations :

L'analyse peut être pratiquée sur sérum (sans anticoagulant) ou plasma, ou sur sang total ou liquide cravculaire (liquide sécrété au niveau du sillon antérieur de la gencive ou des lèvres) en cas des tests rapides de dépistage (bandelettes). [7, 62]

Un prélèvement veineux, le plus souvent au niveau du pli du coude, est pratiqué. Il se fait sur tube sec gélosé (avec séparateur, type vacutainer® bouchon jaune), à défaut sur tube sec sans gélose ou un autre tube avec anticoagulant.

Les tubes doivent être centrifugés à 4 000 tours/minute pendant 15 minutes (vitesse et durée impératives pour les automates, sous peine d'avoir des faux positifs). Si la centrifugation doit être différée, stocker les tubes à +4° C pendant au maximum 24 heures.

Le sérum peut être conservé à +4° C pendant 48 heures au maximum et doit être congelé à -20° C au-delà. La durée légale de conservation des sérums pour la sérologie est de 10ans. [62]

Actuellement, la plupart des laboratoires utilisent une approche de deux étapes qui inclue : ponction veineuse et test des anticorps comme étape 1, et ponction veineuse et test de l'ARN du VHC comme étape 2. Par conséquent, une fraction significative des patients avec des anticorps anti-VHC ne reçoit jamais un test de confirmation. Le test de réflexe pour la recherche d'ARN du VHC doit alors être appliqué à chaque fois que les Ac sont détectés. [53]

Dried blood spots (DBS) ou taches de sang séché, un alternatif au sérum ou plasma obtenu par prélèvement veineux, peut donc être utilisé pour la collecte des échantillons du sang total pour les tests EIA (détection des Ac) envoyés aux laboratoires centraux. Un second spot dans le même papier peut être utilisé pour le test d'ARN, permettant ainsi d'effectuer le test de réflexe dans les échantillons Ac anti-VHC positifs. [53]

Le DBS, technique introduite pour la première fois par Robert Guthrie en 1963 pour faciliter le dépistage néonatal de la phénylcétonurie. Il consistait à appliquer du sang humain directement sur un papier filtre absorbant de fibre de coton et sécher à l'air pendant plusieurs heures, afin d'immobiliser le sang sur la matrice et de le préserver. C'est une méthode d'échantillonnage minimalement invasive, le sang capillaire d'un bout de doigt peut être appliqué à ces papiers-filtres en appuyant le papier guthrie contre une goutte de sang sur le site de la pique de peau. [27, 83] Cependant, la qualité des spécimens du DBS varient considérablement en cas d'une différence dans la méthode de collecte, de séchage, de stockage et d'éluion. [30]

Les DBS étaient simples à produire et pouvaient facilement être stocké dans des sacs en plastique scellés. Aujourd'hui même, ils sont considérés comme un matériau non infectieux par la réglementation d'International Air Transport Association (IATA), et ils sont appliqués dans la gamme de troubles métaboliques, études pharmacologiques, maladies infectieuses et les études biologiques. [83]

Les avantages du DBS par rapport au prélèvement veineux comprennent :

- un coût inférieur ;
- diminution du risque de contamination pour les professionnels de la santé ;
- des conditions de stockage et de transport minimales: la possibilité de stockage et de transport des prélèvements aux laboratoires centraux à des températures ambiantes sans

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

l'obligation de les réfrigérer ou d'utiliser la glace (à une température ambiante le sérum ou le plasma doit être traité dans les 6 heures suivant le prélèvement) ;

- un malaise diminué du donneur ;

- de plus le sang capillaire peut être utilisé, cela s'avère d'une grande utilité surtout chez les toxicomanes où il y a une difficulté de trouver une veine accessible. [27, 41]

VI. 3. Techniques du diagnostic :

VI. 3. 1. Techniques du dépistage :

VI. 3. 1. A. Détection des anticorps anti-VHC :

Plusieurs techniques de dépistage ont été développées : EIA (enzyme immunoassay), microparticule EIAs et chimiluminescence Immunoassays (CLIA). [4, 13]

Les techniques de première génération, utilisée dans les années 1980, ont pu identifier les Ac anti-VHC dans 80% des patients diagnostiqués NANB. Elles étaient basées sur des protéines recombinantes extraites des levures et contenant des épitopes de la région NS4 du génome. [4, 104]

Les techniques de deuxième génération ont pu être élaborées seulement après la caractérisation et l'addition des antigènes de la capsid et NS3, en 1992. [4, 104]

Les techniques de troisième génération produites en 1996, sont le résultat de l'addition des séquences conservées d'acides aminés dans la partie NS5 du génome et de ses épitopes, aux Ag précédemment utilisés avec les techniques de deuxième génération. [104]

Cette évolution vers la deuxième et troisième génération a amélioré la spécificité et la sensibilité (98%) de la détection et par conséquent le raccourcissement de la période fenêtre, qui est la période entre l'infection ou l'exposition et la détection des anticorps, de 16 semaines à 10 semaines puis à 8 semaines avec les tests de troisième génération. [4, 13, 104]

Les techniques ELISA de quatrième génération, détectant simultanément les Ac anti-VHC et les antigènes viraux, ont permis d'augmenter la sensibilité et de réduire le délai de la détection de l'infection à 21-50 jrs. [4, 19]

Des tests rapides à orientation diagnostiques (TROD) peuvent être utilisés également pour détecter les Ac anti-VHC. Ils sont réalisés sur différentes matrices : sérum, plasma, sang total capillaire prélevé au bout du doigt mais aussi les fluides oraux (liquide cravulaire), ce qui permet de se passer du prélèvement veineux, de la centrifugation des tubes, de la congélation (ils sont utilisés à température ambiante) et de l'expertise d'un personnel qualifié (ils sont simples à utiliser et sans instrumentation spécifique ou formation particulièrement approfondie). [7, 33] Les TROD ont une sensibilité et spécificité relativement inférieure (83% - 100% et 99% - 100%, respectivement). [13]

Dans les pays à faibles ressources, les TROD représentent un meilleur choix pour le dépistage, du fait de leurs coûts largement inférieurs par rapport à celui des EIA et CLIA, de leur accessibilité, facilité d'usage et acceptation par le patient. [5, 13] Les tests salivaires sont surtout utiles quand le patient refuse une prise de sang où dans le cas où une visite ultérieure du patient est fortement inattendue (le cas des toxicomanes surtout). [14]

Généralement le dépistage s'effectue sur un prélèvement veineux, par une technique ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) de troisième génération. Elle utilise des protéines

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

recombinantes (protéine de la capsid, NS3, NS4 et NS5) pour détecter les anticorps IgG circulants spécifiques. [4, 6, 19]

Toute sérologie positive invite à la réalisation d'un contrôle sur un second prélèvement par une technique différente de la première. [19]

La réactivité des anticorps VHC dans les tests de dépistages peut indiquer une hépatite C passé (guérie), aiguë, ou chronique. [4] Malgré l'utilisation des méthodes d'une haute spécificité, des résultats faussement positifs peuvent être observés surtout dans certaines situations cliniques, comme chez les femmes enceintes, les maladies immunologiques ou hématologiques et quand des populations à faible risque d'infection sont testées. [4]

► Test RIBA :

Historiquement, un dépistage sérologique anti-VHC réactif a été suivi d'un second dosage d'anticorps confirmatoire pour distinguer une exposition au virus d'un résultat faussement positif. En 1993, la FDA a approuvé un essai immunoblot recombinant (RIBA) comme test de confirmation; un test de nouvelle génération a été homologué en 1999. RIBA était un test de bandelette et comprenait les mêmes antigènes utilisés dans les techniques de dépistage avec un superoxyde dismutase humain pour détecter les anticorps non spécifiques. Le test RIBA était considéré comme positif si au moins deux antigènes étaient réactifs et aucun anticorps non spécifique n'a pu être détecté.

Cependant, le test RIBA présentait des limites ; il était laborieux, coûtait plus que les autres types de tests et ne détectait que des anticorps (ne différencie pas entre infection passée guérie et une virémie active). Ces barrières limitaient son utilisation, ainsi en 2013, la fabrication des bandelettes de RIBA pour VHC a été arrêtée aux États-Unis et le test n'est plus disponible. [104]

VI. 3. 2. Techniques de confirmation :

VI. 3. 2. 1. Détection des antigènes viraux :

En plus des techniques de détection des Acs et des antigènes viraux, des techniques pour la détection unique des antigènes de la capsid ont été mises en place. [4] Disponibles et automatisés maintenant, les immunoassay de la chimiluminescence quantitative ont démontré une sensibilité et une spécificité se trouvant entre 80% et 99% et entre 96% et 99%, respectivement. [4, 104] Plusieurs études ont prouvé que la quantification de cet antigène est valide chez les différents génotypes et qu'elle est en corrélation avec les niveaux de l'ARN du VHC. [4, 53] Ottiger et al a proposé un nouveau algorithme pour confirmer le résultat de la sérologie anti-VHC positive et une formule mathématique pour extrapoler le niveau d'ARN viral en mesurant l'antigène du VHC, il faut noter qu'une différence minimale a été reportée entre les génotypes et les individus. [4]

L'antigène de la capsid du virus devient détectable dans le sérum des patients quelques jours après la détection de l'ARN du VHC. Il reste indétectable seulement dans des cas rares même en présence de l'ARN viral. [53]

Ce test est facile à utiliser, avec un faible risque de contamination. Il est moins cher que les techniques de biologie moléculaire, il a seulement l'inconvénient d'avoir une limite de détection variant selon les génotypes de 500 à 3000UI/mL d'ARN viral, limitant ainsi son usage aux laboratoires où les techniques de biologie moléculaires sont non disponibles, et pour le suivi thérapeutique. [4, 13, 53, 104]

VI. 3. 2. 2. Biologie moléculaire:

C'est le test de confirmation recommandé par le CDC depuis 2013. Il est indiqué dans les cas suivants :

- à la suite de la découverte d'une sérologie positive ;
- après suspicion d'une hépatite aiguë avec une sérologie négative ;
- chez les patients hémodialysés ou immunodéprimés en cas de suspicion d'une hépatite chronique sans anticorps détectables. [6, 10, 13, 19, 33]

La présence de l'ARN viral dans le sang périphérique signe une réplication virale. [13] La recherche de l'ARN du VHC se fait par des tests d'acide nucléiques (NAT: nucleic acid testing) divisés en techniques qualitatives ou quantitatives ; qualitatives fondées sur l'amplification de la cible, telles que la PCR (polymerase chain reaction) ou la transcription-mediated amplification (TMA) ; et quantitatives utilisant des techniques d'amplification de la cible (TMA ou PCR) ou des techniques d'hybridation avec amplification du signal telle que branched deoxy ribonucleic acid technology (bDNA) [10, 19, 42]

Les techniques qualitatives sont utilisées pour la confirmation de l'infection par l'hépatite C, mais aussi pour le suivi thérapeutique. [107, 108] Les techniques quantitatives permettent la mesure de la charge virale, ce qui reflète le niveau de la production hépatique de virus. [85]

Avec la disponibilité des techniques quantitatives spécifiques et sensibles atteignant des seuils plus bas, les techniques quantitatives ont remplacé les techniques qualitatives, en particulier dans les laboratoires de diagnostic. [85] Actuellement, tous les NATs utilisés pour la détection et la quantification de l'ARN VHC sont standardisés par l'utilisation des standards internationaux de l'OMS (charge virale exprimée en unité internationale par millilitre). [4] Un facteur de conversion spécifique à chaque trousse commerciale est appliqué pour convertir les unités non standardisées (copies /mL en UI/mL). [10] Une des deux méthodes recommandées doit obligatoirement avoir un seuil de sensibilité de 25UI/mL ou inférieur (15UI/mL) pour être cliniquement utile. [6, 13]

La méthode d'amplification la plus utilisée est la PCR en temps réel qui cible l'extrémité 5' UTR, sensible avec un seuil de détection de 12 à 15 UI/mL et une zone de quantification linéaire étendue (de 12UI à 100 millions UI). [10, 19, 68] En se déroulant dans des systèmes clos, la PCR en temps réel protège contre les éventuelles contaminations extérieures (résultats faussement positifs). L'automatisation des étapes d'extraction a aussi offert une meilleure reproductibilité tout au long de l'étendue de la zone de quantification. [10]

VI. 3. 3. Génotypage du VHC :

Dans les laboratoires, le génotypage du VHC peut être réalisé par PCR en temps réel avec des sondes et des amorces spécifiques aux génotypes, des techniques de séquençage semi-automatisées et d'hybridation inverse automatisées qui analysent la région 5' non codante, la partie la plus conservée du génome du VHC. [4] Cependant l'analyse de la 5'UTR peut conduire à des erreurs lors de l'attribution des sous types (elle n'est pas approprié pour la discrimination entre les sous types), de ce fait une nouvelle version de l'hybridation inverse a été mis en place, la plus communément utilisée, elle analyse la région 5'UTR et des régions codantes du génome, généralement la région codant pour la capsid (technique d'hybridation inverse utilisant la Version HCV Génotype 2.0 system; Siemens) ou codant pour la NS5B (PCR en temps réel utilisant Abbott

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

HCV Génotype II assay). [4, 10, 23, 53] Cependant, ces techniques n'ont pas la capacité d'identifier les infections mixtes ou de discriminer entre les sous-types autres que 1a et 1b. [23]

La méthode idéale est le séquençage de la région NS5B, qui permet de désigner précisément le génotype, avec l'avantage d'obtenir une séquence qui peut être utile dans les analyses phylogéniques pour des raisons épidémiologiques. [4, 10]

Avec l'apparition des traitements pan génotypiques, il est possible de traiter les patients sans avoir identifié leurs génotypes et sous-types. Cela peut être utile dans des régions du monde où les tests virologiques sont non disponibles ou le cout de ces tests excède celui du traitement antiviral où bien pour faciliter la prise en charge et améliorer l'accès au traitement dans ces régions. [53]

VI. 3. 4. Evaluation de l'atteinte histologique hépatique :

Les hépatites chroniques sont classées selon deux critères majeurs : l'activité (l'intensité de l'inflammation et de la nécrose) et l'évolutivité (la fibrose). [19] L'évaluation de la sévérité de l'infection passe par deux méthodes ;

- ❖ L'évaluation directe : la ponction biopsie hépatique (PBH) : score METAVIR : précisant l'intensité de l'inflammation et de la fibrose. Un score METAVIR est déterminé par 1 des 3 techniques suivantes : Biopsie du foie, dosage sérique ou test échographique. [13, 31]
- ❖ L'évaluation indirecte : par scores biochimiques à la recherche des marqueurs non invasifs de fibrose hépatique et de l'activité nécrotico-inflammatoire ou élastométrie impulsionnelle (fibroscan)

Ces évaluations sont validées uniquement dans l'hépatite C chronique. [31]

VI. 3. 4. A. Ponction Biopsie du foie (PBF) :

La ponction biopsie hépatique (PBH) est un examen essentiel pour poser le diagnostic de certitude de l'hépatite chronique et pour décider du traitement à envisager. [88] C'est aussi l'examen de référence pour évaluer le stade de fibrose. C'est l'analyse histologique (analyse au microscope du tissu et des cellules du foie) après le prélèvement d'un échantillon au cours d'une ponction-biopsie hépatique. [16]

Il existe plusieurs techniques de biopsie du foie en fonction de la nature des lésions (localisées ou diffuses), du risque hémorragique (nombre de plaquettes, troubles de la coagulation), et de l'existence d'une ascite. S'il n'existe pas de risque hémorragique et pas d'ascite, la biopsie est réalisée par ponction directe du foie à travers la paroi abdominale : on parle alors de biopsie percutanée. Dans le cas contraire, la biopsie est réalisée par voie veineuse jugulaire. [88]

Les lésions histologiques sont classées en stade ou en grade (**Tableau 06**).

Tableau (06) : Grille européenne du score Métavir (* Du singulier septum, désignant une cloison qui divise en deux parties un organe ou une cavité. Au niveau hépatique, la présence de septa est le signe d'une régénération anarchique des cellules du foie signalant une fibrose.)

Activité nécrotico-inflammatoire (A)	Stade de la fibrose (F)
A0 : sans activité	F0 : sans fibrose
A1 : avec activité minime	F1 : avec fibrose portale sans septa*
A2 : avec activité modérée	F2 : avec fibrose portale avec quelques septa
A3 : avec activité sévère	F3 : avec fibrose septale sans cirrhose
	F4 : avec cirrhose

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

La PBH est un examen invasif avec un risque de complications notamment hémorragiques, néanmoins cet examen peut être évité par la recherche de marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique à l'aide de scores biologiques ajustés selon l'âge et le sexe (Fibrotest[®], Fibromètre[®], Hépascore[®]) ou grâce à l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan[®]). La Haute Autorité de santé (HAS) recommande en première intention un test non invasif et en second intention, un test non invasif et/ou une PBH. ^[19]

VI. 3. 4. B. FibroScan[®] : [16]

C'est l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore hépatique qui consiste à quantifier la fibrose du foie, en déterminant la dureté du tissu hépatique (l'élasticité). Le FibroScan[®], un examen indolore et non invasif, garantit une évaluation fiable, précise et reproductible de **l'élasticité hépatique***.

Le FibroScan[®] consiste à utiliser **l'élastométrie** (ou élastographie) impulsionnelle ultrasonore à vibration contrôlée, technologie brevetée par Echosens qui permet d'évaluer la propagation d'une onde de choc dans le foie et d'en mesurer l'élasticité. Plus la propagation de l'onde est rapide, plus le foie est dur et donc plus la fibrose est importante.

Pour ce faire, le médecin place une sonde entre les côtes à la surface de la peau du patient allongé sur le dos, le bras droit placé en arrière de la tête. La sonde génère une onde à basse fréquence (50 Hz) qui traverse le foie et renvoie une onde à la sonde.

La valeur obtenue (exprimée en kilo Pascal (kPa)) correspond à la médiane de 10 mesures et le chiffre oscille entre 2,5 et 75 kPa. Ainsi, les différents stades sont décrits :

- entre 2,5 et 7 : on parle de stade F0 ou F1 : absence de fibrose ou fibrose minimale
- entre 7 et 9,5 : on parle de stade F2 : fibrose modérée
- entre 9,5 et 14 : on parle de stade F3 : fibrose sévère
- au-delà de 14 : on parle de stade F4 : tissu cicatriciel présent dans tout le foie (cirrhose).

- Surtout fiable pour les fibroses avancées (F3-F4). ^[19]
- Limites : obésité.

* l'élasticité correspond en physique, à la capacité d'un milieu à se déformer lorsqu'on lui applique une contrainte mécanique.

VI. 3. 4. C. Marqueurs biologiques de fibrose :

1. Marqueurs indirects :

- TP = taux de prothrombine : très bonne performance diagnostique, c'est plus un marqueur de fibrose que d'insuffisance hépatocellulaire.
- Taux de plaquettes.
- Rapport ASAT/ALAT.



Le Fibroscan[®], qui permet d'évaluer le degré de fibrose due à l'hépatite C ou à la cirrhose, est le seul score indiqué en cas de co-infection

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

Tableau (07) : les valeurs normales des transaminases. ^[89]

Valeurs normales des SGPT(ALAT)	Valeurs normales des SGOT(ASAT)
Homme : de 8 à 35 UI/l *	Homme : de 8 à 30 UI/l
Femme : de 6 à 25 UI/l	Femme : de 6 à 25 UI/l

2. Marqueurs directs :

- L'acide hyaluronique : le plus fiable des marqueurs directs, un taux < 60 ug /l élimine une cirrhose.
- Le pro-peptide N terminal du procollagène type III.
- Laminine et collagène I.
- Scores de fibrose :

FIBROTEST® ET ACTITEST®:

Dans le cadre de prise en charge spécialisée des sujet ayant une hépatite C chronique ; deux tests alternative à la ponction biopsie hépatique ont été proposés par l'équipe de la pitié-Salpêtrière à Paris :

- Le Fibrotest® permet de calculer un index estimatif de fibrose en fonction de l'âge et du sexe, en utilisant 5 marqueurs biochimiques dosés : alpha 2 macroglobuline, haptoglobine, bilirubine, apolipoprotéine A1, GGT (gamma glutamyl transferase).
- L' Actitest® : permet de calculer un index de l'activité nécrotico-inflammatoire. Utilise les 5 marqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des transaminases ALAT (SGPT). ^[10]

Tableau (08) : équivalence approximative des scores histologiques de fibrose. ^[19]

Tableau (09) : équivalence approximative du score histologique de l'activité nécrotico-inflammatoire. ^[19]

Conversion entre le Fibrotest et le stade de fibrose

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

Conversion entre l'Actitest et le grade d'activité

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

-Limite : ces facteurs peuvent être augmentés en cas d'inflammation au niveau d'un site autre que le foie ou en cas d'hémolyse.

VI. 3. 4. D. Imagerie pour la recherche d'un carcinome hépatocellulaire :

Echographie abdominale pour le dépistage, IRM hépatique pour la confirmation. L'imagerie doit être répétée tous les six mois en cas de cirrhose. ^[31]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

VI. 3. 4. E. Endoscopie Oeso-gastro-duodénale :

A la recherche de varices œsophagiennes (VO) ou cardiales, en cas de cirrhose et de gastropathie hypertensive ou des signes associés : ulcère.

Elle n'est pas systématique sauf s'il ya des signes d' HTP ou fibrose sévère. [31]

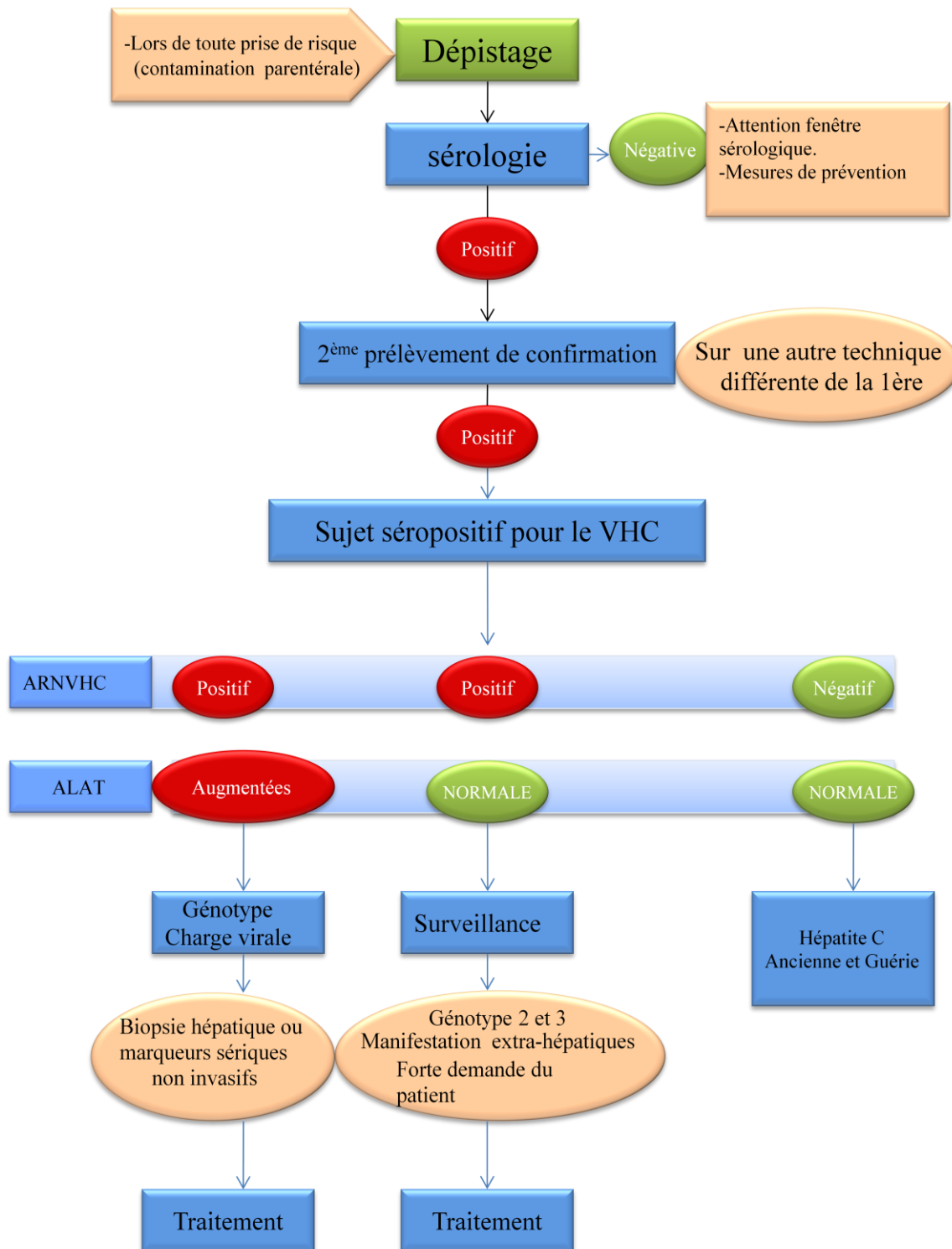


Schéma (02) : Algorithme de diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C.

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'HEPATITE C:

VII. 1. Objectifs du traitement de l'hépatite C :

Le but du traitement de l'hépatite C est la guérison, c-à-d atteindre une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN VHC indétectable 12 semaines (RVS12) ou 24 semaines (RVS24) après l'arrêt du traitement. ^[53] La RVS correspond à une guérison définitive de l'infection dans 99% des cas.

Les objectifs de la prise en charge de l'hépatite C sont :

- le remodelage et la régénération hépatique permettant la normalisation du foie dans le cas d'une fibrose ;

- la disparition des symptômes extrahépatiques, de l'asthénie (dans deux tiers des cas) et la normalisation des transaminases, et cela en absence d'un des facteurs de comorbidité (prise abusive d'alcool, surpoids) ;

- la réduction des mortalités hépatique ;

- en cas de cirrhose, la quasi-disparition des complications non carcinomateuses et la réduction de l'incidence du carcinome hépatocellulaire mais non pas l'élimination totale de ce risque. De ce fait les patients cirrhotiques doivent être surveillés pour le CHC ;

- et enfin, la prévention de la transmission ultérieure de l'infection. ^[33, 53, 60, 97]

VII. 2. Indications du traitement (qui traiter ?) :

Les indications du traitement de l'hépatite C ont eu un changement drastique de 2015 à 2018. Au départ, le traitement était réservé aux patients atteints de l'hépatite C chronique. Actuellement, avec l'apparition des antiviraux oraux efficaces et bien tolérés, tous les patients infectés par le VHC devront recevoir le traitement, à fin de réaliser les objectifs de l'OMS pour l'éradication des hépatites virales (B et C) d'ici 2030, et cela en se concentrant sur le thème « tester, traiter, hépatite ». ^[5, 110]

Le traitement doit être envisagé chez tous les patients infectés par le VHC, naïfs du traitement ou prétraités (n'ayant pas atteint une RVS), qui sont prêts à être traités et qui ne présentent pas de contre-indications au traitement. ^[77]

Dans la mesure où l'ensemble des patients atteints d'hépatite C ne pourra accéder à un traitement antiviral dans l'année à venir, il est nécessaire d'établir des priorités. Le groupe d'experts reconnaît que ces priorités doivent être modulées en fonction des circonstances. ^[33]

Dans ce cas là, le traitement est prioritaire et doit être fourni sans trop tarder pour :

- Les patients atteints de fibrose avancée ou cirrhose (score METAVIR F3 à F4) et de cirrhose décompensée) ;

- Les patients ayant des manifestations extrahépatiques cliniquement significatives (par ex. vascularité symptomatique associée à la cryoglobulinémie mixte liée au VHC, néphropathie à complexe immunitaire dû au VHC et lymphome non-hodgkinien B), et les patients atteints d'asthénie invalidante ;

- Les patients transplantés, en attente de transplantation ou ayant une récurrence de l'hépatite C après transplantation hépatique ;

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

- Les patients ayant un risque élevé d'évolution vers la cirrhose et ses complications à cause de la présence des comorbidités concurrentes (receveurs d'organes solides autres que le foie ou de cellules souches, la coinfection VHB ou VIH) ;

- Les personnes à risque de transmettre le VHC, indépendamment du stade de fibrose, tels les usagers actifs de drogues par voie intraveineuse, les homo/bisexuels masculins qui ont des pratiques à risque élevé, les femmes à l'âge de procréation qui souhaitent avoir un enfant, les patients hémodialysés et les personnes incarcérées. [53]

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients dont l'espérance de vie est limitée en raison de co-morbidités sans rapport avec une maladie du foie. [33, 53]

VII. 3. L'évaluation préthérapeutique :

Une évaluation de l'état du patient atteint de l'hépatite C chronique s'avère nécessaire avant l'instauration du traitement, et inclut :

- la charge virale VHC ;
- le génotypage du VHC (une fois dans la vie) ;
- un hémogramme complet incluant dénombrement des plaquettes, dosage des transaminases, l'INR (international normalization ratio), et d'autres paramètres métaboliques de base ;
- évaluation du stade de fibrose ;
- sérologie: recherche des anticorps Anti-HAV (total) et Anti-HIV, et la recherche des marqueurs de l'hépatite B (l'antigène de surface HBs, anticorps dirigés contre l'antigène du core anti-HBc, anticorps dirigés contre l'antigène de surface anti-HBs) ;
- chez les patients ayant une sérologie VHB positive, effectuer une charge virale de l'ADN VHB. [3, 36]

VII. 4. Molécules utilisées pour le traitement de l'hépatite C :

VII. 4. 1. Interferon- α :

Les interférons sont des médiateurs chimiques du système immunitaire inné. Ils constituent la première ligne de défense contre les infections virales. [66, 77] Ils sont classés en 3 types selon le type de récepteurs qu'ils stimulent, l'IFN type 1 contient plusieurs membres de la famille de l'IFN- α , quelques un de l'IFN- β et de l'IFN- ω . Ils sont des protéines de signalisation entre les cellules ; secrétés par la majorité des cellules infectées par le virus, mais aussi par les éléments clés du système immunitaire inné (les macrophages ($m\phi$) et les cellules dendritiques). [45, 66]

Dans les cellules infectées, l'expression de l'IFN lui-même est activée par les glycoprotéines virales et l'ARN double brin; qui est l'intermédiaire essentiel du cycle de réplication viral. [45] Ces derniers sont détectés par les TLRs (Toll-like receptors) transmembranaires cellulaires et intracellulaires (l'endosome) respectivement, activant ainsi des facteurs de transcription pour la synthèse de l'IFN. [22, 45]

a. Développement de l'INF- α :

En 1986, l'IFN- α a été prouvé comme traitement pour les patients atteints de l'hépatite chronique non-A non-B, donc avant même la découverte officielle du virus de l'hépatite C, mais

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

il n'était approuvé par la FDA (Food and Drug administration) qu'en 1991. [45, 77] Seul le recombinant humain de l'IFN- α et principalement ses sous-types IFN- α 2a et IFN- α 2b peuvent être utilisés en thérapie. [22] Ce médicament biopharmaceutique, est produit par génie génétique à partir de lignées cellulaires d'E.Coli. [22]

b. Mécanisme d'action :

En réponse à l'IFN, les cellules voisines déclenchent des mesures de protection : elles ralentissent la synthèse protéique, dégradent l'ARNm (viral et de l'hôte), et finissent par promouvoir l'apoptose des cellules infectées par le virus. [22, 45, 66]

c. Effets secondaires de l'INF- α :

Synthétisé dans le corps humain dans des quantités minimes et ayant des familles et des sous-types de spécificité variable, l'IFN- α a toujours été à la limite entre l'effet thérapeutique et la toxicité. En effet un syndrome pseudo-grippal est observé la plupart du temps quelques heures après son administration mais qui peut être soulagé par du Paracétamol. [22] Cependant chez un grand nombre de patient, le traitement est interrompu à cause des réactions auto-immunes, cardiovasculaires, ou des réactions du système nerveux central à savoir : des troubles psychologiques (irritabilité, nervosité), voire psychiatriques avec une dépression dans un tiers des cas, justifiant un traitement antidépresseur et un suivi spécialisé. Une surveillance de l'héogramme s'avère nécessaire, car une neutropénie et thrombopénie surviennent parfois deux à quatre semaines après le début du traitement ; il peut alors être nécessaire de réduire la dose. [22]

L'interféron induit également une asthénie, dysgueusie (altération du goût), troubles digestifs, anorexie avec perte de poids, sécheresse et rash cutanés, alopecie, troubles du sommeil et une dysthyroïdie imposant une surveillance hormonale trimestrielle et un traitement adapté. [20, 22]

d. Posologie :

L'INF- α , étant une protéine, est administrée par voie sous-cutanée en raison de deux à trois injections par semaines durant 24 à 48 semaines. [22, 102]

VII. 4. 2. La Ribavirine (RBV) :

a. Développement de la RBV :

Analogue nucléosidique de synthèse de la guanine, la ribavirine a été synthétisée pour la première fois dans les années 1970s, et a montré une activité contre les virus à ARN et ADN. [13, 76]

b. Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de la RBV est toujours mal connu. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer son effet antiviral : l'inhibition de la réplication du virus dans les cellules infectées par la déplétion du guanosine, et l'augmentation de la réponse antivirale médiée par les cytokines. [95]

c. Effets secondaires de la RBV :

La ribavirine n'est pas efficace pour le traitement de l'hépatite C chronique en monothérapie. Elle provoque une anémie hémolytique, ayant pour expression clinique : pâleur des téguments, fatigue, essoufflement, tachycardie. Elle peut être palliée par un agent stimulant

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

l'érythrocytose. Cependant cette anémie hémolytique qui est liée à la dose de la RBV administrée conduit souvent à la réduction de la posologie voire l'arrêt du traitement dans certains cas. [95] La RBV, une fois absorbée au niveau intestinal, sera transportée à l'intérieur des érythrocytes, où elle sera métabolisée en dérivés phosphorylés. Ces derniers s'accumuleront au niveau de l'érythrocyte qui ne présente pas des phosphatases, provoquant une déplétion en adénosine triphosphate (ATP) intracellulaire et par conséquent une hémolyse. [95, 97]

Elle provoque aussi fréquemment des vertiges et des céphalées, des troubles digestifs (diarrhées, nausées et vomissements, douleurs abdominales), une sécheresse buccale avec risque d'inflammation gingivale (se brosser soigneusement les dents deux fois par jour), un prurit, une dyspnée, une toux et de l'hyper uricémie. [20]

La ribavirine est une substance tératogène, la procréation est donc formellement contre-indiquée pendant le traitement. Un test de grossesse négatif doit être obtenu juste avant son instauration et une méthode de contraception efficace doit être suivie jusqu'à 06 mois après l'arrêt du traitement. [13, 20]

d. Posologie :

Sa posologie est de deux prises par jour (Capsules contenant 200 mg de ribavirine), au cours d'un repas (matin et soir), déterminée en fonction du poids du patient : 1 000 mg (poids < 75 kg) ou 1 200 mg (poids ≥ 75 kg) et de sa fonction rénale. [33, 95]

VII. 4. 3. L'IFN pégylé :

a. Développement de l'IFN peg :

Pour améliorer l'IFN standard et prolonger sa demi-vie, des groupements de hauts poids moléculaire tels que le polyéthylène glycols (PEG) ont y été fixé. Environ 40KDa des chaînes linéaires ou ramifiées du PEG ont été rajoutés par la réaction du groupement amine libre de l'IFN avec un PEG activé comme le méthoxy éthylène glycol ou autre variant. [22]

b. Mécanisme d'action :

C'est le même mécanisme d'action de l'IFN standard, seulement la pharmacocinétique a été modifiée.

c. Effets secondaires :

La pégylation est censée fournir une libération plus lente de l'IFN dans le sang, mais aussi une clairance plus lente. Ce ralentissement aura pour retentissement une demi-vie triplée. De ce fait, l'IFN pégylé provoque moins d'effets secondaires. [22]

d. Posologie :

Ayant une efficacité meilleure que celle observée avec l'IFN- α standard, l'IFN pégylé est administré d'une façon hebdomadaire, avec une posologie fixe (800mg/j pour les génotypes 2 et 3) ou adaptée selon le poids (13-15mg/kg/j pour les génotypes 1 et 4). Il existe deux formes de pég interféron alpha: 2a (Pégasys®) et 2b (Viraféron Peg®) avec une efficacité et une tolérance globalement équivalentes. [20, 81, 97]

VII. 4. 4. Les antiviraux d'action directe (AADs) :

Au cours des années 2000s, une meilleure connaissance du cycle cellulaire et une caractérisation des protéines virales impliquées dans la réplication du virus, ont permis le

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

développement d'antiviraux spécifiques pour le virus de l'hépatite C, contrairement à l'IFN- α et la RBV qui sont des immuno-modulateurs, d'action non spécifiques pour le VHC. [97]

Les AADs sont classés selon leurs cibles d'action en 4 groupes :

- Les inhibiteurs de Protéase (IP) NS3/4A (suffixe previr).
- Les inhibiteurs de la protéine NS5A (suffixe asvir).
- Les inhibiteurs de la polymérase NS5B (suffixe buvir):
 - analogues nucléosidiques.
 - analogues non nucléosidiques.

VII. 4. 4. A. Les inhibiteurs de protéases de première génération (première vague):

a. Développement:

Les premières molécules des inhibiteurs de protéase (IP), mises sur le marché en 2011 sont : le bocéprévir et la télaprévir, ayant pour cible la serine NS3/4A. [36]

b. Mécanisme d'action :

Les IPs agissent par le blocage du site catalytique NS3 ou par la perturbation de la liaison NS3-NS4A. [77] Ils sont uniquement actives sur le génotype 1. [8]

c. Effets secondaires :

Ils incluent une anémie sévère mal contrôlée par l'EPO, un rash cutané, et des manifestations digestives. [8]

d. Posologie :

Elle est lourde, un nombre massif de gélules est pris par jours en raison de 6 gélules pour le télaprévir et 12 gélules pour le bocéprévir, à renouveler toutes les 8 ou 12 heures au moment d'un repas gras. [97]

L'utilisation des IPs de première génération était limitée pour de nombreuses raisons :

- leurs effets secondaires ;
- interactions médicamenteuses (liées aux métabolismes par les enzymes CYP 3A4/5) ;
- efficacité limitée au génotype 1 ;
- posologie lourde;
- en enfin, leur coût élevé (aux alentours de 35 000 euros); [8, 36, 77, 97]

VII. 4. 4. B. les inhibiteurs spécifiques de deuxième vague et de deuxième génération:

A la fin de l'année 2013, de nombreux autres AADs ont été en voie de développement, développés ou mis à disposition. Trois étaient autorisés dans l'Union Européen (UE) en 2014 pour être utilisés en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection par le VHC : sofosbuvir, simeprevir et daclatasvir. [8]

1. Sofosbuvir :

Il a été autorisé en janvier 2014, c'est un analogue de nucléotide, inhibiteur pan génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC. [33, 53] Il est phosphorylé dans les

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

hépatocytes en nucléoside triphosphate qui entre en compétition avec les nucléotides et aboutit à la terminaison de la chaîne pendant la réplication virale. Il est actif sur les génotypes 2 et 3 en association avec la RBV et avec le ledipasvir sur les génotypes 1,4 et 6. [77]

Il doit être administré à la dose de 400 mg (un comprimé) une fois par jour. Il a une élimination rénale d'environ 80 % et fécale de 15 %. Dans les urines, le sofosbuvir se retrouve sous forme d'un métabolite déphosphorylé (GS-331007). [33, 53]

Le sofosbuvir n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 mais est transporté par la P-glycoprotéine (P-gp). Les médicaments qui sont des inducteurs puissants de la P-gp diminuent significativement les concentrations plasmatiques du sofosbuvir et peuvent induire une diminution de l'effet thérapeutique. De ce fait, le sofosbuvir ne doit pas être administré avec d'autres inducteurs de la P-gp, tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne ou le millepertuis. Il existe aussi des interactions potentielles avec la rifabutine, la rifapentine et le modafinil. Aucune interaction n'existe avec les autres antirétroviraux. [33]

Les régimes basés sur le sofosbuvir sont contre-indiqués chez les patients traités avec l'anti-arythmétique amiodarone à cause du risque élevé d'une arythmie. En effet, la bradycardie peut être observée dans les heures voire les jours suivant le début du traitement AAD. Le mécanisme de l'interaction reste toujours non élucidé, malgré des hypothèses proposant l'inhibition de la P-gp. [53]

2. Simeprevir :

Inclus dans une deuxième vague de première génération d'IP. Autorisé en mai 2014, il est actif sur le génotype 1, 4, 5 et 6. Il doit être administré à la dose de 150 mg (une capsule) une fois par jour. Le simeprevir est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99.9 %), principalement à l'albumine. Il est essentiellement métabolisé par le CYP3A hépatique. Son élimination est principalement biliaire, l'excrétion rénale est minime. [53, 107]

Puisque l'enzyme principale du métabolisme du simeprevir est le CYP3A4, la co-administration du médicament avec des substances qui sont des inducteurs ou des inhibiteurs, modérés ou puissants, du CYP3A4, n'est pas recommandée car elle peut conduire à une exposition du simeprevir significativement inférieure ou significativement supérieure, respectivement. Par conséquent un certain nombre de composés sont contre-indiqués chez les patients recevant du simeprevir, parmi lesquels :

- certains anticonvulsivants (carbamazépine, oxcarbazépine, phenobarbital, phénytoïne),
- certains antibiotiques (érythromycine, clarithromycine, telithromycine),
- certains antimycobactériens (rifampicine, rifabutine, rifapentine),
- les antifongiques systémiques (itraconazole, ketoconazole, posaconazole, fluconazole, voriconazole),
- la dexaméthasone systémique, le cisapride, les produits à base de plantes (chardon-marie, millepertuis).

Les effets indésirables associés sont les éruptions cutanées (y compris la photosensibilité), un prurit et des nausées. [53]

3. Daclatasvir :

Inhibiteur pan génotypique du complexe NS5A, il était approuvé pour la première fois au Japon, en association avec l'IP asunaprevir pour le traitement du génotype 1b (association abandonnée après), puis en Europe et les Etats Unis en association avec le sofosbuvir en août 2014. [33, 77] Il doit être administré à la dose de 60 mg (un comprimé) une fois par jour, ou de 30 mg (un comprimé) une fois par jour lorsqu'il est nécessaire de réduire la dose de référence (60 mg). Environ 90 % du daclatasvir est éliminé dans les selles (la moitié de la dose n'est pas métabolisé) et moins de 10 % dans les urines (principalement sous forme de médicament non métabolisé). [33]

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le daclatasvir sont la fatigue, les céphalées et les nausées.

Le daclatasvir est un substrat du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur de la P-gp. La co-administration du daclatasvir et de médicaments induisant fortement le CYP3A4 et la P-gp est donc contre-indiquée. [33]

4. Autres Molécules :

Après l'autorisation de ces trois AAD anti-VHC, d'autres molécules ont été mises sur le marché pour le traitement de l'hépatite C : inhibiteurs de polymérase NS5B nucléos(t)idiques ou nonnucléos(t)idiques, inhibiteurs du complexe de réplication NS5A, ou inhibiteurs de protéases de deuxième génération. [8]

4. a. Les IPs de deuxième génération :

Incluant les agents autres que le simeprevir : asunaprevir, paritaprevir et grazoprevir. Ces agents ont une couverture génotypique plus large et moins d'effets secondaires. Ils ont relativement une barrière basse à la résistance, et en cas d'échec au traitement avec un IP, il n'est pas recommandé d'utiliser un autre. [77]

4. b. Les inhibiteurs de polymérase NS5B nucléos(t)idiques ou non nucléos(t)idiques :

- Les inhibiteurs de polymérase NS5B nucléotidiques forment une classe intéressante avec leur haute barrière à la résistance et leur activité pan génotypique. Cependant, sofosbuvir est le seul inhibiteur nucléotidique de polymérase qui a été mis au point avec succès à ce jour, l'utilisation d'autres agents a été interrompue en raison de la toxicité. [77]

- Les inhibiteurs non nucléotidiques de polymérase se lient à un des quatre sites allostériques de NS5B (domaine pouce 1 et 2, domaine paume 1 et 2). Ils ont une barrière à la résistance basse à modérée et spécifiques aux génotypes. Dasabuvir était le premier approuvé en 2014 pour le traitement du génotype 1 en association avec l'ombitasvir et le ritonasvir boosté par le paritaprevir. [77]

4. c. Les inhibiteurs du complexe de réplication NS5A :

Malgré que le mécanisme d'action exacte de ces composés soit inconnu, les inhibiteurs du NS5A ont une activité sur la réplication et l'assemblé viral. Ils ont une barrière modérée à la résistance. [77]

Le daclatasvir était le premier approuvé, puis d'autres molécules ont été autorisées pour être utilisée en association avec d'autres AADs : ledipasvir, ombitasvir, et elbasvir. [77]

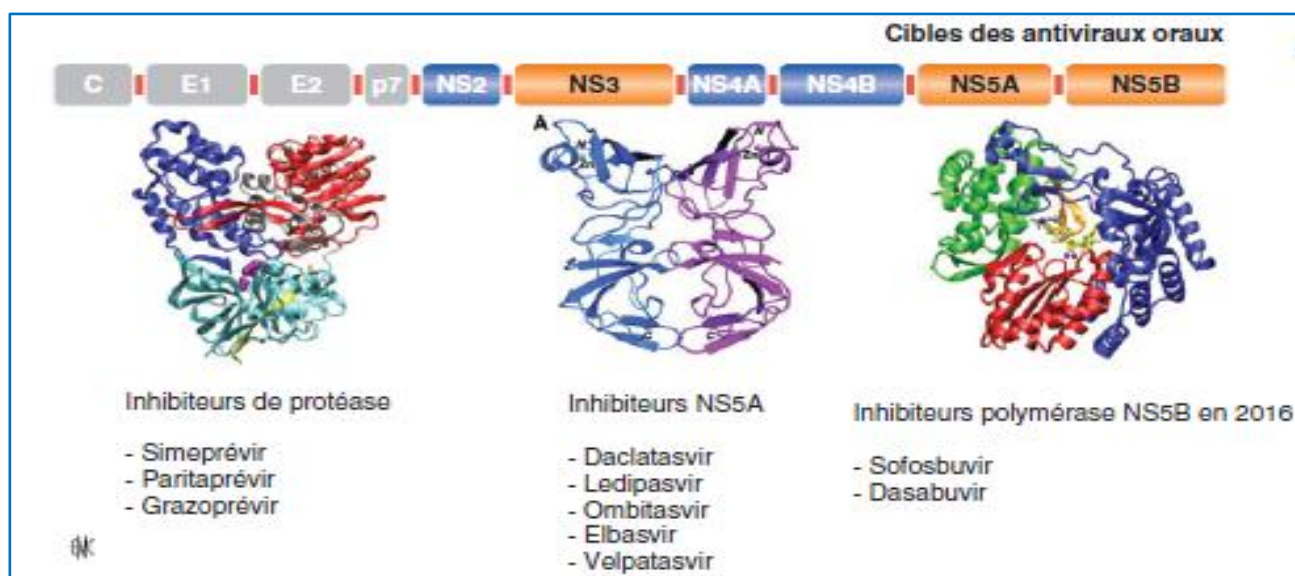


Figure (26) : les AADs et leurs cibles virales spécifiques du VHC. [81]

- Des définitions à connaître :

- Le patient est dit naïf lorsqu'il n'a jamais reçu de traitement antiviral C ;
- rechuteur lorsque, au cours de la bithérapie précédente, la virémie est devenue indétectable puis à nouveau positive après l'arrêt du traitement ;
- répondeur partiel, lorsque, au cours de la bithérapie précédente, la virémie a diminué d'au moins 2 log à la fin de la 12e semaine sans jamais devenir indétectable ;
- répondeur nul, lorsque la virémie a diminué de moins de 2 log à la fin de la 12e semaine de la bithérapie précédente.
- une réponse virologique rapide (RVR) est définie par une virémie indétectable à la fin de la 4e semaine de traitement. La RVR est dite étendue (eRVR) lorsqu'elle persiste, c'est-à-dire en l'absence d'échappement virologique. [36]

VII. 5. La progression du traitement dans l'axe du temps (les schémas thérapeutiques utilisés) :

VII. 5. 1. L'IFN- α :

Le tout premier médicament utilisé pour traiter l'hépatite C. il avait un taux du RVS allant de 06% à 16%, pour une durée de traitement de 06 mois et 12 mois, respectivement. C'était un traitement relativement lourd, avec une liste longue d'effets secondaires et de contre indications.

VII. 5. 2. La Ribavirine + l'IFN :

En 1998, l'association RBV+IFN est apparue, améliorant ainsi l'efficacité du traitement en augmentant le taux du RVS jusqu'à 30-40%, mais aux effets indésirables de l'IFN s'additionnaient ceux de la ribavirine. [13, 102]

VII. 5. 3. L'IFN pégylé + la ribavirine :

La bithérapie IFN pég + RBV lancée depuis le début des années 2000s, sur une durée de 24 à 48 semaines, permettait d'obtenir un taux de RVS de 45% 85% 70% et 65% pour les génotypes 1, 2, 3 et 4 respectivement. [97]

VII.5. 4. La trithérapie IFN peg + RBV + IP :

Cette trithérapie a fait monter le taux de réponse virologique de 40% à 75% (75 % chez les sujets naïfs, 85 % chez les patients précédemment rechuteurs, environ 50 % chez les répondeurs partiels, et seulement 30 % chez les répondeurs nuls), avec une réduction de la durée de traitement à 24 semaines, chez la moitié des patients, en particulier ceux qui ont une RVR et en absence d'une fibrose sévère. [97]

Le télaprévir était utilisé dès le 1er jour de bithérapie, quant 'au bocéprévir débuté à la fin de la 4e semaine de bithérapie. [97]

Leurs utilisations étaient limitées à cause d'une mauvaise tolérance, car aux effets secondaires habituellement observés avec la bithérapie s'ajoutaient ceux des IPs. De plus, à la posologie des IPs s'additionnait celle de la RBV et l'IFN (4 à 6 gélules de la RBV et une injection hebdomadaire d'IFN pég).

Les IPs de première vague ont été rapidement remplacés par l'émergence des molécules de la deuxième vague et deuxième génération des AADs plus potentes et mieux tolérées. [60]

VII. 5. 5. les inhibiteurs spécifiques de deuxième vague et de deuxième génération:

Ces nouveaux antiviraux ont été dans un premier temps associés à l'interféron pégylé et à la ribavirine (Sofosbuvir/simeprevir + PegIFN- α + RBV), permettant d'obtenir une RVS dans 75% à 95% des cas, en fonction de l'AAD utilisé, du génotype du VHC, de la présence de substitutions d'acides aminés détectables induisant une résistance à l'AAD utilisé et de la gravité de la maladie hépatique. Bien que ces associations soient mieux tolérées que les trithérapies incluant le télaprévir ou le bocéprévir, le profil et la gestion de leurs effets indésirables demeurent préoccupantes, en raison de l'utilisation du Peg-IFN- α et de la ribavirine. [8, 81, 97]

La vraie révolution débutait en 2014 en Europe (2013 aux Etats unis) par la mise à disposition de multithérapies orales sans IFN avec parfois une coformulation, qui étaient tout d'abord destinées à des patients atteints de maladie hépatique avancée (score METAVIR F3 ou F4). [33] Ces nouveaux régimes ont l'avantage d'être mieux tolérées (prescrit chez les transplantés de foie ou de rein), d'autoriser une prise moindre de comprimés et une réduction de la durée des traitements à 12 semaines. Ces combinaisons orales ayant des mécanismes d'actions différents permettent l'échappement à l'émergence de mutants résistants. Un taux de RVS de plus de 90 % est alors espéré chez des patients jamais traités mais aussi chez des patients en échec de traitements antérieurs (incluant même les échecs à la trithérapie de première génération), et chez les malades les plus graves atteints de cirrhose. [8, 97]

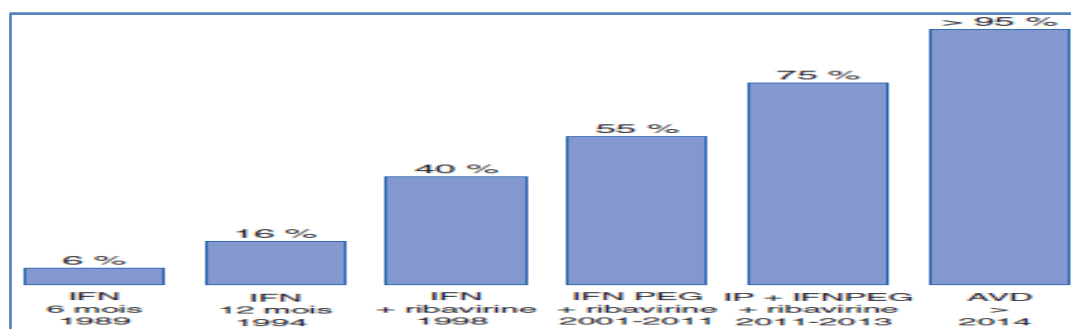


Figure (27) : histoire du progrès thérapeutique et l'amélioration du taux SVR (les taux indiqués correspondent au traitement du génotype 1). AVD : antiviraux directs. [81]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

Les schémas thérapeutiques IFN-free utilisées après :

Sofosbuvir et Ribavirine – Simeprevir et Sofosbuvir - Grazoprevir et Elbasvir - Ledipasvir et Sofosbuvir - Daclatasvir et Sofosbuvir - Paritaprevir/Ritonavir et Ombitasvir (voir tableau 10)

Tableau (10): Recommandations du traitement du VHC chez les mono infectés, coinfectés VHC/VIH, les malades naïfs ou prétraités, en absence de la cirrhose selon l'EASL 2015.

Patients	Peg-IFN- α , RBV et sofosbuvir	Peg-IFN- α , RBV et simeprevir	Sofosbuvir et RBV	Sofosbuvir et ledipasvir	Paritaprevir boosté par ritonavir ; ombitasvir et dasabuvir	Paritaprevir boosté par ritonavir ; et ombitasvir	Sofosbuvir et simeprevir	Sofosbuvir et daclatasvir
Génotype 1a	12 S.	12 S, puis Peg-IFN- α et RBV 12 S (naïfs ou rechuteurs) ou 36 S (répondeurs partiels ou nuls)	Non	8-12 S, sans RBV	12 S avec RBV	Non	12 S sans RBV	12 S sans RBV
Génotype 1b					12 S sans RBV			
Génotype 2	12 S.	Non	12 S	Non	Non	Non	Non	12 S sans RBV
Génotype 3	12 S.	Non	24 S	Non	Non	Non	Non	12 S sans RBV
Génotype 4	12 S.	12 S, puis Peg-IFN- α et RBV 12 S (naïfs ou rechuteurs) ou 36 S (répondeurs partiels ou nuls)	Non	12 S sans RBV	Non	12 S avec RBV	12 S sans RBV	12 S sans RBV
Génotype 5 ou 6								

Ritonavir : un antiviral, agissant par l'inhibition des protéases du VIH types 1 et 2, mais aussi un potentialisateur pharmacocinétique, il agit comme un puissant inhibiteur du métabolisme induit par CYP3A. Il est actif par voie orale. ^[97]

Tableau (11): la mise à disposition des AADs utilisés surtout en association et classés par leur site d'action selon la FDA. ^[106]

Food and Drug Administration Approval	NS3/4A Protease Inhibitor	Nucleotide NS5B Polymerase Inhibitor	Nonnucleoside NS5B Polymerase Inhibitor	NS5A Replication Complex Inhibitor	Other
2013		Sofosbuvir			± Ribavirin
2014		Sofosbuvir		Ledipasvir	± Ribavirin
2014	Simeprevir	Sofosbuvir			
2014	Paritaprevir		Dasabuvir	Ombitasvir	± Ribavirin
2015		Sofosbuvir		Daclatasvir	± Ribavirin
2016	Grazoprevir			Elbasvir	± Ribavirin
2016		Sofosbuvir		Velpatasvir	± Ribavirin
2017	Voxilaprevir	Sofosbuvir		Velpatasvir	
2017	Glecaprevir			Pibrentasvir	
2018	Grazoprevir	Uprifosbuvir		Ruzasvir	

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

Tableau (12) : Les AADs utilisés contre le VHC, approuvés en Europe en 2018 et recommandés par l'EASL. ^[53]

Produit	Présentation	Posologie
Les molécules ou associations pan génotypiques		
sofosbuvir	comprimés contenant 400 mg de sofosbuvir	Un comprimé par jour
Sofosbuvir+ velpatasvir	comprimés contenant 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir	Un comprimé par jour
Sofosbuvir+ velpatasvir + voxilaprevir	comprimés contenant 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir et 100mg de voxilaprevir	Un comprimé par jour
Glecaprevir+ pibrentasvir	Comprimés contenant 100 mg de glecaprevir et 40 mg de pibrentasvir	Trois comprimés par jour
Les molécules ou associations spécifiques aux génotypes		
Sofosbuvir+ ledipasvir	Comprimés contenant 400 mg de sofosbuvir et 90 mg de ledipasvir	Un comprimé par jour
Paritaprevir+ ombitasvir+ ritonavir	Comprimés contenant 75 mg de paritaprevir, 12.5 mg d'ombitasvir et 50 mg de ritonavir	Deux comprimés une fois par jour
Dasabuvir	Comprimés contenant 250 mg de dasabuvir	Un comprimé deux fois par jour (matin et soir)
Grazoprevir+ elbasvir	Comprimés contenant 100 mg de grazoprevir et 50 mg d'elbasvir	Un comprimé une fois par jour

VII. 6. Histoire du progrès du traitement en Algérie :

En Algérie, la prise en charge de l'hépatite C est sous la dépense de l'état.

Jusqu'à 2011, l'association IFNpeg et la RBV était le traitement de choix. Après la mise en disposition des IP de première génération, le télaprévir ou le bocéprévir se rajoutaient à la bithérapie usuelle.

Au début de l'année 2016, de nouveaux régimes thérapeutiques étaient disponibles, comme le SOFOSBUVIR, nouvelle molécule produite en Algérie par le laboratoire Bekar, qui permettaient un meilleur taux de réponse au traitement avec une meilleure tolérance et une durée de traitement plus courte. ^[26]

Les indications selon le génotype :

G 1, 3, 4, 5, 6: sofosbuvir+ IFN peg + RBV pendant 12 semaines.

G 2 : sofosbuvir+ RBV pendant 12 semaines. ^[26]

Vers la fin de l'année 2016, plus exactement selon l'instruction n°09 du 17 Nov 2016 relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique C (Annexe -II-), un nouveau protocole thérapeutique sans IFN s'est introduit associant deux molécules « SOFOSBUVIR-LEDIPASVIR » dont l'indication est préconisée pour tous les patients atteints du génotype 1, 4, 5,

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

et 6, quel que soit le stade de fibrose. Pour les génotypes 2 et 3, l'association sofosbuvir-RBV restait le traitement de choix. ^[73]

En 2018, un nouveau protocole thérapeutique de prise en charge basé sur l'association pan-génotypique de deux antiviraux directs comprenant le SOFOSBUVIR et le DACLATASVIR est mis en place, permettant ainsi de traiter tous les génotypes. ^[74] (Annexe -III-).

La liste des services référents de prise en charge de l'hépatite virale C est définie par voie réglementaire. ^[26] Actuellement ils sont au nombre de 45. Le service référent est la seule habilité à prescrire les nouveaux régimes. ^[26] (Annexe -IV-)

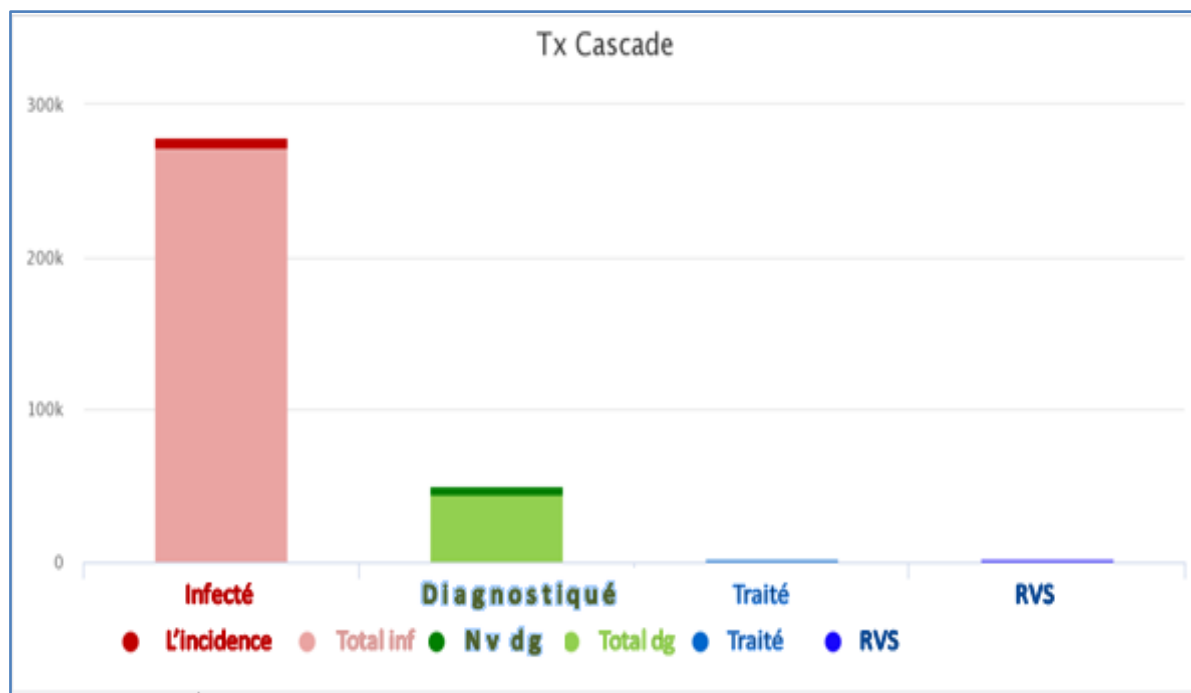


Figure (28): les chiffres d'infection, de diagnostic, et de traitement estimés en Algérie par Polaris Observatory (Total inf : total infecté, Nv dg : nouvellement diagnostiqué, total dg : total diagnostiqué, RVS : réponse virologique soutenue). ^[82]

VII. 7. Suivi thérapeutique :

Il est impératif que les prescripteurs et fournisseurs du traitement de l'hépatite C maintiennent un suivi proche lors de l'initiation du traitement, à fin d'assurer l'observance et la tolérance. En outre, des tests de laboratoires doivent être obtenus pendant et après le traitement, mais le suivi dépendra du régime choisi. ^[13, 77]

La RBV nécessite une surveillance de l'hémoglobine pour l'adaptation de la dose. L'effet tératogène exige aussi une surveillance de l'utilisation de deux méthodes contraceptives et des tests de grossesses faits régulièrement jusqu'à 06 mois après l'arrêt du traitement. ^[77]

Lors de l'utilisation d'un régime contenant l'IFN pég, une numération de la formule sanguine (NFS) est obligatoirement faite à partir de la première et deuxième semaine du traitement, puis toutes les 04 semaines pour surveiller les paramètres (Hb, leucocytes, plaquettes). Un dosage des hormones thyroïdiennes est aussi préconisé trimestriellement. ^[77]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

Les recommandations étaient de mesurer la charge virale après 3 mois de traitement (Parfois dès le 1^{er} mois permet de prédire la réponse plus précocement). Les patients ayant eu une chute de la charge virale de moins de 2 log au bout de 3 mois de traitement ont très peu de chances de répondre au traitement. C'est pourquoi il est recommandé, dans certains cas, d'arrêter le traitement chez les patients n'ayant pas diminué leur charge virale de façon significative après 3 mois de bithérapie

Avec les schémas thérapeutiques IFN-free, la recherche de l'ARN du VHC à S4 est recommandée, qui sera indétectable chez la majorité des patients. Dans le cas contraire, revérifier à S6, toujours avec un test sensible (≤ 15 UI/ml), si la charge virale a augmenté de plus de 1 log à S6, arrêter le traitement.

La recherche de l'ARN du VHC se fait aussi à S12 de la fin du traitement pour parler de la RVS. La RVS12 comme la RVS24 ont été validées en tant que critères d'évaluation du traitement par les autorités de réglementation aux États-Unis et en Europe, étant donné que leur concordance est de 99 %. Des études sur le suivi à long terme ont montré qu'une RVS correspond à une guérison définitive de l'infection par le VHC dans plus de 99 % des cas. [33] Des tests supplémentaires diffèrent selon l'AAD utilisé. [13]

Les patients doivent également être évalués pour tout facteur de risque continu responsable de la réinfection du VHC (toxicomane), la toxicité hépatique (alcoolisme), et le risque de la réactivation de l'hépatite B (si le patient avait Ac anti Hbs positif). [13]

Après traitement, même avec obtention de RVS, les patients atteints de fibrose sévère ou cirrhose (METAVIR F3-F4) nécessitent une surveillance continue du CHC et des varices de l'œsophage. Une surveillance continue est réalisée par échographie hépatique tous les 6 mois et endoscopie de routine, respectivement. L'alpha-fœtoprotéine sérique manque de sensibilité et de spécificité comme un test de dépistage et n'est pas recommandé pour la surveillance CHC. [13]

Enfin, tous les patients qui ne parviennent pas à obtenir une RVS doivent être surveillés par le panneau métabolique et l'INR tous les 6 à 12 mois et devrait être considéré pour un nouveau traitement à mesure que de nouvelles options deviennent disponibles. [13]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

VIII. PROPHYLAXIE : (Annexe -I-)

VIII. 1. Mesures préventives :

VIII. 1. 1. Prévention primaire :

La prévention de l'infection par le VHC est la réduction du risque d'exposition au virus dans les établissements de santé et chez les populations à risque élevé, comme les usagers de drogues par voie intraveineuse.

La liste suivante fournit un exemple limité de prévention primaire recommandée par l'OMS:

- ✓ Dépistage universel du don de sang, de plasma, d'organes et de tissus. [85, 99, 109]
 - Le dépistage des infections VIH, hépatites B, hépatite C et syphilis pour tout don de sang a été rendu obligatoire par l'arrêté ministériel du 24 Mai 1998 (dépistage VHC depuis 1994). [2]
- ✓ Mise en œuvre, maintenance et respect du contrôle universel des infections. [99, 109]
- ✓ Procédures dans les établissements de soins de santé : [85, 99, 107, 108]
 - Bonne hygiène des mains et utilisation de gants.
 - Manipulation et élimination sécuritaires des objets pointus et tranchants (Placer les objets souillés par du sang (tampons, fil à soie dentaire, aiguilles, pansements, etc.) dans un récipient protecteur). [9]
 - Pratiques sécuritaires d'injection.
 - Nettoyage et désinfection des surfaces et des instruments.
 - Formation du personnel de santé. (En cas de coupure ou de plaie cutanée, nettoyer, désinfecter avec du Dakin ou de l'eau de Javel diluée a 1/10e, puis effectuer immédiatement un pansement recouvrant largement la plaie). [99, 109]
- ✓ Conseils et programmes de réduction des risques pour les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDI):
 - Conseils sur le changement de comportement ;
 - Thérapie de remplacement des opioïdes ;
 - Programmes de seringues, y compris l'échange d'aiguilles de seringues, filtre, paille en cas de (sniff) [9] ;
 - Traitement médicamenteux (pour réduire ou éliminer l'injection de drogue) ;
 - En milieu pénitentiaire, le dépistage et un bilan systémique par le service médical de l'établissement sont nécessaires en début d'incarcération. [9]
- ✓ Éviter d'autres expositions potentielles au sang ou aux outils contaminés (le tatouage dans des environnements non réglementés).
- ✓ Promotion de l'utilisation correcte et consistante des préservatifs.
- ✓ Traitement pour guérir l'infection par le VHC et éliminer le risque de transmission. [99, 109]

VIII. 1. 2. Prévention secondaire :

Pour la prévention secondaire et tertiaire des personnes infectées par le virus de l'hépatite C, l'OMS recommande:

- ✓ Tests et conseil aux personnes présentant des risques connus d'infection par le VHC tel que recommandé par les politiques ou les lignes directrices régionales ou nationales. [99]

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

- ✓ Conseil sur les risques de la maladie et les mesures de protection du foie (par exemple, l'alcoolisme, l'obésité). [99]
- ✓ Lien avec les services de soins pour les personnes infectées par le VHC [109] ;
 - Éducation et conseil sur les options de soins et de traitement.
 - Prise en charge médicale des cofacteurs de la maladie (par exemple, consommation d'alcool, VIH, obésité, vaccination contre l'hépatite A).
 - L'immunisation avec les vaccins contre l'hépatite A et B pour prévenir la co-infection par ces virus de l'hépatite. [107]
 - Une prise en charge médicale précoce et appropriée, y compris un traitement antiviral; le cas échéant, une surveillance régulière pour le diagnostic précoce de l'hépatopathie chronique.
 - Surveiller le carcinome hépatocellulaire CHC (en évaluant le stade de l'atteint hépatique).

[99, 109]

VIII. 2. Vaccination :

A nos jours, Il n'existe aucun vaccin préventif ou curatif de l'hépatite C, malgré la disponibilité d'un traitement antiviral hautement efficace. Le développement de vaccins prophylactiques et thérapeutiques pour l'homme a été limité par plusieurs défis, notamment une diversité virale élevée et une immunité spécifique du VHC, ce qui entraîne une faible immunogénicité de tout vaccin. [4, 52]

Les Stratégies utilisés pour développer un vaccin préventif contre le VHC devrait prendre en compte ces aspects:

- un vaccin efficace contre le VHC devrait susciter à la fois une forte réponse immunitaire humorale, en induisant des anticorps neutralisants et une réponse immunitaire cellulaire, en stimulant une activation rapide des lymphocytes T auxiliaires 1 (Th1) ainsi que les cellules T cytotoxique CTL.

- la définition de corrélats appropriés d'évaluations de la réactivité et de la protection croisée contre les différents génotypes du VHC.

- Le manque de systèmes de commodité des modèles expérimentaux vers la pleine compréhension de la pathogenèse virale et la réponse immunitaire à l'infection par le VHC. [4]

Le récent Succès de développement de vaccins pour d'autres virus de la famille Flaviviridae (la dengue et Zika, genre Flavivirus), encourage les efforts de développement du vaccin contre le VHC. [52]

Cependant, plusieurs approches ont été adoptées pour développer un vaccin préventif anti-VHC efficace: ils sont classés selon ;

- leur cible immunitaire (immunité humorale, immunité à médiation cellulaire ou les deux à la fois)
- ou selon leur stratégie employée :

- Les vaccins recombinants(les protéines ou les peptides viraux) : Ces vaccins recombinent des protéines de l'enveloppe E1 et E2 avec des adjuvants pour susciter la réponse humorale (production des anticorps neutralisants) à la fois dans le modèle animal et les essais sur l'homme

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

de phase I. Ainsi une approche sous-unitaire combinant la protéine de la capsid du VHC et l'adjuvant ISCOMATRIX®, a été étudié pour promouvoir une large et forte réponse immunitaire humorale et cellulaire aux antigènes du VHC chez les primates et des volontaires sains, et qui a aboutit à des résultats contradictoires. ^[4]

- Les vaccins utilisant les pseudo-particules virales: en 2011, la recherche d'un vaccin avançait avec la création de « pseudo-particules » virales (sans matériel génétique) chimériques (à partir de 2 virus, un rétrovirus de souris recouvert de protéines du VHC) utilisées chez la souris et le macaque. La réaction a conduit, pour la première fois, à l'induction de l'immunité humorale et cellulaire, cependant, la protection contre l'infection par le VHC n'a pas été démontrée. Des approches similaires, récemment décrites, comprennent l'utilisation de protéine de l'enveloppe du VHB modifiée et le virus de la rougeole vectorisé. ^[4]

- Les Vaccins à ADN (ADN / recombinants, ADN / vecteur viral); ces derniers présentent l'avantage d'induire les réponses cytotoxiques des lymphocytes T. Ils utilisent un vecteur viral (les adénovirus) ou bactérien défectueux ou atténué, exprimant les antigènes des protéines non structurales du VHC (NS3-NS4A-NS4B- NS5A-NS5B). ^[4, 93] Cette approche avait pour limite, une faible immunisation et une courte durée d'action. ^[4] (**Tableau 13**)

Tableau (13) : Les stratégies actuelles de développement de vaccin pour le VHC. ^[93]

cible	étape	immunogène	Régime vaccinal	Réponse immunitaire induite	Amélioration potentielle
Cellules T	Phase 2	NS3-NS5	3 amorçages d'adénovirus Chimpanzé + virus de la vaccine modifié Boosté par Ankara	<ul style="list-style-type: none"> • CD4 polyfonctionnel et Cellules T CD8 • Aucun anticorps (Abs) 	<ul style="list-style-type: none"> • Des vecteurs plus puissants (par exemple, CMV) • Combinaison de chaînes invariante (présentation améliorée d'Ag) • Combinaison avec des protéines recombinantes • Combinaison avec le blocage des points de contrôle immunitaire (pour les sujets traités par antiviraux à action directe)
anticorps	Phase 1	gpE1/gpE2	gpE1+gpE2 Recombinantes + adjuvants	<ul style="list-style-type: none"> • Certaines cellules T CD4 • Des anticorps largement neutralisants 	<ul style="list-style-type: none"> • De meilleurs adjuvants • Meilleurs inducteurs de réponse T CD8 • Combinaison avec des protéines non structurales

CHAPITRE II : Matériels Et Méthodes.

Chapitre 2: matériels et méthodes

I. Cadre de l'étude :

Notre étude est multicentrique, elle a été réalisée au niveau du laboratoire central du CHU Frantz Fanon et au niveau des 03 centres référents de la wilaya de Blida :

- Service de gastroentérologie de l'EPH de Blida.
- Service des maladies infectieuses de l'EPH de Boufarik.
- et enfin, Service de la chirurgie générale du CHU de Frantz Fanon.

Selon l'instruction N°02 du 03 février 2016 relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique C (Annexe-V-) : « Le service référent est chargé du :

- diagnostic de l'hépatite chronique virale «B et C» et/ou cirrhose ;
- prise en charge thérapeutique, le suivi référentiel et l'évaluation des thérapeutiques nouvelles administrées aux malades atteints d'hépatite chronique « B et C » et/ou cirrhose selon le Cahier Dossier du malade joint en annexe de la présente instruction». (Annexe -VI-)

II. Type et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective de janvier 2014 à décembre 2017.

III. Population de l'étude :

Elle est constituée des patients atteints d'hépatite virale C chronique ayant été diagnostiqués et pris en charge au sein des services référents de la wilaya de Blida.

1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les patients atteints d'hépatite virale C chronique , issus de la wilaya de Blida, naïfs, rechuteurs ou non répondeurs, tous génotypes confondus, cirrhotique ou non,

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- Les patients atteints d'hépatite virale chronique issus d'une wilaya autre que Blida.
- Les patients ayant été perdus de vue au cours de leur suivi.
- Les patients ayant guéri spontanément.

• Explorations :

Selon le Cahier Dossier du malade, tous les patients ont bénéficié :

- D'une évaluation des co-morbidités (obésité, diabète, cardiopathie) et des médicaments en cours de prise.
- D'une évaluation de la consommation d'alcool.
- La recherche des anticorps anti-VHC a été réalisée par un test ELISA troisième génération.
- Le génotypage du VHC.
- Mesure de la charge virale par PCR en temps réel.
- Echographie abdominale.

Chapitre 2: matériels et méthodes

- Evaluation du degré de fibrose et d'activité par méthodes non Invasive (Fibroscan, Fibrotest[®], Acti-test[®]).

- Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale pour le dépistage des VO.

- Recherche d'une co-infection par VHB et/ou VIH.

- Une cryoglobulinémie.

- Bilan pré thérapeutique : NFS, urée, créatinine, dosage des transaminases, bilan de cholèstase, TP, Albumine, glycémie, TSH-T3-T4.

- Une consultation toute les 04 semaines jusqu'à la fin du traitement **S12** ou **S24** puis 03mois après arrêt du traitement sauf en cas d'effets indésirables majeurs avec comme bilan: une charge virale, NFS, urée créatinine, bilan hépatique. Cette consultation a comme objectif de s'assurer de l'observance thérapeutique, évaluer les effets indésirables potentiels et repérer d'éventuelles interactions médicamenteuses.

IV. Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation en consultant le dossier médical de chacun des cas, le dossier médical était consulté sur place dans chaque service référent cité ci-dessus.

Les informations recueillies sont:

- Données épidémiologiques :
 - L'âge et le sexe du patient.
 - Les antécédents : alcool, diabète, cardiopathie, médicaments
 - Statut thérapeutique de la maladie : naïf, répondeur, rechuteur, non répondeur.
- Données cliniques :
 - Poids, taille et IMC.
 - Présence d'ascite.
- Données biologiques :
 - Bilan hépatique (ASAT, ALAT).
 - Hémogramme, TP, Albumine, TSH.
- Données virologiques:
 - Sérologie virale, la charge virale, génotype.
 - Co-infection VHB, VIH.
- Données histologiques:
 - Ponction biopsie hépatique et marqueurs non invasifs (score de Metavir Fibroscan, Fibrotest- Actitest).
- Prise en charge thérapeutique :
 - Schéma thérapeutique et durée

Chapitre 2: matériels et méthodes

- Date du début (Réponse au traitement, RVS, Rechute).

L'ensemble de ces données était rapporté sur une fiche d'exploitation (Annexe-VII-) appliquée pour chaque cas permettant ainsi d'analyser les différents paramètres.

V. Analyse statistique :

Les données ont été saisies sur un fichier Excel, codées et analysées par le logiciel SPSS.

L'analyse s'est déroulée par la description de l'échantillon étudié selon les caractéristiques sociodémographiques, épidémiologiques, cliniques, para-clinique et thérapeutique,

VI. Considérations éthiques :

L'anonymat et la confidentialité des données ont été respectés.

CHAPITRE III : Résultats et Discussion.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. Résultats :

Sur une période de 4 ans, allant du 1^{er} janvier 2014 à 31 décembre 2017, 289 patients étaient séropositifs pour le VHC, dont 271 issus de la wilaya de Blida, soit 0.022% de la population.

Les 271 patients séropositifs ont été recueillis à partir du laboratoire central et les centres référents :

-109 patients séropositifs ont été diagnostiqués au laboratoire central du CHU Blida sur un total de 12608 patients soit 0.86%, dont 19 seulement ont été adressé et reçu aux niveaux des centres référents de la wilaya de Blida soit 17.43%, les 162 restants ont effectué leur sérologie ailleurs.

- 181 patients séropositifs ont été accueillis aux niveaux des centres référents, avec :

- 32 patients ayant guéris spontanément sans intervention médicale

- 21 patients perdus de vue après la première visite.

- 128 patients diagnostiqués de l'hépatite C chronique.

Ces 128 patients font l'objet de notre étude. Nous allons ainsi présenter les résultats de l'analyse de ces patients comme suit ;

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 1. Les caractéristiques démographiques :

I. 1. A. Répartition des patients en fonction de l'établissement du diagnostic (2014-2017) :

Tableau (14) : Distribution des patients selon l'établissement de prise en charge.

Etablissement de prise en charge	Nombre des patients	Pourcentage%
EPH BOUFARIK	46	35,9
EPH BLIDA	46	35,9
CHU BLIDA	36	28,1
Total	128	100

Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon l'établissement de prise en charge dans la période (2014 -2017)

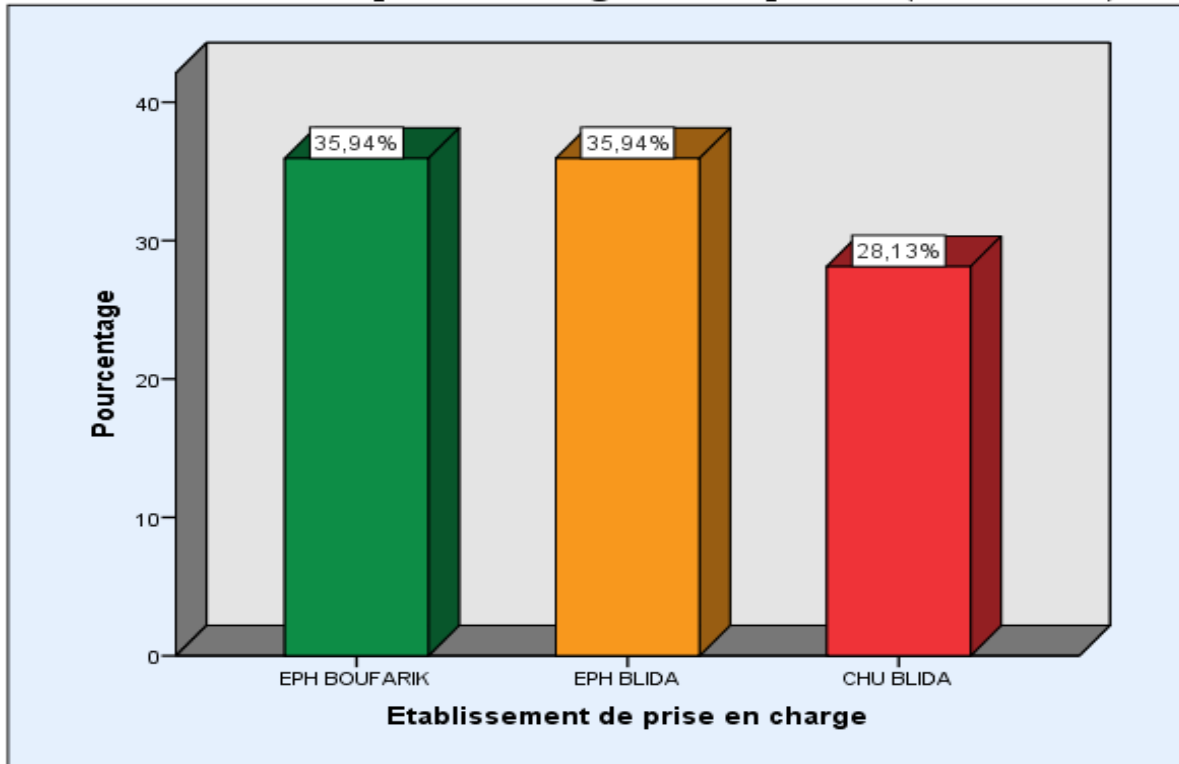


Figure (29) : Distribution des patients selon l'établissement de prise en charge.

On note qu'il y a une répartition homogène entre les 3 centres référents de prise en charges des patients HCV+ dans la wilaya de Blida.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 1. B. Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon l'année du diagnostic:

Tableau (15) : Répartition des patients selon l'année du diagnostic.

Année du diagnostic	2014	2015	2016	2017	Total
Nombre des patients	27	25	46	24	122
Pourcentage %	22.1	20.5	37.7	19.7	100

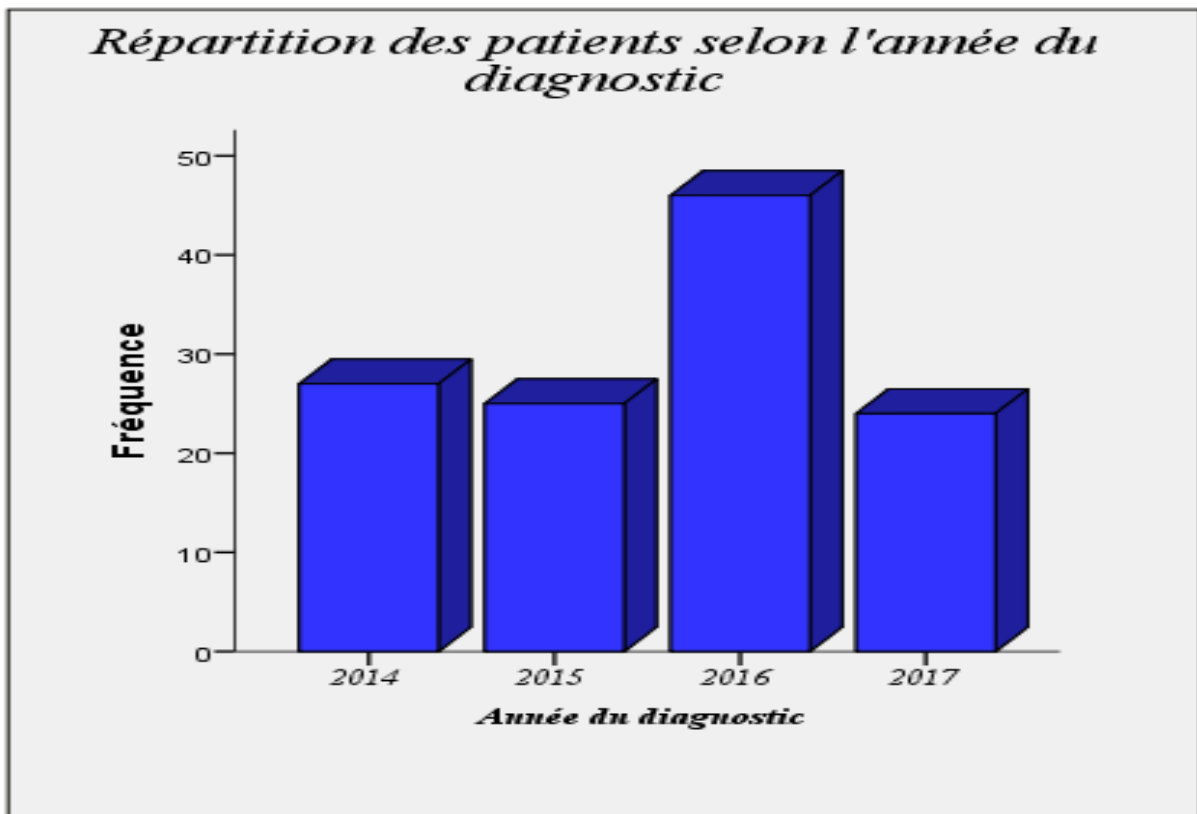


Figure (30) : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon l'année du diagnostic.

L'année 2016, comporte le taux le plus élevé des patients diagnostiqués.

On note, qu'en 2017 il y a une diminution significative (50%) du taux des patients diagnostiqués VHC+ par rapport à l'année 2016.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 1. C. Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le Sexe (N= 128) :

Les 128 patients atteints d'hépatite C chronique, faisant l'objet de cette étude sont répartis en 91 sujets de sexe masculin et 37 sujets de sexe féminin. Ces données sont illustrées dans le tableau suivant ;

Tableau (16) : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le sexe.

Sexe des patients	Masculin	Féminin	Rapport sexe ratio M/F
Nombre des patients	91 (71.1%)	37 (28.9%)	2.46

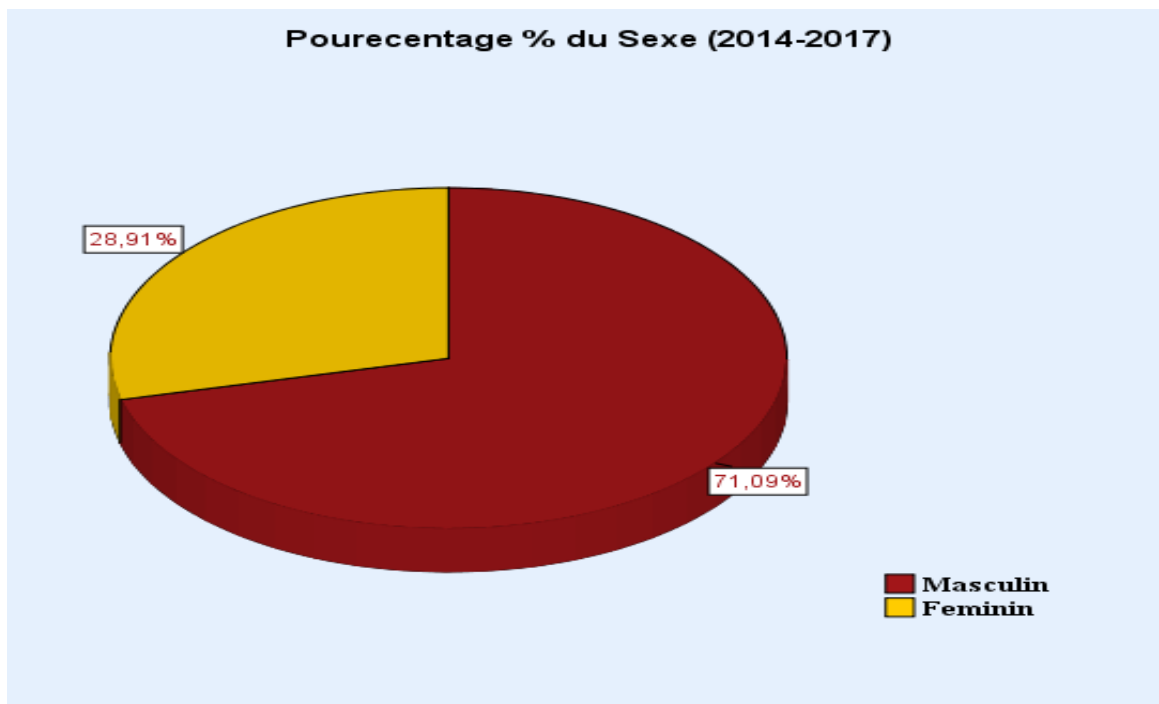


Figure (31) : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le sexe.

Les résultats obtenus montrent une prédominance du sexe masculin, avec un sexe ratio de 2.46 (le pourcentage des hommes est environ 3* celui des femmes).

I. 1. D. Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon l'Age (N= 128) :

Nous avons réparti les patients de notre série par classes d'âge à l'aide du diagramme suivant.

Tableau (17) : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon l'âge.

Les tranches d'âge (2014-2017)	Nombre des patients	Pourcentage %
< 21	2	1,7
[21-31[20	16,5
[31-41[40	33,1
[41-51[12	9,9
> 50	47	38,8
Total	128	100

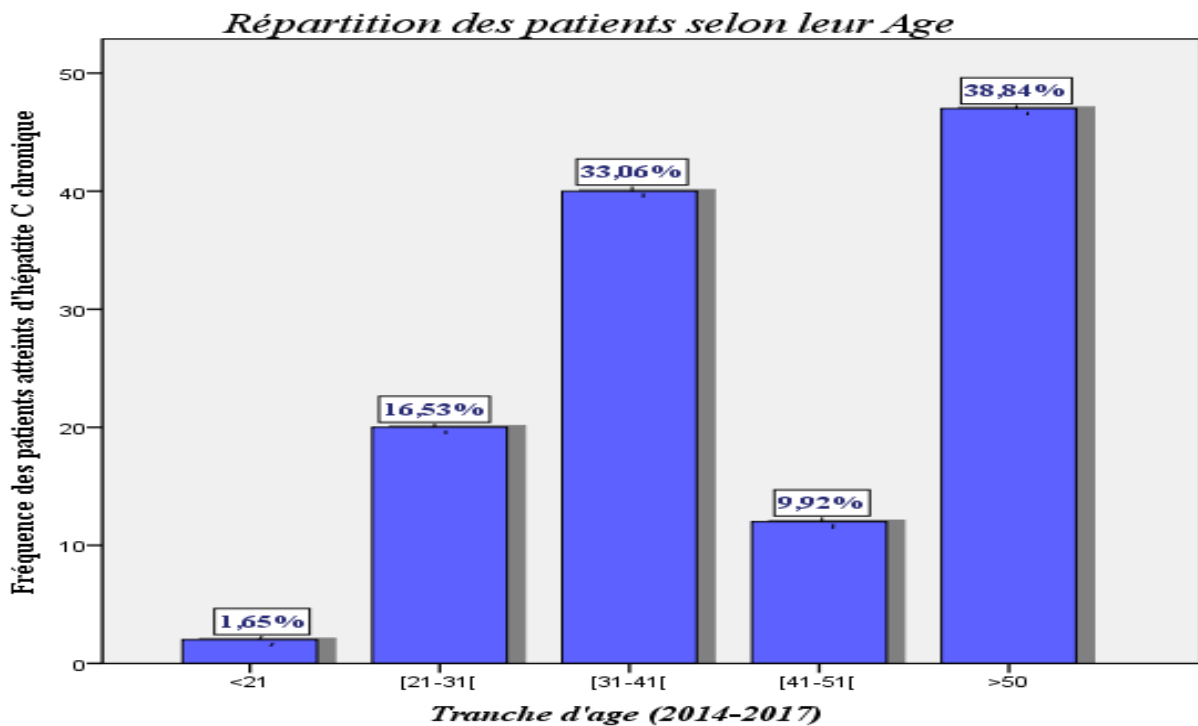


Figure (32) : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon l'âge (2014-2017).

- L'âge moyen de nos patients est de 45ans avec des extrêmes qui se situent entre 18 et 86 ans.
- Les résultats obtenus montrent que la tranche d'âge (>50 ans) est la plus touchée avec un taux de 38,84%.

I. 1. E. Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le sexe et l'âge du diagnostic :

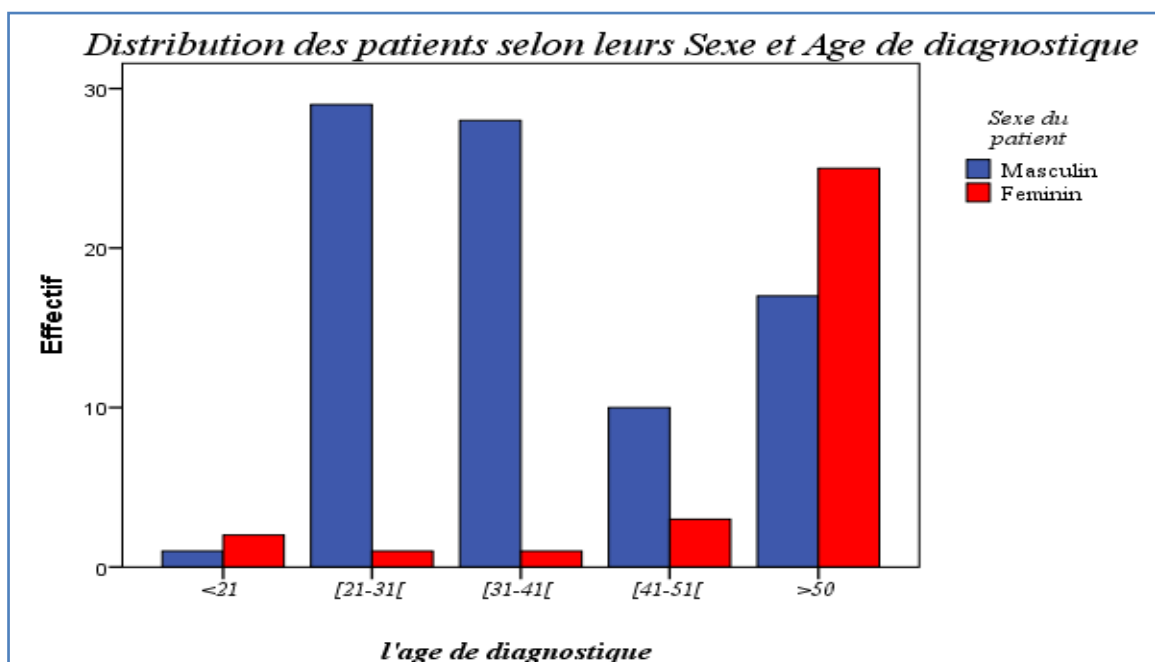


Figure (33) : Distribution des patients atteints d'hépatite C chronique en fonction du sexe et l'âge à la découverte.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

Pour les patients du sexe masculin, l'âge de diagnostique est précoce ; il se concentre surtout dans les tranches d'âge les plus jeunes de [21-40] ans. Par contre, la plupart des femmes sont diagnostiquées à des âges plus avancées (> 50 ans).

I. 1. F. Répartition des patients en fonction de l'état d'incarcération :

Tableau (18) : Pourcentage des patients atteints d'hépatite C chronique présents dans les établissements pénitenciers.

Situation	Incarcérée	Non Incarcérée	Total
Nombre des patients	11 (8,6%)	117 (91,4%)	128 (100%)

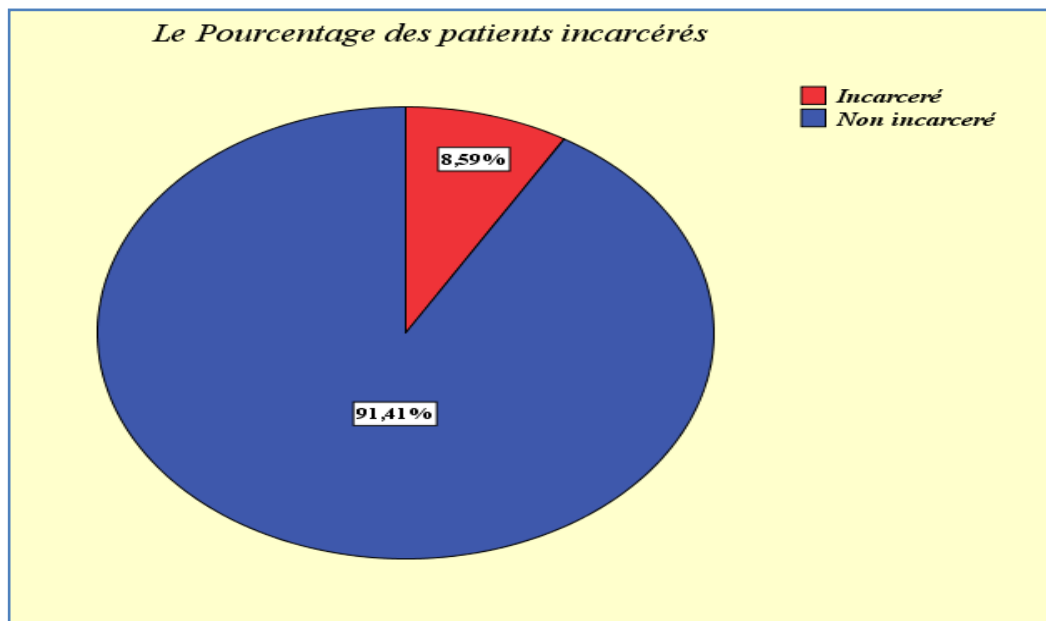


Figure (34) : Pourcentage des patients atteints d'hépatite C chronique présents dans les établissements pénitenciers.

On note, qu'il y'a un faible pourcentage (environ 9%) des patients séropositifs incarcérés dans les établissements pénitenciers de la wilaya du Blida.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 1. G. Répartition des patients atteints d'hépatites C chronique selon le mode de Contamination (N=128) :

Parmi les 128 patients, 95 (74.22%) ont eu une exposition aux facteurs identifiables ; dont la répartition est représentée dans le tableau (20).

Tableau (19) : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le mode de contamination.

Mode de contamination	Nombres des cas [n (%)]
Toxicomanie IV	45 (47,37)
Soins Dentaires	12 (12,63)
ATCD chirurgicaux, Transfusion	23 (24,21)
Scarification/Tatouage, Hidjama	12 (12.63)
Professionnel	2 (2.11)
Contamination mère-enfant	1 (1.05)
Total	95 (100)

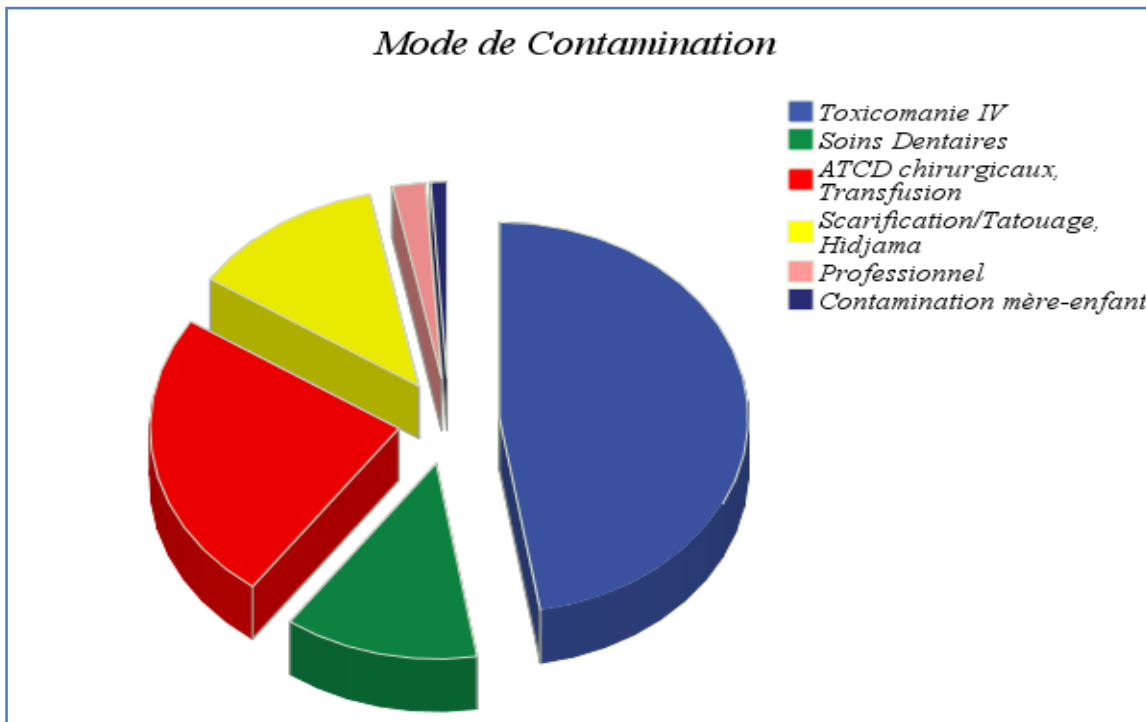


Figure (35) : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon leur mode de contamination.

On remarque que les principaux modes de contamination d'HCV+, par ordre de fréquence sont:

L'injection IV chez les toxicomanes ; les antécédents chirurgicaux et la transfusion sanguine ; suivis des soins dentaires et la contamination via la scarification et le hidjama qui ont un même pourcentage.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 1. G. a. Mode de contamination selon le sexe des patients :

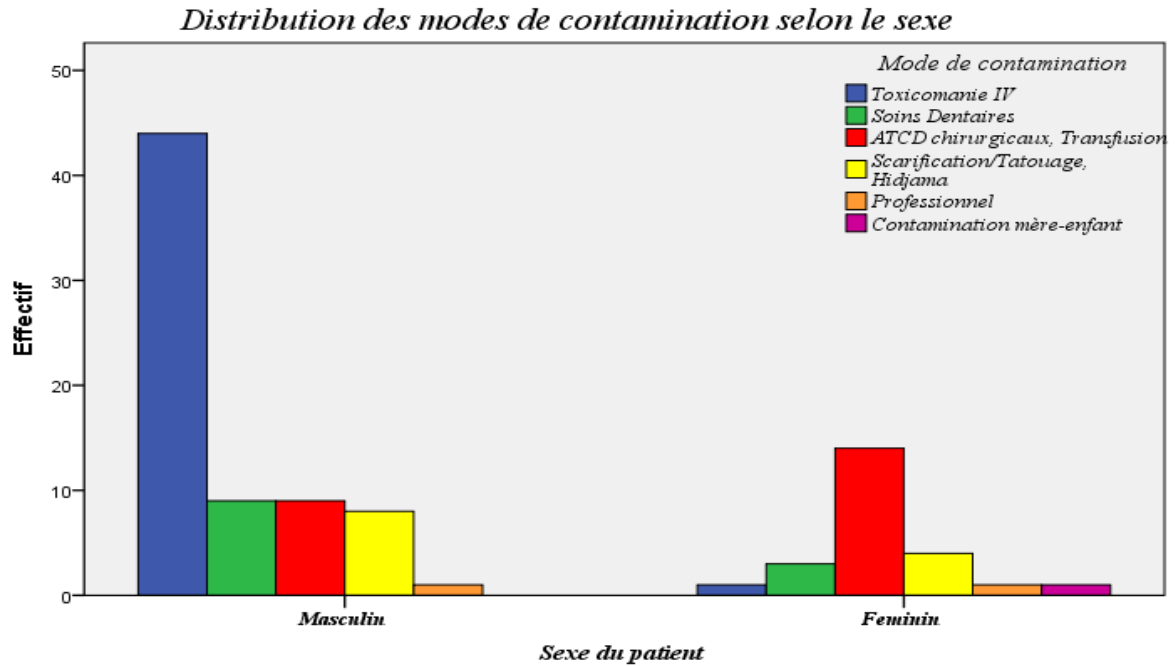


Figure (36) : Distribution des populations à risque selon le sexe.

Cette distribution montre une nette prédominance de la toxicomanie IV chez le sexe masculin, et la prédominance de l'infection par voie nosocomiale chez le sexe féminin.

I. 1. G. b. Mode de contamination et l'âge des patients :

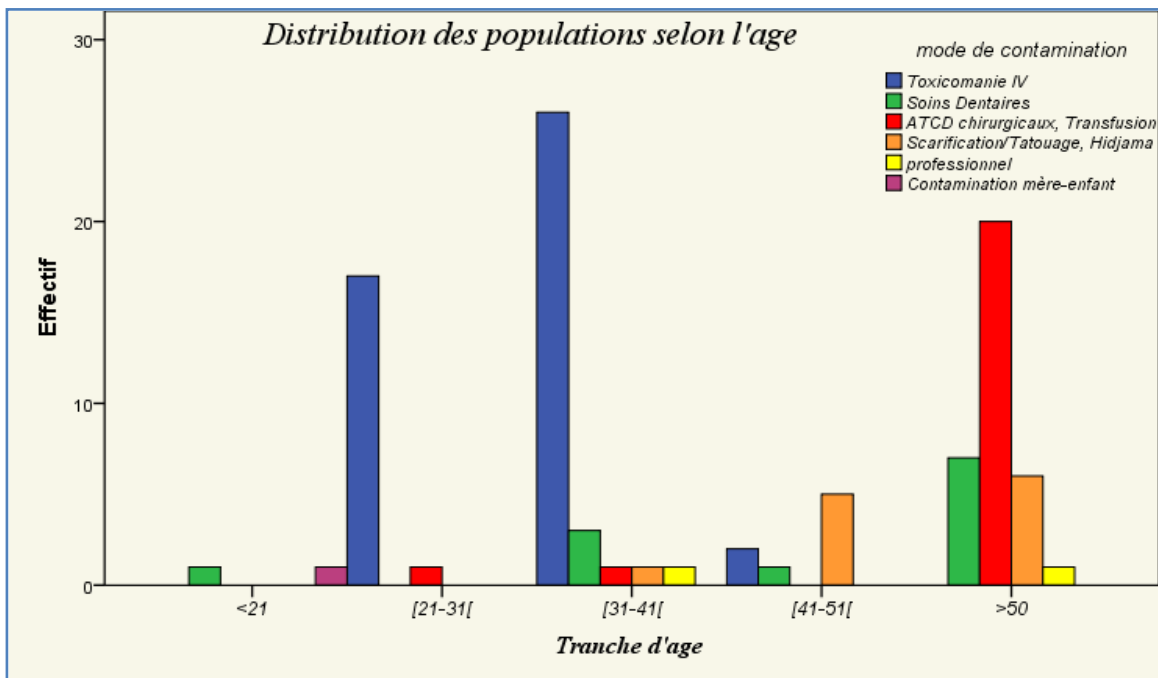


Figure (37) : Distribution des populations selon les différentes tranches d'âge.

Dans notre étude on a une prédominance de la toxicomanie IV comme étant le mode de contamination majeur chez la population la plus jeune de [21-41[, par contre la transmission nosocomiale, le tatouage et la hijama sont marqués chez les sujets âgés de plus de 50ans.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 1. H. La Co-infection VHC- VHB :

Tableau (20) : La Co-infection du virus de l'hépatite C avec le virus de l'hépatite B.

	HBV+	HBV-	Total
HVC+	6	122	128

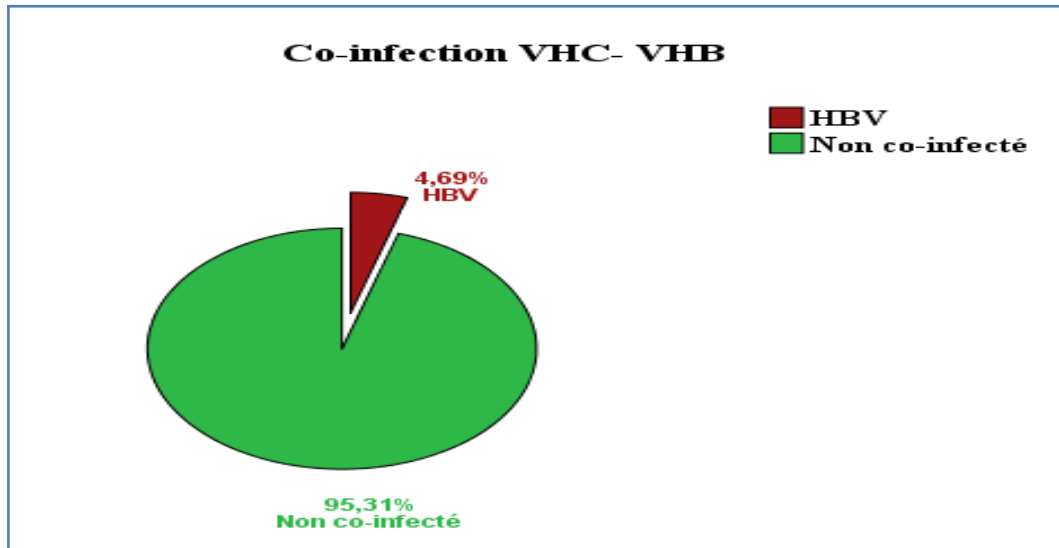


Figure (38) : La Co-infection du virus de l'hépatite C avec le virus de l'hépatite B.

Parmi les 128 cas d'hépatite C chronique, pris en charge dans les 3 centres référents, 6 patients uniquement sont atteints d'HBV ; le pourcentage de cette co-infection est représenté ci-dessus.

➤ **La distribution de la co-infection avec l'HBV selon le mode de contamination :**

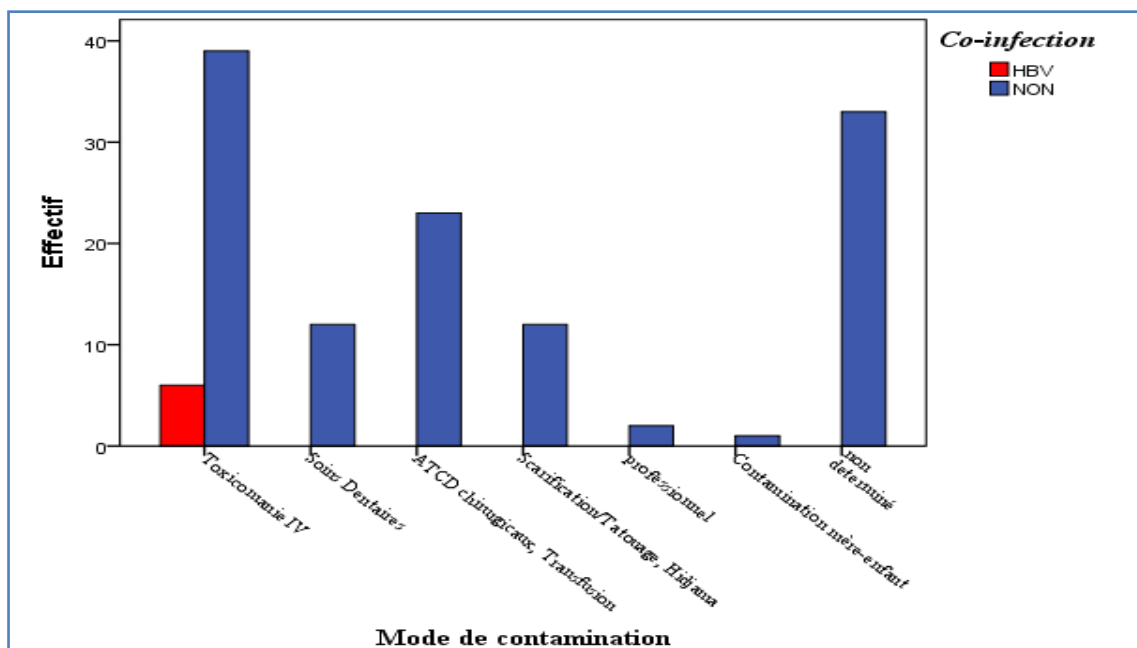


Figure (39) : la co-infection au VHB et mode de contamination.

Cette représentation montre la prédominance exclusive de la co-infection au VHB chez les toxicomanes.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 2. Les caractéristiques virologiques :

La découverte d'une sérologie VHC positive (Ac anti-HVC) impose de réaliser une quantification de l'ARN viral par Polymérase Chain Réaction ainsi qu'un génotypage.

I. 2. A. Distribution globale des génotypes du VHC (N= 128):

Nous avons trié nos patients selon leur génotype viral, dans 24 (18, 8%) des cas le génotypage n'était pas rapporté ou n'était pas effectué à cause d'un manque de réactif. Les résultats sont résumés sur le tableau ci-dessous ;

Tableau (21) : Répartition selon le génotype viral.

Génotype	G1	G2	G3	G4	G5	Total
Nombres des cas	70	17	13	3	1	104
Pourcentage %	67,31	16,35	12,50	2,88	0,96	100

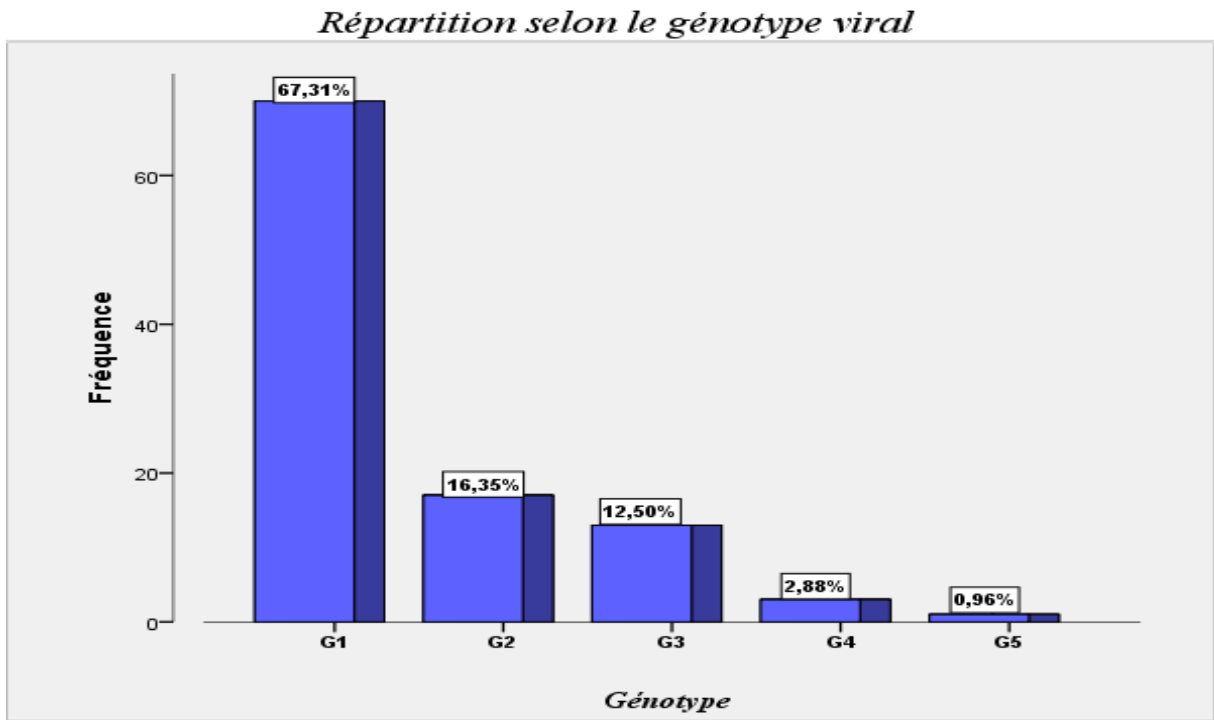


Figure (40) : Répartition globale des génotypes du VHC.

Dans notre série, on a retrouvé tout les génotypes du VHC sauf le génotype 6, avec une nette prédominance du génotype 1 (67,31%), suivi des génotypes 2 et 3 (16,35 %) (12,50 %) respectivement. Par contre on a des cas sporadiques pour le génotype 4 et 5.

Donc le principal génotype retrouvé à Blida est le G1.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 2. A. a. Distribution des génotypes du VHC selon le sexe :

Tableau (22) : Distribution des génotypes du VHC selon le sexe (N=104).

Génotypes	Hommes		Femmes	
	n	%	n	%
Génotype 1	48	46,15	22	21,15
Génotype 2	8	7,69	9	8,65
Génotype 3	13	12,50	0	0
Génotype 4	2	1,92	1	0,96
Génotype 5	0	0	1	0,96
Total	71	68,26	33	31,72

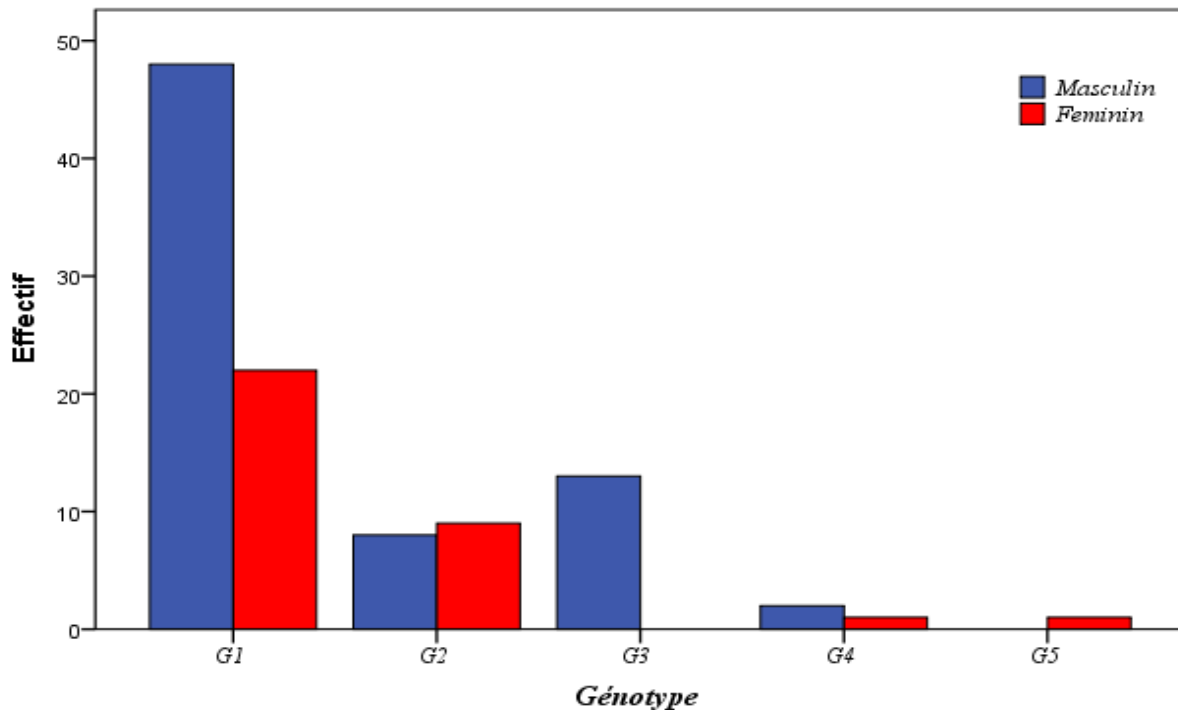


Figure (41) : Distribution des génotypes du VHC selon le sexe.

Les résultats obtenus montrent que le sexe n'a pas d'influence sur la distribution des génotypes donc quel que soit le sexe le génotype 1 est prédominant.

On voit aussi l'absence du génotype 3 chez le sexe féminin.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 2. A. b. Distribution des génotypes du VHC selon l'âge du diagnostic :

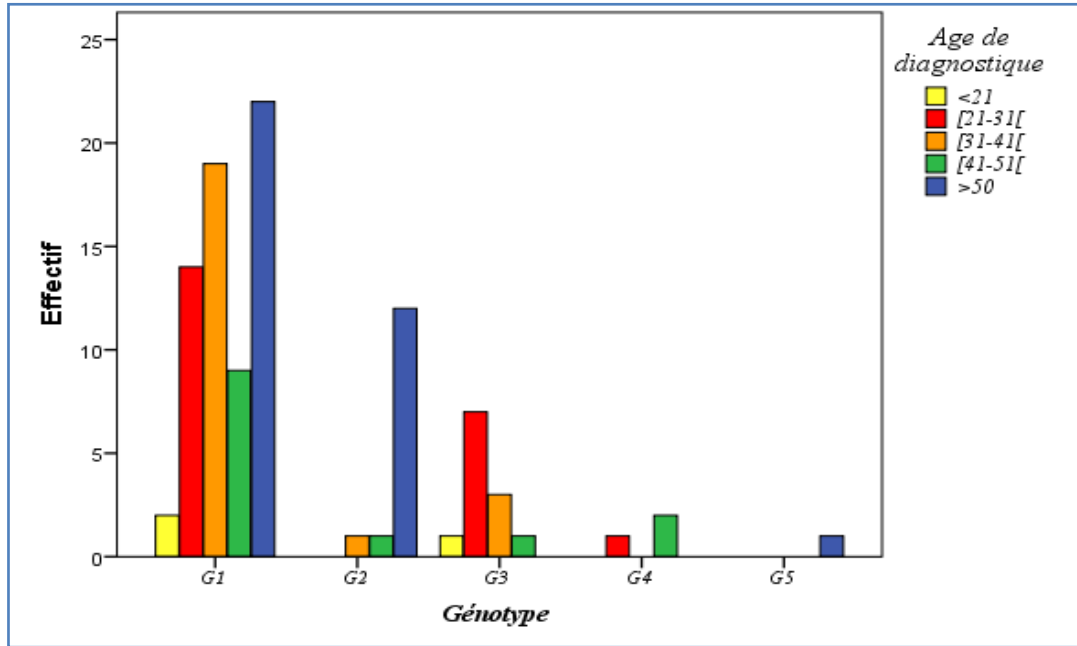


Figure (42) : Distribution des génotypes selon l'âge.

Le génotype 1 est le génotype le plus fréquent chez toutes les tranches d'âge en particuliers dans la tranche d'âge supérieur ou égale à 51 ans. Cette tranche est aussi la plus touchées par le génotype 2.

Alors que le génotype 3, touche surtout la tranche de [21-30] ans.

I. 2. A. c. Relation entre génotypes du VHC et facteur de risque :

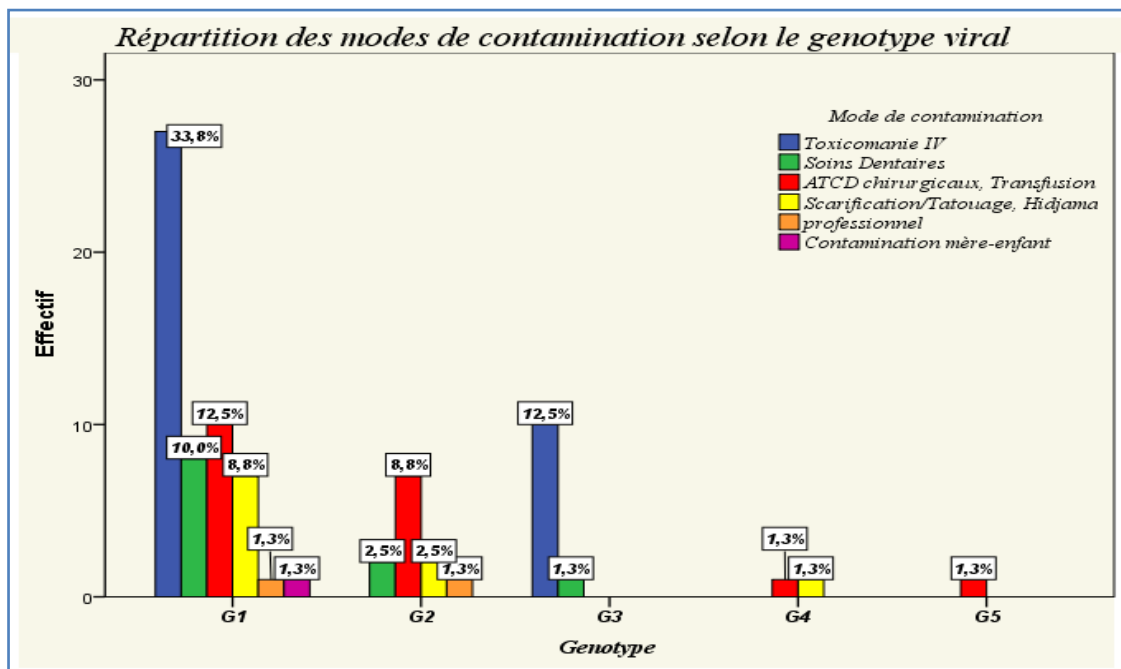


Figure (43) : Distribution des génotypes selon les facteurs de risque.

On aperçoit que le génotype G1, le génotype prédominant, est transmis par tous les modes. Et qu'avec le génotype G2, on marque l'absence de la toxicomanie parmi les voies de contamination. En fin, Le génotype G3 se voit surtout chez les toxicomanes.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 2. B. Distribution des sous-types de génotype 1 :

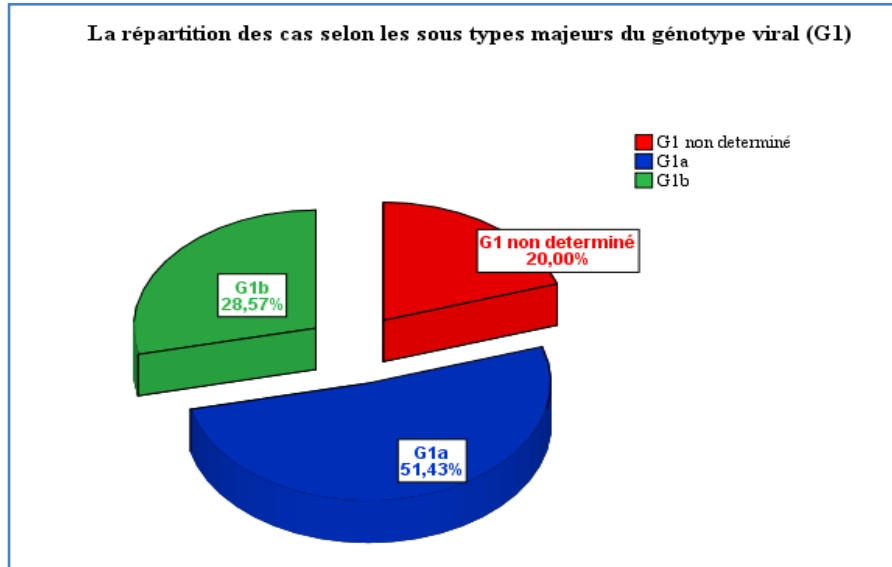


Figure (44) : Répartition des sous-types majeurs du génotype 1 dans la wilaya de Blida.

On note la large prédominance du sous type 1a par rapport au sous type 1b dans la wilaya de Blida avec une fréquence de 51.43% ou plus.

I. 3. Les caractéristiques cliniques et biologiques :

I. 3. A. Répartition selon le stade de fibrose:

45 cas soit (35.2%) de nos patients n'ont pas eu une évaluation du stade de fibrose.

Tableau (23) : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon le stade de fibrose.

Sade de Fibrose	F0-F1	F2	F3	F4	Total
Nombre des cas	41	16	9	17	83
Pourcentage (%)	49.40	19.28	10.84	20.48	100

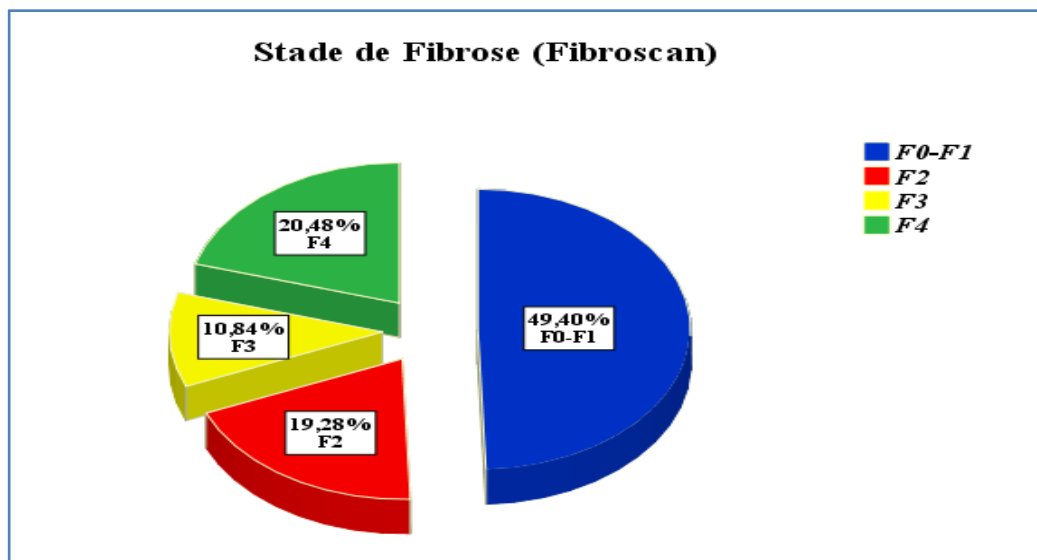


Figure (45) : Répartition des patients atteints d'hépatite C chronique selon leur stade de fibrose.

- Environ la moitié (50%) de nos patients atteints d'hépatite C chronique sont non cirrhotique.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

➤ Stade de fibrose en fonction de l'âge et le sexe :

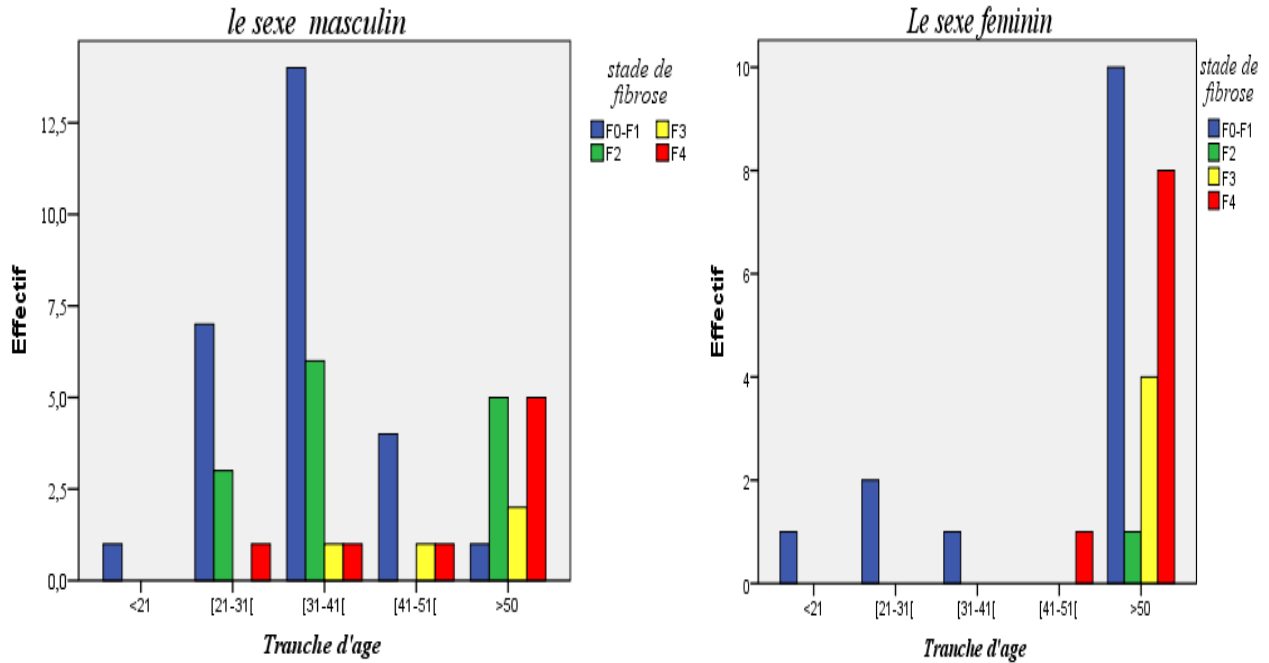


Figure (46) : Stade de fibrose chez le sexe masculin et féminin

- Chez le sexe féminin, le stade F0-F1 (absence de fibrose ou fibrose minime) domine chez toutes les tranches d'âge, avec une évolution vers la cirrhose à partir de 50ans.

- d'autre part, on observe chez le sexe masculin, la présence des différents stades de fibrose d'une façon randomisée dans toutes les tranches d'âge. L'apparition de cirrhose est précoce (21-30 ans) et évolue avec l'âge.

➤ Représentation du stade de fibrose selon les différentes tranches d'âge:

Tableau (24) : Stade de fibrose selon les différentes tranches d'âge des patients.

Age \ Stade de fibrose	<21	[21-31[[31-41[[41-51[>50	Total
F0-F1	2	9	15	4	11	41
F2	0	3	6	0	6	15
F3	0	0	1	1	6	8
F4	0	1	1	2	13	17
Total	2	13	23	7	36	81

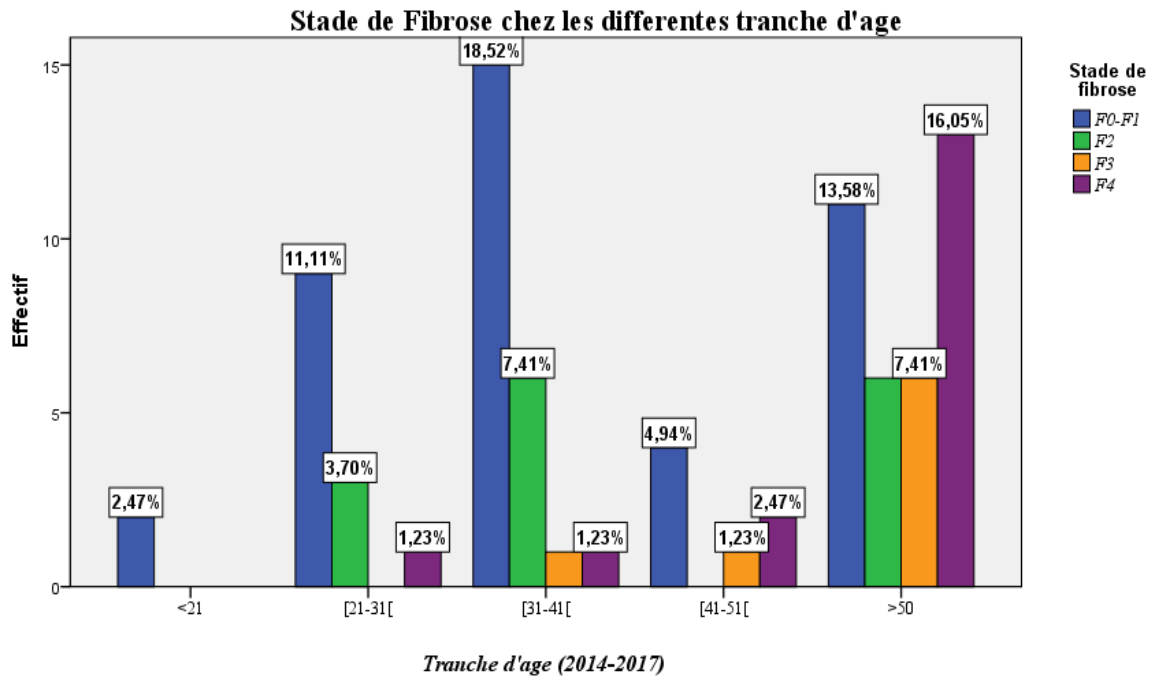


Figure (47) : Stade de fibrose selon les différentes tranches d'âge des patients.

- Les patients ayant plus de 50 ans sont les plus touchés par la cirrhose hépatique.

I. 3. B. Statut des transaminases (N=128) :

Tableau (25) : Répartition selon le bilan biologique des cas d'hépatite chronique.

ALAT	Normale	Elevée
Nombre des cas	97 (75,8%)	31 (24,2%)

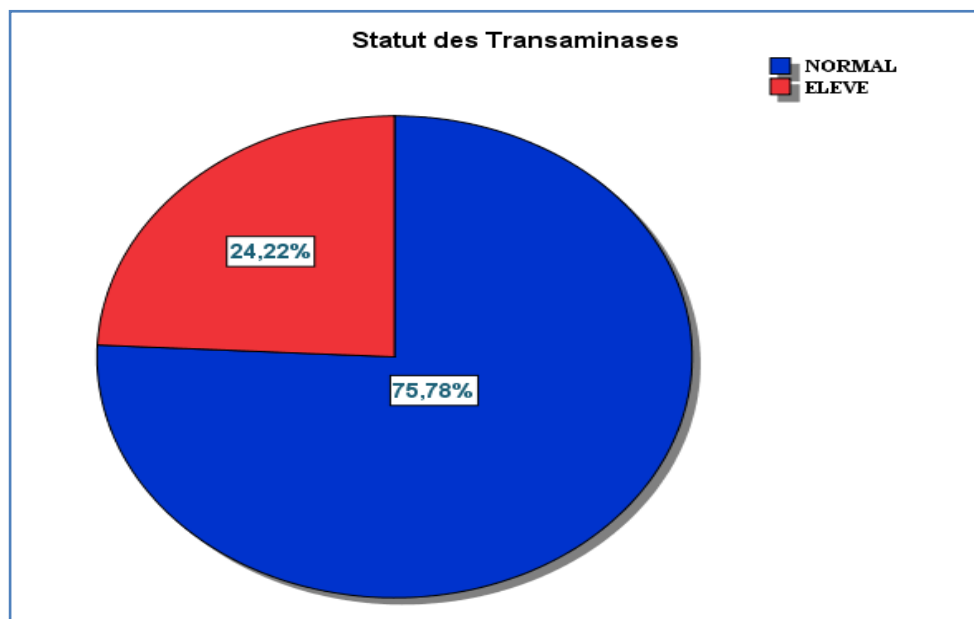


Figure (48) : Répartition selon le bilan biologique des cas d'hépatite chronique.

Dans notre série, le statut normal des transaminases est prédominant dans plus de 75% des cas, le quart restant (24.22%) présente un taux d'ALAT entre 2 et 5 fois la limite supérieure normale.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 4. Caractéristiques thérapeutiques :

I. 4. A. Représentation des différents schémas thérapeutiques utilisés pour le traitement de l'hépatite C chronique:

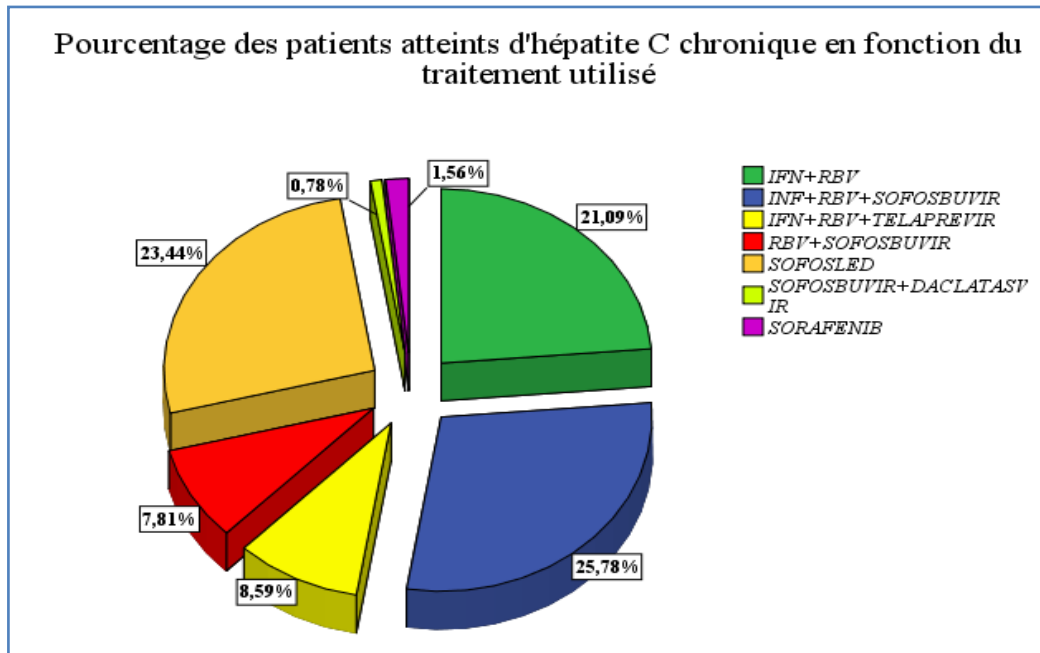


Figure (49) : Les différents schémas thérapeutiques utilisés contre l'HCV chronique durant la période de 2014-2017.

Durant la période de 2014 à 2017, la fréquence des schémas thérapeutiques utilisés pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique est: la trithérapie IFN +RBV + SOFOSEBUVIR (25,78%) ; SOFOSELED (23,44%) ; IFN+RBV (21,09%) ; la trithérapie IFN+RBV+TELAPREVIR (8,59%) ; la bithérapie RBV+ SOFOSEBUVIR (7,81%).

La trithérapie IFN+ RBV+ SOFOSEBUVIR représente le schéma thérapeutique le plus utilisé, malgré sa courte durée d'utilisation (de février à novembre 2016), car il a été remplacé rapidement par le Sofosled.

La distribution des schémas montre que, le SOFOSELED est utilisé dans 23,44% des cas malgré son apparition tardive en Algérie (à la fin du 2016).

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 4. B. Evaluation de la réponse virologique au traitement pour les différents schémas thérapeutique utilisés:

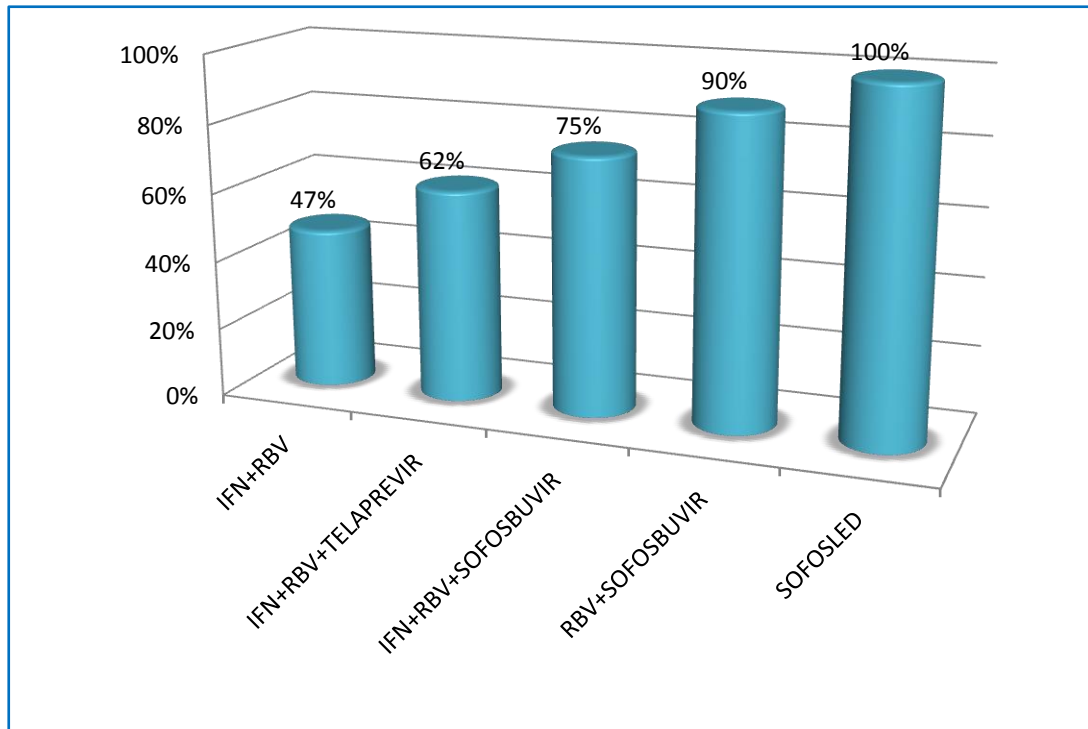


Figure (50) : Taux de réponse au traitement (poursuivi-interrompu) dans chaque schéma thérapeutique utilisé.

- Dans notre étude, 53% des cas traités par (IFN+ RBV) ont fait de rechute à la bithérapie.
- Les trithérapies IFN+RBV+TELA et IFN+RBV+SOFO ont eu des échecs dans 38% et 25% des cas, respectivement, ou le traitement était interrompu par le malade.
- Tandis qu'avec le SOFOSLED, le traitement était poursuivi jusqu'à la fin et a aboutit à une RVS dans 100% des cas. Le Sofosled représente donc le traitement le plus tolérable et efficace pour nos patients durant les 4 ans étudiés.

I. 5. Caractéristiques des patients perdus de vue :

I. 5. A. Distribution des patients selon le sexe :

Tableau (26) : Distribution des patients selon le sexe.

Sexe	Masculin	Féminin	Sexe ratio M/F
Nombre (%)	16 (76%)	5 (24%)	3.16

Chapitre 3: Résultats et Discussion

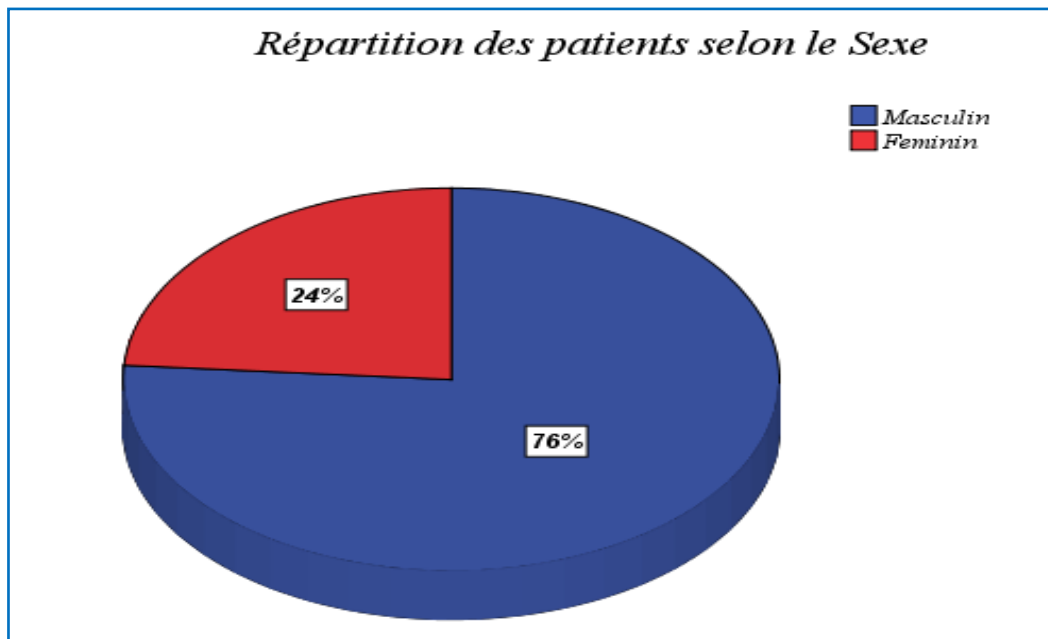


Figure (52) : Distribution des patients selon le sexe.

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une prédominance du sexe masculin avec un sexe ratio qui est de 3,16.

I. 5. A. Distribution des patients selon l'âge du diagnostic:

Tableau (27) : Distribution des patients selon leur âge de diagnostique.

Tranche d'âge	[20-30]	[31-40]	[41-50]	>50
Nombre des patients	5	5	3	6
Pourcentage (%)	26,32	26,32	15,79	31,57

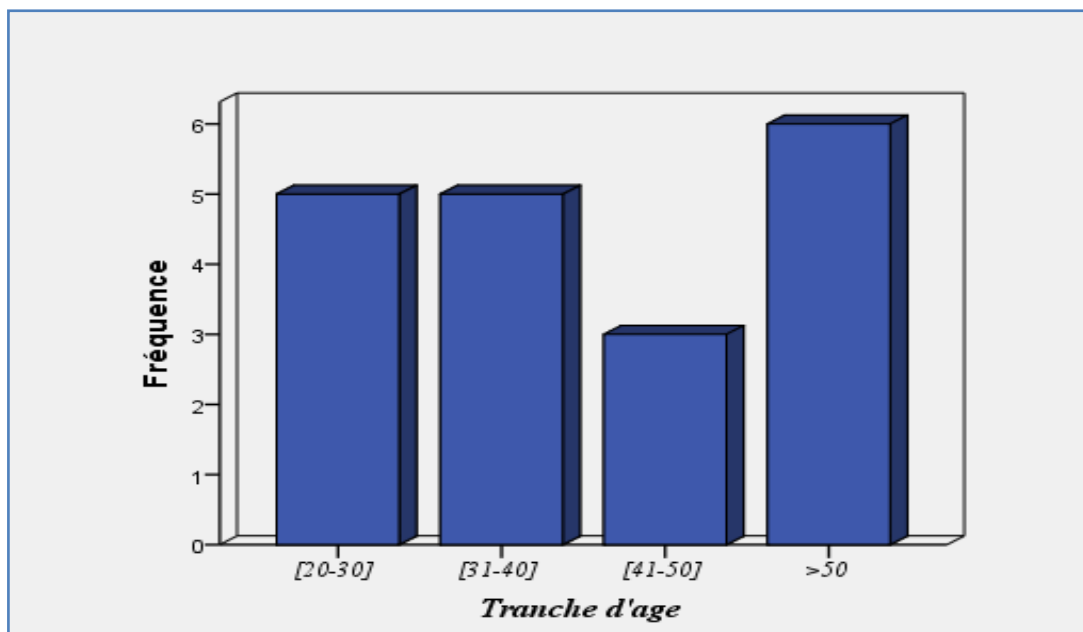


Figure (51) : distribution des patients selon leur âge de diagnostique.

Les résultats obtenus montrent que la tranche d'âge (>50 ans) est la plus touchée avec un taux de 31,57%.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

I. 5. C. Les différents modes de contamination :

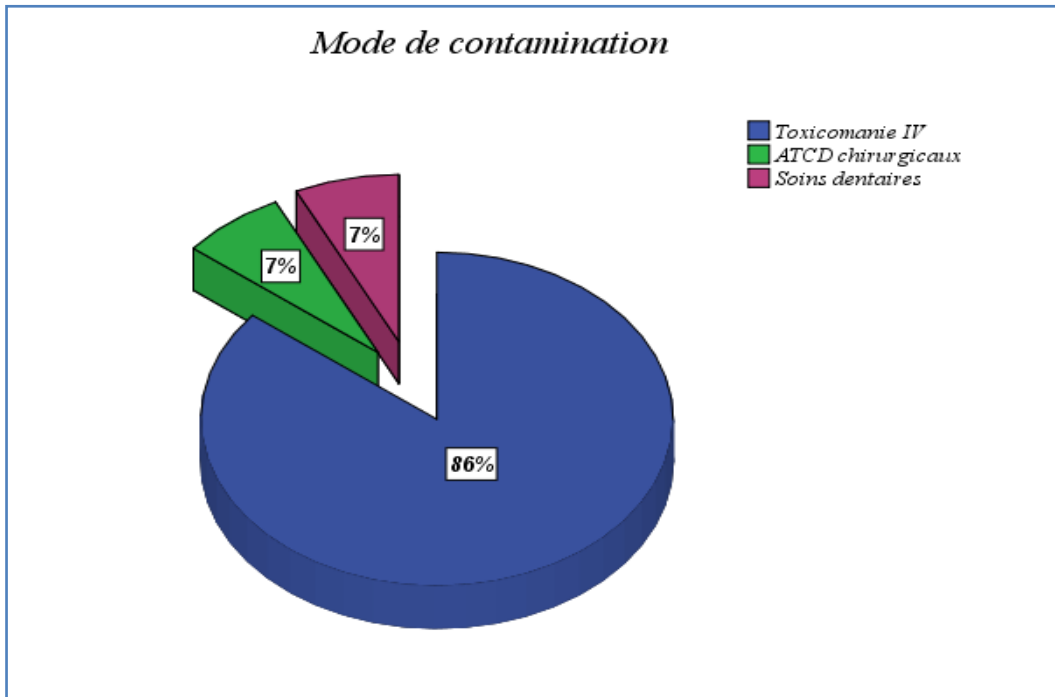


Figure (53) : Différents modes de contamination des patients perdus de vue.

- On note que la majorité des patients perdus de vue (plus de 80%) sont des toxicomanes.

II. Discussion :

Comme il existe une variation régionale dans la prévalence du VHC et des pratiques de soins de santé, l'étude du profil clinique du VHC dans différentes parties du monde voit une importance pour l'élaboration de stratégies de prévention et de traitement de l'infection par le VHC. Notre étude, à notre connaissance, est la première tentative pour l'évaluation de la situation épidémiologique de l'hépatite C chronique dans la wilaya de Blida.

La séroprévalence de l'hépatite C dans la wilaya de Blida est très bas (0.022%), ce qui souligne une sous-estimation importante du fardeau de l'infection, dû à sa nature asymptomatique qui retarde le diagnostique. Cela peut être observé aussi dans les milieux ruraux où il n'y a pas accès aux soins et la médecine traditionnelle prend le dessus.

Dans notre étude, la population la plus touchée est celle faisant partie de la tranche d'âge >50 ans (38.8%), ayant comme mode de contamination prédominant les actes chirurgicaux, les transfusions, les soins dentaires et la scarification (hidjama). Ces patients étaient probablement infectés à une époque où le virus du VHC n'avait pas été isolé et les précautions universelles n'étaient pas mises en places : indisponibilité des politiques nationales assurant la supervision et la surveillance de tous les aspects de l'utilisation du matériel médical et médico-chirurgical dans les établissements de soins de santé, en particulier l'utilisation obligatoire de seringues et d'aiguilles jetables. D'autre part, des programmes de dépistages systématiques lors des dons du sang et des bilans préopératoires ne s'étaient introduits qu'en 1994, par arrêté ministériel (dépistage systématique dans les CTS). Le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) et le groupe de travail américain sur les services de prévention (USPSTF) conseillent également, depuis 2013, le dépistage du VHC chez toutes les personnes nées entre 1945 et 1965, qui sont cinq fois plus susceptibles d'être infectées par le VHC par rapport aux autres adultes. ^[104]

Le sexe masculin est environs trois fois plus touché par l'hépatite C chronique que le sexe féminin. En effet, cette différence est marquée dans les tranches d'âge [21-41] où la toxicomanie est le mode de contamination dominant. Contrairement, chez la tranche d'âge >50 ans le sexe féminin est plus touché. Ceci est probablement dû aux habitudes de vie, à la médecine traditionnelle qui a marqué la période coloniale et les années suivant l'indépendance, surtout dans les milieux ruraux.

Le facteur de risque le plus identifié pour l'acquisition de l'infection par le VHC dans notre étude est l'injection intraveineuse de drogue (toxicomanie) dans 47,37% des cas. Plus de 90% de ceux-ci sont retrouvé chez le sexe masculin âgé entre [21-41] ans. Ce qui s'accorde avec ce qui est observé en Europe et aux Etas Unis **[Negro F, 2014]**.

La coinfection VHC -VHB était présente exclusivement chez les toxicomanes. Cela peut être expliqué par le fait que ces deux virus sont transmis par les mêmes voies et cela par le biais du sang contaminé. Le partage des aiguilles et seringues entre les usagers de drogue intraveineux représente un vecteur important pour la transmission de nombreux virus.

Des mesures visant à réduire la menace des drogues et à sensibiliser le public au risque de transmission des virus transmis par le sang (VHC, VHB, VIH. Etc.), en partageant des aiguilles et des seringues, peuvent réduire le risque de transmission chez ce groupe de patients à risque élevé.

Un pourcentage de population incarcérée (8.59%) a été retrouvé infecté par le virus de l'hépatite C. Ces derniers avaient un même mode de contamination : la toxicomanie IV. D'où l'intérêt de cibler cette population qui se comporte comme un vecteur potentiel, et d'installer des programmes de dépistage systématique lors de l'arrivée d'un nouveau incarcéré.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

Le stade de fibrose prédominant est le stade F0-F1 (49.40%), retrouvé chez les patients jeunes et de sexe féminin. Plus de 90% des patients d'âge >50 ans et ayant un stade F0-F1 sont de sexe féminin. Contrairement à ce qu'est observé chez les patients ayant un stade F4 (cirrhose), qui sont de sexe masculin, ou d'âge avancé au moment de la détection du virus. Ces résultats sont en corrélation avec ce qui a été décrit dans la littérature (facteurs prédisposant l'évolution vers la cirrhose).

L'absence de symptômes spécifiques dans la phase initiale de détection du virus retarde le diagnostic du VHC même parmi les patients présentant une maladie hépatique sévère. Ceci est évident dans notre étude, car 20,48% de ces patients avaient une cirrhose lors de la première présentation. Des études de l'Ouest ont également signalé une tendance similaire, puisque 45 à 85% des patients infectés par le VHC n'étaient pas au courant de leur état d'infection et n'avaient aucun symptôme ou seulement des symptômes non spécifiques.

Une proportion importante de patients dans différentes études (aux Etas Unis 61%), y compris notre étude (75.78%) avaient des valeurs d'ALT dans la gamme normale. [Southern WN, 2011] Ces résultats soulignent que le dépistage du VHC ne peut pas être basé sur des symptômes spécifiques du foie et / ou valeurs ALT uniquement. Le dépistage de la population entière doit être considéré pour évaluer le véritable fardeau de l'hépatite C chronique dans une communauté. Cependant, comme un dépistage de masse est impossible dans des pays qui ont une forte population et des ressources limitées, le dépistage chez les personnes à haut risque peut aider à la détection précoce des patients atteints du VHC.

Le génotype prédominant dans notre étude est le génotype 1 (67%), suivi par le génotype 2 (16%) et 3 (12%), ce qui est en concordance avec la distribution des génotypes en Algérie : G1 (81.8%) suivi de G2 (13.6%) et G3 (3.0%). [Bensalem A. et al. 2016] Une légère prédominance du sous type 1a a été retrouvée, contrairement à ce qui a été observé à l'Est d' Algérie, en Tunisie et en Maroc, où le sous-type 1b prédominait avec les pourcentages : 86%, 76-88%, 76%, respectivement. [Debbeche R. 2013, Daw M A. 2012]

Le génotype G3 retrouvé exclusivement chez le sexe masculin, âgé de [21-40] ans est associé à la toxicomanie. Ce résultat s'accorde avec les résultats d'une étude faite en Europe. [Tatjana V-C. et al, 2015]

Le traitement le plus utilisé durant notre période d'étude est la trithérapie IFN+RBV+Sofosbuvir, cela est attribué au nombre des patients diagnostiqués au niveau des centres référents durant l'année 2016, l'année où ce schéma thérapeutique a été mis en place.

Cependant, le traitement le plus efficace et le moins interrompu par le malade était le Sofosled (100%), cela est expliqué par le fait que ce traitement est IFN-free, c-à-d sans IFN, un traitement oral facile à prendre et ayant moins d'effets secondaires que ceux observés avec la bithérapie usuelle, qui représentait un traitement lourd pour le patient.

Un chiffre très bas de patients séropositifs s'était envoyé aux centres référents pour le diagnostic et la prise en charge de l'hépatite C. En effet, seulement 19 patients s'étaient présentés au niveau de ces derniers, des 109 patients séropositifs au niveau du laboratoire central du CHU Blida, où l'unité de sérologie est le référent dans la wilaya. Ceci signale une mauvaise orientation vers les centres de diagnostic.

Chapitre 3: Résultats et Discussion

La population jeune, ayant une histoire d'injection de drogue, et la population âgée imperceptible de la gravité de leur atteinte, sont sujets d'être perdu de vue pendant le suivi, voire juste après la première visite. Le test réflexe de confirmation (Détection de l'ARN du VHC quand Ac+) ne pourra alors être effectué, les cas resteront non seulement non confirmés, avec un risque d'une transmission ultérieure. Pour palier à ceci, cette population particulière pourra alors bénéficier d'un support supplémentaire, un système d'accueil approprié améliorant la sensibilisation et la conscience sur les risques et les effets engendrés par l'hépatite C.

Notre étude a quelques limites. Notre base de données est basée sur l'archive des unités de gastro-enterologie des hôpitaux de Blida. Certains dossiers de malades n'étaient pas remplis convenablement par les médecins ou ont été mal stockés et ont été perdus par la suite.

Conclusion:

Conclusion:

L'hépatite C, d'installation et d'évolution silencieuse, constitue un problème de santé publique, d'une part pour ses complications (cirrhose, CHC), et d'une autre part pour la charge lourde des patients asymptomatiques ignorants leur infection.

La présente étude a révélé une prédominance du sexe masculin, de la population âgée (>50ans) et de la toxicomanie IV comme le mode de transmission le plus marqué chez la population jeune (21-40ans), d'où l'importance d'instaurer des programmes de dépistage systématique pour la population née entre 1945-1965 voire après, et de sensibiliser les toxicomanes. Notre étude a aussi souligné une mauvaise orientation des patients séropositifs vers les centres de diagnostic et de prise en charge de l'hépatite C.

S'assurer que les programmes de dépistages et les tests de confirmation sont disponibles pour toutes les populations à haut risque, devient donc indispensable pour identifier par précision ceux qui sont actuellement infectés par le virus. C'est une stratégie qui sera d'autant bénéfique pour la santé individuelle que pour la santé publique.

Grâce aux nouvelles molécules thérapeutiques (les AADs) une grande note d'espoir est apportée, car pratiquement tous les génotypes répondent bien au traitement (99% indique le ministère de la santé), ce qui pourra consolider le rêve d'un monde où le virus de l'hépatite C ne sera qu'une histoire.

Au final, devant la gravité de l'hépatite virale C et les dépenses engendrées par sa prise en charge, la prévention devient un objectif primordial fixé par les recommandations édictées par l'OMS.

Références Bibliographiques

- A -

[1] Ababou M, Traitement de l'hépatite virale c par les antiviraux directs chez les insuffisants rénaux chroniques et les Hémodialysés chroniques. Thèse Pour l'Obtention du doctorat en médecine. De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire- Rabat. N°:296 (2017).

[2] Agence Nationale du Sang Rapport. Rapport d'activité de la transfusion sanguine. bilan 2014.

[3] Alkhoury N, E. Lawitz, and F. Poordad. Novel treatments for chronic hepatitis C: closing the remaining gaps. *Current Opinion in Pharmacology* 2017, 37:107–111.

[4] Ansaldi F et al. Icardi. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol* 2014 August 7; 20(29): 9633-9652.

[5] Applegate S.L.et al. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infect Dis Clin N Am* 32 (2018) 425–445 <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.02.010>

[6] Argumentaire Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D. © Haute Autorité de santé/ Service évaluation des actes professionnels / janvier 2017 – N° ISBN 978-2-11-151457-7.www.has-sante.fr.

[7] Aubry P,Gauzere B.A. Tests de diagnostic rapide par immunochromatographie en zones tropicales, actualités 2017. Texte mis a jour le 23/01/2018. www.medecinestropicale.com.

- B -

[8] Bailly F, et al. Traitement de l'hépatite C : des progrès thérapeutiques décisifs. LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 65 Février 2015. Page 256.

[9] Benkhoucha C, et al. Hépatite C: Dépistage et Prise en charge questions et réponses. Etat des connaissances 2007. Ref. 312-07331-L. page 09-55.

[10] Biomnis. Précis de biopathologie analyses médicales associés.2016.l'hépatite C.

[11] Bonjour M,et al. Hépatite C,Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients.Document à l'usage des médecins. Olivier Mayer (INPES) août 2007. Ref. 312-07332-L

[12] Boukadida C, Fritz M, Blumen B, Fogeron M-L, Penin F, Martin A (2018) NS2 proteases from hepatitis C virus and related hepaciviruses share composite active sites and previously unrecognized intrinsic proteolytic activities. *PLoS Pathog* 14(2): February 7, 2018: 1-34. e1006863. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006863>.

[13] Bragg D A, MD,A Crowl, PharmD, E. Manlove, MD. Hepatitis C: A New Era. *Prim Care Clin Office Pract* - (2017) — 0095-4543/17/ 2017 Elsevier Inc.

- C -

[14] Candfield S, et al. Use and acceptability of salivary hepatitis C virus testing in an English Young Offender Institution. *International Journal of STD & AIDS* 2017, Vol. 28(12) 1234–1238. DOI: 10.1177/0956462417696214.

[15] Chan S W. Establishment of chronic hepatitis C virus infection: Translational evasion of oxidative defence. *World J Gastroenterol* 2014 March 21; 20(11): 2785-2800.

[16] Coilly A, Elastométrie (Fibroscan). Centre Hépatobiliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse/ France. 05/10/2014.

[17] COLLIER. J and Heathcote. J, Hepatitis C Viral Infection in the Immunosuppressed Patient. HEPATOLOGY Vol. 27, No. 1, 1998. Page 2-3.

- D -

[18] DALIBON P. L'infection par le virus de l'hépatite C, Elsevier Masson 2015. Actualités pharmaceutiques N° 552. janvier 2016 :18-20.

[19] DALIBON P. Diagnostic et clinique de l'hépatite C. Prise en charge de l'hépatite C chronique. Actualités pharmaceutiques. 24 • n° 552 • janvier 2016 •21-24.

[20] DALIBON P. Traitements médicamenteux de l'hépatite C. Prise en charge de l'hépatite C chronique .Actualités pharmaceutiques • n° 552 • janvier 2016 •25-30.

[21] David H. Adams and Bertus Eksteen, Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Nature reviews | Immunology. March 2006 Volume 6: 246. www.nature.com/reviews/immunol. www.nature.com/reviews/immunol.

[22] Degraeve W.M.S, L. Mendonça-Lima. Chapter 3 : Interferons/Current Developments in Biotechnology and Bioengineering: Human and Animal Health Applications 2016.51-70. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63660-7.00003-6>

[23] Del Campo José A, et al. HCV deep-sequencing for sub-genotypes identification of mixed infections: a real life experience. *International Journal of Infectious Diseases* <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.12.016>

[24] Ding Q, M v Schaewen, and A. Ploss, The impact of hepatitis C virus entry on viral tropism. *Cell Host Microbe*. 2014 November 12; 16(5): 562–568. doi:10.1016/j.chom.2014.10.009.

[25] Direction générale de la prévention et de la promotion de la santé. Instruction N°15 du 01 sept 2016 relative au renforcement du programme de prévention et de lutte contre les hépatites virales B et C.

[26] Direction générale des services de santé et de la réforme hospitalière. Instruction n°02 du 03 fév 2016 relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique c.

[27] Dokubo et al. Comparison of Hepatitis C Virus RNA and Antibody Detection in Dried Blood Spots and Plasma Specimens. *J Clin Virol*. 2014 April ; 59(4): 223–227. doi:10.1016/j.jcv.2014.01.014.

[28] Dustin L B, B. Bartolini, M R. Capobianchi, and M. Pistello. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2016 October; 22(10): 826–832. doi:10.1016/j.cmi.2016.08.025.

[29] Duclos J- C, Vallée. La récurrence des hépatites B et C après transplantation hépatique, LA REVUE DU PRATICIEN : Monographie d'hépatites virales VOL.61.N° 1.janvier 2011.page 61-64.

- E -

[30] Easterbrook et al. Diagnosis of viral hepatitis . Wolters Kluwer Health, Inc. Volume 12 Number 3 May 2017 www.co-hivandaids.com

[31] ECN. PILLY 2018- 5^e édition, Maladies infectieuses et tropicales- Préparation ECN- Tous les items d'infectiologie 210x 270mm – quadrichromie- 324 pages-ISBN : 978-2-916641-67-6.

[32] Eugene C, L. Costentin, S. Beaulieu. Les hepatitis virales. MASSON 2^eme édition juillet 2004.10 :123.

[33] European Association for the Study of the Liver. Recommandations de l'EASL sur le traitement de l'hépatite C 2015. Journal of Hepatology 2015 vol. 63 |199-236.

- F -

[34] Fabiani F. L. Mammette A. Virologie médicale. Lyon : Presses universitaires de Lyon; 2002 : 331-352.

[35] Fadlalla FA, Mohamoud YA, Mumtaz GR, Abu-Raddad LJ (2015) The Epidemiology of Hepatitis C Virus in the Maghreb Region: Systematic Review and Meta-Analyses. PLoS ONE 10(3): e0121873. doi:10.1371/journal.pone.0121873.

[36] Fontaine H, P. Sogni, S. Pol. Nouveaux traitements de l'hépatite chronique C. LA REVUE DU PRATICIEN MEDECINE GENERALE / TOME 26 /N° 880/ AVRIL 2012.

- G -

[37] Gerold G, T Pietschmann, The HCV Life Cycle: In vitro Tissue Culture Systems and Therapeutic Targets. Viral Hepatitis I. Dig Dis 2014;32 : 525–537.

[38] Guyader D. Hépatite chronique virale C. (4-0350). EMC –traité de médecine AKOS. Elsevier Masson volume 11 /n°2/ Avril 2016 :1-11.

[39] Gower E, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014 vol. 61 j S45–S57.

[40] Grassi G, et al. Hepatitis C virus relies on lipoproteins for its life cycle. *World J Gastroenterol* 2016 February 14; 22(6): 1953-1965.

[41] Greenman J, T. Roberts, J. Cohn and L. Messac. Dried blood spot in the genotyping, quantification and storage of HCV RNA: a systematic literature review. Journal of Viral Hepatitis, 2015, 22, 353–361. doi:10.1111/jvh.12345.

[42] Gupta E, Bajpai M, and Choudhary A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays *Asian J Transfus Sci*. 2014 Jan-Jun; 8(1): 19–25. doi: [10.4103/0973-6247.126683](https://doi.org/10.4103/0973-6247.126683).

- H -

[43] Harfouche M, Chemaitelly H, Kouyoumjian SP, Mahmud S, Chaabna K, Al-Kanaani Z, et al. (2017) Hepatitis C virus viremic rate in the Middle East and North Africa: Systematic synthesis, meta-analyses, and meta-regressions. PLoS ONE 12(10): e0187177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187177>.

[44] Hill A M, S. Nath and B. Simmons. The road to elimination of hepatitis C: analysis of cures versus new infections in 91 countries. Journal of Virus Eradication 2017; 3: 117–123.

[45] Huang M, J-D. Jiang , Z. Peng. Recent advances in the anti-HCV mechanisms of interferon. Acta Pharmaceutica Sinica B 2014;4(4):241–247.

[46] Hussein W M, et al. A review of the infection-associated cancers in North African countries. *Infect Agent Cancer*. 2016; 11: 35.

- J -

[47] JAUBERT C, Extremes 3' de l'ARN du virus de l'hépatite c : structures et rôles dans la replication du genome. Thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'université de bordeaux. 18 novembre 2016.

- K -

[48] Kamal S M, D. Ghoraba. Epidemiology and modes of transmission of HCV in developing countries. *Hepatitis C in Developing Countries: Current and Future Challenges* 1st Edition, Kindle Edition 2018, p13-15.

[49] Kellou M.K, N.Benhabyles, A.Boughoufallah, D.Hannoun, K.Meziani, S.Belamri, L.Boutekdjiret, R.Assari, A.Chekkar, N Ioualalen, N.Oulkadi D.Yamnaine. R.E.M., Vol 26, année 2015. L'Institut National de Santé Publique.

[50] Khaled H, F. Abu-Taleb, R. Haggag. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: A minireview. *Cairo University Journal of Advanced Research* (2017) 8, 131–137.

[51] Khawaja A, V Vopalensky and M Pospisek, Understanding the potential of hepatitis C virus internal ribosome entry site domains to modulate translation initiation via their structure and function, *WIREs RNA* 2015, 6:211–224. doi: 10.1002/wrna.1268.

[52] Kinchen V J, A L.Cox, and J R.Bailey. Can Broadly Neutralizing Monoclonal Antibodies Lead to a Hepatitis C Virus Vaccine? *Trends in Microbiology*, Month Year, Vol. xx, No. yy . TIMI 1567 No. of Pages 11. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.04.002>.

- L -

[53] Lampertico P, Agarwal K. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>

[54] Lanini S, P.J. Easterbrook, A. Zumla , G. Ippolito. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clinical Microbiology and Infection* 22 (2016) 833-838.

[55] Lavie M, J. Dubuisson, Interplay between hepatitis C virus and lipid metabolism during virus entry and assembly, *Biochimie* (2017), doi: 10.1016/j.biochi.2017.06.009.

[56] Le soir d'Algerie. Lundi 31 octobre 2016. [Actualités](http://www.lesoirdalgerie.com/articles/2016/10/31/article.php?sid=204127&cid=2) : Don de sang L'Algérie leader parmi les pays africains et maghrébins. <http://www.lesoirdalgerie.com/articles/2016/10/31/article.php?sid=204127&cid=2>.

[57] Li C, et al. An expanded taxonomy of hepatitis C virus genotype 6: Characterization of 22 new full-length viral genomes. *Elsevier, Virology* 476(2015)355–363. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.025>.

[58] Lindenbach B. D, Rice C M, Theins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. *Nat Rev Microbiol*. 2013 October; 11(10): p 688–700. Doi: 10.1038/nrmicro3098.

[59] Lingala S, MD, M G. Ghany, Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin N Am* - (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2015.07.003>

[60] Little E C, MD, Berenguer M. The New Era of Hepatitis C Therapy in Liver Transplant Recipients. *Clin Liver Dis* - (2017) <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.12.012>

[61] Longmire et al. GHOST: global hepatitis outbreak and surveillance technology. *BMC Genomics* 2017, 18(Suppl 10):916: 22-32. DOI 10.1186/s12864-017-4268-3.

[62] Loumi F. Le guide pratique des examens de laboratoire. édition 2015.p :96-97.

- M -

[63] Maaroufi A .et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus in select countries volume 4. *J Viral Hepat.* 2017; 24(Suppl. 2):8–24.

[64] Madan V, and R. Bartenschlager, Structural and Functional Properties of the Hepatitis C Virus p7 Viroporin. *Viruses* 2015, 7, 4461-4481; doi:10.3390/v7082826.

[65] Mahmud S,et al. Hepatitis C virus genotypes in the Middle East and North Africa: Distribution, diversity, and patterns. *J Med Virol.* 2018;90:131–141.

[66] Makowska Z, M.H. Heim / Interferon signaling in the liver during hepatitis C virus infection/*Cytokine* 59 (2012) 460–466.

[67] Marcellin P, T. Asselah. Hépatites virales. *Progrès en hépato-gastroentérologie*.juillet 2008 : chapitre 9, page 130.

[68] McHugh MP, Wu AHB, Chevaliez S, Pawlotsky JM, Hallin M, Templeton KE. 2017. Multicenter evaluation of the Cepheid Xpert Hepatitis C Virus Viral Load assay. *J Clin Microbiol* 55:1550 –1556. [https://doi.org/ 10.1128/JCM.02460-16](https://doi.org/10.1128/JCM.02460-16).

[69] Medvedev R, et al, HCV and Oxidative Stress: Implications for HCV Life Cycle and HCV-Associated Pathogenesis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2016, Article ID 9012580, 13 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9012580>.

[70] Miao Z, et al. Regulated Entry of Hepatitis C Virus into Hepatocytes, *viruses* 2017, 9, 100;1-19. doi: 10.3390/v9050100.

[71] Micallef JM, et al: Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 13:34–41, 2006.

[72] Ministère de la santé et de la réforme hospitalière, Direction de la prévention.

[73] Ministère de la santé et de la réforme hospitalière. L’instruction n°09 du 17 NOV 2016 relative à la prise en charge de l’hépatite virale chronique C.

[74] Ministère de la santé et de la réforme hospitalière. L’instruction n°05 du 08 AVR 2018 relative à la prise en charge de l’hépatite virale chronique C.

[75] Mitchell J, S M. Lemon, and D R. McGivern. How do persistent infections with hepatitis C virus cause liver cancer? *Curr Opin Virol.* Author manuscript 2015 October ; 14: 101–108. doi:10.1016/j.coviro.2015.09.003.

[76] Morillas RM, Masnou H, Ardévol M, López D. Papel de la ribavirina en la terapia libre de interferón frente al virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2017.07.003>.

[77] Muir A J. Treatment of hepatitis C. *Zakim and Boyer’s Hepatology: A Textbook of Liver Disease* seventh edition 2018, chapter 30 .p446-463.

- N -

[78] Naggie S, D P. Holland, Mark S. Sulkowski, and D L. Thomas. Hepatitis C Virus Postexposure Prophylaxis in the Healthcare Worker: Why Direct-Acting Antivirals Don't Change a Thing. *Clinical Infectious Diseases*® 2017; 64(1January):92–9. VIRAL HEPATITIS.

[79] Niepmann M, Shalamova LA, Gerresheim GK and Rossbach O (2018) Signals Involved in Regulation of Hepatitis C Virus RNA Genome Translation and Replication. *Front. Microbiol.* 9:395. doi: 10.3389/fmicb.2018.00395

- P -

[80] Paul D,V Madan,and R Bartenschlager. Hepatitis C Virus RNA Replication and Assembly: Living on the Fat of the Land .*Cell Host & Microbe* 16, November 12, 2014: 569-579.

[81] Pol S. traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C .*hépatologie* vol 12 n°3 juillet 2017.

[82] Polaris Observatory. CDA foundation. Hepatitis C. maps ,graphs, tx cascade, compare. <http://cdafound.org/polaris-hepC-compare>. accessed may 2018.

[83] Polley S.D et al. The design and evaluation of a shaped filter collection device to sample and store defined volume dried blood spots from finger pricks. *Malaria Journal* (2015) 14:45DOI 10.1186/s12936-015-0558-x

[84] Powlotsky J-M, Hépatite c virologie. *Les hépatites virales*.2002 :117-123.

[85] Pawlotsky J.M, Flaviviridae-virus de l'hépatite C et virus GB-C (GBV-C). Huraux, traité de virologie médicale, édition ESTEM 2003 : 521-531.

- Q -

[86]Qurratulain S-A, et al, Hepatitis C at presentation in a newly diagnosed infant with B Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Hematology Oncology Journal*, (03 November 2017). 1-3

- R -

[87] Robaeys, G., Rob, B., Azar, D.G., Razavi, H., Nevens, F., Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs, *Journal of Hepatology* (2016), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.042>.

[88] Roche B, La Ponction Biopsie Hépatique.Centre Hépatobiliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse/ France. 05/10/2014.

[89] Roche B, Les Dosages sanguins liés aux maladies hépatiques. Centre Hépatobiliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse - 12-14 avenue Paul Vaillant Couturier - F-94800 Villejuif – France.

- S -

[90]Santé : Un traitement algérien contre l'hépatite C. *Le quotidien d'Oran* , Dimanche 13 Décembre 2015.

[91] Sautto G, Alexander W. Tarr, N.Mancini, and M. Clementi ;Review Article: Structural and Antigenic Definition of Hepatitis C Virus E2 Glycoprotein Epitopes Targeted by Monoclonal

Antibodies. *Clinical and Developmental Immunology*, Volume 10 June 2013, Article ID 450963, 12 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/450963>.

[92] Scheel T. K H, and Charles M Rice, Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies, *Nat Med.* 2013 July ; 19(7): 837–849. doi:10.1038/nm.3248.

[93] Shoukry NH (2018) Hepatitis C Vaccines, Antibodies, and T Cells. *Front. Immunol.* 9:1480. doi: 10.3389/fimmu.2018.01480.

[94] Smith D B, J Bukh, C Kuiken, A. S Muerhoff, C M. Rice, J T. Stapleton, and P Simmonds. Expanded Classification of Hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *HEPATOLOGY*, Vol. 59, No. 1, 2014: 318-327.

[95] Solas C, M. Paré, S. Quaranta et F Stanke-Labesque. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de la ribavirine. *Thérapie* 2011 Mai-Juin; 66 (3): 221–230 DOI: 10.2515/therapie/2011036.

[96] Sonderup M W, et al. Hepatitis C in sub-Saharan Africa: the current status and recommendations for achieving elimination by 2030. *Viral hepatitis in sub-Saharan Africa 2. Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 910–19.

[97] Stanislas Pol, Marion Corouge. TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C : ÉTAT ACTUEL ET PERSPECTIVES. *LA REVUE DU PRATICIEN* 2014 VOL. 64 605-612.

[98] Syed, Gulam H, Yutaka Amako, and Aleem Siddiqui 2010 Hepatitis C Virus Hijacks Host Lipid Metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 21(1): 33–40.

- T -

[99] Tang L, ERIC G, Meissner, and Shyamasundaran, Kotilil. Virology and pathogenesis of Hepatitis C. *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease seventh edition*, 2018 Elsevier; chapter 28: 416-418.

[100] Tang L, L. Marcell and S. Kottili. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infectious Agents and Cancer* (2016) 11:29 DOI 10.1186/s13027-016-0076-7.

[101] THORGEIRSSON SS, GRISHAM JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002, 31 : 339-346.

- V -

[102] Vivancos MJ, Moreno A, Quereda C. Tratamiento del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa: Aspectos prácticos y situación actual. *Treatment of hepatitis C virus with direct-acting antivirals: Practical aspects and current situation Rev Clin Esp.* 2018; 218:29--37.

- W -

[103] Wang H and Tai A W. Mechanisms of Cellular Membrane Reorganization to Support Hepatitis C Virus Replication, *Viruses* 2016, 8, 142; 13p. doi:10.3390/v8050142.

[104] Ward J W and Holtzman D. Epidemiology, natural history, and diagnosis of hepatitis c. *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease seventh edition* 2018 ;432-434.

[105] Westbrook R H, G. Dusheiko. Natural history of hepatitis C, Elsevier, *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61 j S58–S68.

[106] Westerhoff M, J. Ahn, Chronic Hepatitis C and Direct Acting Antivirals Surgical Pathology - (2018) -<https://doi.org/10.1016/j.path.2018.02.002>

[107] WILKINS T. Diagnosis and Management of Hepatitis C. *American Family Physician*. Volume 91, Number 12 June 15, 2015.

[108] World Health Organization. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016.

[109] World health organization. Hepatitis C, 18 July 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. consulted 20/07/2018

[110] World Health Organization. Geneva. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection: July 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

- Z -

[111] Zhu YZ et al. How hepatitis C virus invades hepatocytes: The mystery of Viral entry. WJG 20th Anniversary Special Issues (2): Hepatitis C virus, *World J Gastroenterol* 2014 April 7; 20(13): 3457-3467.

Bensalem A. et al. Eastern Region Represents a Worrying Cluster of Active Hepatitis C in Algeria in 2012. *Journal of Medical Virology* 88:1394–1403 (2016).

Debbeche R, Said Y, Ben Temime H, El Jery K, Bouzaidi S, Salem M, Najjar T. Epidemiology of hepatitis C in Tunisia. *Tunis Med.* 2013 Feb;91(2):86-90.

Daw M A. Dau A A. Hepatitis C Virus in Arab World: A State of Concern *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012: 719494.. doi: [10.1100/2012/719494](https://doi.org/10.1100/2012/719494).

Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe . *Digestive and Liver Disease* 46 (2014) S158–S164.

Southern WN, Drainoni M-L, Smith BD, Christiansen CL, McKee D, Gifford AL, et al. Hepatitis C testing practices and prevalence in a high-risk urban ambulatory care setting. *J Viral Hepat.* 2011 Jul;18(7):474–81.

Tatjana V-C. et al. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European Context. 2015 *Advances in Hepatitis C virus. World J Gastroenterol* 2015 August 28; 21(32): 9476-9493.

ANNEXES :

Annexe I :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE
المديرية العامة للتوعية و ترقية الصحة

**DIRECTION GENERALE DE LA PREVENTION
ET DE LA PROMOTION DE LA SANTE**

**INSTRUCTION N°15 DU 11 SEPTEMBRE 2016
RELATIVE AU RENFORCEMENT DU
PROGRAMME DE PREVENTION ET DE LUTTE CONTRE LES HEPATITES
VIRALES B ET C**

<ul style="list-style-type: none">• Madame et Messieurs les Wali• Monsieur l'Inspecteur Général• Mesdames et Messieurs les Directeurs Généraux des institutions sous tutelle : INSP, IPA, PCH, ANS• Madame et Messieurs les Directeurs de Santé et de la Population : <p>En communication à Mesdames et Messieurs :</p> <ul style="list-style-type: none">- Les Directeurs des Etablissements Hospitaliers- Les Directeurs des Etablissements Hospitaliers Spécialisés- Les Directeurs des Etablissements Publics Hospitaliers- Les Directeurs des Etablissements Publics de Santé de Proximité- Les Directeurs des Etablissements de santé privés- Les Responsables des structures de santé privées (Cabinets médicaux, Laboratoires d'analyses médicales, Etablissements de santé de jour) <ul style="list-style-type: none">• Mesdames et Messieurs les Directeur Généraux de l'EHU d'Oran et des CHU	<p>Pour information</p> <p>Pour information</p> <p>Pour exécution</p> <p>Pour exécution et suivi</p> <p>Pour exécution</p> <p>Pour exécution</p>
--	--

REFERENCES

- Arrêté du 25 avril 2000 relatif à la vaccination contre l'hépatite virale B
- Instruction n°14 du 10 septembre 2002 relative à l'obligation de la vaccination contre l'hépatite virale B
- Instruction n°19 du 19 novembre 2002 relative à la prévention des hépatites virales, du VIH et des accidents d'exposition au sang en pratique dentaire
- Instruction n°02 du 21 mars 2006 relative à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale B et C en milieu de soins
- Instruction n°573 du 18 décembre 2006 relative à la prévention des maladies virales dans les centres d'hémodialyse
- Instruction n°34 du 02 novembre 2010 relative à l'amélioration de la prise en charge des malades atteints d'hépatites virales chroniques B et C
- Instruction interministérielle n° 09 du 23 novembre 2010 relative à la vaccination contre l'hépatite virale B en milieu universitaire
- Instruction n°04 du 12 mai 2013 relative à la gestion de la filière d'élimination des déchets d'activités de soins
- Instruction n°09 du 23 novembre 2013 relative au renforcement des actions de lutte contre les infections associées aux soins et à l'amélioration de la gestion de l'environnement hospitalier
- Instruction n° 06 du 17 février 2016 relative à l'application des directives nationales concernant l'hygiène en milieux de soins
- Note du n°22 du 24 juillet 2013 relative à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite B de la mère à l'enfant

Annexe II :



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTRE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

000009

7 NOV 2016

**INSTRUCTION N° DU RELATIVE A LA PRISE
EN CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE «C»**

Destinataires

**Mesdames et Messieurs les Directeurs de la Santé et de la Population de Wilaya :
Tous**

En communication à Mesdames et Messieurs les Directeurs des :

1. Etablissements Hospitaliers
2. Etablissements Hospitaliers Spécialisés
3. Etablissements Publics Hospitaliers
4. Etablissements Publics de Santé de Proximité

**Messieurs les Directeurs Généraux des Centres Hospitalo-Universitaires : Tous
Monsieur le Directeur Général de l'Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran**

En complément de l'instruction numéro « 2 » du 3 février 2016, relative à la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale chronique «C» et faisant suite aux recommandations de la journée mondiale contre les hépatites, l'introduction du nouveau protocole thérapeutique sans interféron associe deux nouvelles molécules « SOFOSBUVIR-LEDIPASVIR » dont l'indication est préconisé pour tous les patients quelque soit le stade de la fibrose.

Dans ce cadre, il vous est demandé de :

1. mettre en œuvre les dispositions de cette instruction et de veiller à l'application de ce présent protocole thérapeutique (annexe I) à travers l'ensemble des services hospitaliers identifiés pour le diagnostic, la prise en charge thérapeutique, le suivi référentiel et l'évaluation des nouvelles thérapeutiques administrées aux patients atteints d'hépatite virale chronique 'C' selon le « Cahier Dossier » du malade joint à la présente instruction.

Annexe III :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

08 AVR 2018

INSTRUCTION N° ^ك DU RELATIVE A LA PRISE
EN CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE «C»

Destinataires

Mesdames et Messieurs les Directeurs de la Santé et de la Population de Wilaya : Tous

En communication à Mesdames et Messieurs les Directeurs des :

1. Etablissements Hospitaliers
2. Etablissements Hospitaliers Spécialisés
3. Etablissements Publics Hospitaliers
4. Etablissements Publics de Santé de Proximité

Messieurs les Directeurs Généraux des Centres Hospitalo-Universitaires : Tous
Monsieur le Directeur Général de l'Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran

En complément aux instructions numéro 02 du 03 février 2016 et 09 du 17 Novembre 2016, relatives à la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale chronique « C », un nouveau protocole thérapeutique de prise en charge basé sur l'association pan génotypique de deux antiviraux directs comprenant le SOFOSBUVIR et le DACLATASVIR est mis en place.

Ce traitement concerne tous les patients atteints d'hépatite virale chronique « C » quelque soit le stade de fibrose.

Annexe IV :

LISTE DES SERVICES REFERENTS



WILAYA	ETABLISSEMENT	SERVICE	NOMBRE DE SERVICE PAR WILAYA
BATNA	CHU BATNA	MEDECINE INTERNE	3
	EPH BATNA	MEDECINE INTERNE	
	EPH BARIKA SLIMANE AMIRAT	MEDECINE INTERNE	
BEJAIA	CHU BEJAIA	GASTRO-ENTEROLOGIE	1
BECHAR	EPH BECHAR NOUVEL HOPITAL	MEDECINE INTERNE	1
BLIDA	EPH BLIDA	MEDECINE INTERNE	2
	EPH BOUFARIK	MALADIES INFECTIEUSES	
TEBESSA	EPH TEBESSA	MALADIES INFECTIEUSES	2
	EPH BIR EL ATER	MEDECINE INTERNE	
TLEMCEN	CHU TLEMCEN	GASTRO-ENTEROLOGIE	1
TIZI OUZOU	CHU TIZI OUZOU	MEDECINE INTERNE	1
ALGER	CHU MUSTAPHA	GASTRO-ENTEROLOGIE	10
	CHU MUSTAPHA	HEPATOLOGIE	
	CHU BENI MESSOUS	MEDECINE INTERNE	
	CHU BAB EL OUED	GASTRO-ENTEROLOGIE	
	EHS EL KETTAR	MALADIES INFECTIEUSES	
	EPH BIRTRARIA	MEDECINE INTERNE	
	EPH RAHMOUNI DJILLALI	GASTRO-ENTEROLOGIE	
	EPH KOUBA	MEDECINE INTERNE	
	EPH BOLOGHINE	MEDECINE INTERNE	
EPH ROUBA	MEDECINE INTERNE		
JIJEL	EPH TAHER	MALADIES INFECTIEUSES	1
SETIF	CHU SETIF	MALADIES INFECTIEUSES	1
SAIDA	EPH SAIDA	MEDECINE INTERNE	1
SIDI BEL ABBES	CHU SIDI BEL ABBES	GASTRO-ENTEROLOGIE	1
ANNABA	CHU ANNABA	MEDECINE INTERNE	1
GUELMA	EPH GUELMA	MALADIES INFECTIEUSES	1
CONSTANTINE	CHU CONSANTNTINE	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	1
MEDEA	EPH BEROUAGHIA	MEDECINE INTERNE	1
M'SILA	EPH M'SILA	MALADIES INFECTIEUSES	1
ORAN	CHU ORAN	GASTRO-ENTEROLOGIE	2
	EHU ORAN	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	
TISEMSSILT	EPH TISEMSSILT	MEDECINE INTERNE	1
KHENCHELA	EPH KHENCHELA AHMED BEN BELLA	MEDECINE INTERNE	1
SOUK AHRAS	EPH SOUK AHRAS IBN ROCHD	MALADIES INFECTIEUSES	1
TIPAZA	EPH KOLEA	MEDECINE INTERNE	1
AIN TEMOUCHENT	EPH AIN TEMOUCHENT	MALADIES INFECTIEUSES	1
GHARDAIA	EPH GHARDAIA	MEDECINE INTERNE	1
13 CHU 1 EHS 23 EPH		19 SERVICES MEDECINE INTERNE 09 SERVICES MALADIES INFECTIEUSES 07 SERVICES GASTRO-ENTEROLOGIE 02 SERVICES HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE 01 SERVICE HEPATOLOGIE	38 SERVICES

de vers
45

Annexe V :



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة, السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE
المديرية العامة للمصالح الصحية و إصلاح المستشفيات
DIRECTION GENERALE DES SERVICES DE SANTE ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

INSTRUCTION N° 08 DU 03 FEV 2016 RELATIVE A LA PRISE EN
CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE «C»

Destinataires

Mesdames et Messieurs les Directeurs de la Santé et de la Population de Wilaya : Tous

En communication à Mesdames et Messieurs les Directeurs des :

- Etablissements Hospitaliers
- Etablissements Hospitaliers Spécialisés
- Etablissements Publics Hospitaliers
- Etablissements Publics de Santé de Proximité

Mesdames et Messieurs les Directeurs Généraux des Centres Hospitalo-Universitaires : Tous
Monsieur le Directeur Général de l'Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran

Sur le plan épidémiologique, l'Algérie est considérée comme une zone géographique de moyenne endémicité de l'hépatite virale chronique «C». Le géotype '1' est le plus fréquent avec un taux de 72%.

La conséquence de l'infection à virus C est la fibrose qui peut aboutir à la cirrhose et ses complications (Insuffisance hépatocellulaire, hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, ascite, carcinome hépatocellulaire).

Cette évolution peut être prévenue par l'éradication virale grâce à un traitement efficace. Jusqu'en 2011, l'association Interféron Pégylé et la Ribavirine (RBV) pendant 24 ou 48 semaines était le traitement de choix de l'hépatite virale chronique «C». De nouveaux régimes thérapeutiques sont actuellement disponibles, comme le SOFOSBUVIR, nouvelle molécule produite en Algérie, qui permettent un meilleur taux de réponse au traitement avec une meilleure tolérance et une durée de traitement plus courte.

Annexe VI :



*** CAHIER DOSSIER ***

Centre :
Médecin traitant :
Date d'inclusion :

Nom :
Prénom :
Date de naissance :
Adresse :
Téléphone :
Email.....

Circonstance de découverte du VHC :

- Don de sang
- Anomalie du bilan hépatique
- Bilan d'une hépatopathie
- Dépistage sur facteur de risque
- Bilan systématique
- Dépistage prénuptial
- Autres préciser :

Mode de contamination :

- Transfusion de sang ou dérivés
- Drogues par voie IV / nasale
- Injection par du matériel souillé
- Soins dentaires
- Intervention chirurgicale
- Accouchement
- Scarification-saignées (hidjama)
- Piercing
- Tatouage
- Mésothérapie
- Exposition professionnelle
- Autres préciser :

Annexe VII :

ANNEXE 1 :

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FRANZ FANON-CHU BLIDA.
 SERVICE DE LABORATOIRE CENTRAL DE BIOLOGIE.
 UNITE DE MICROBIOLOGIE

FICHE DE RENSEIGNEMENTS :

Nom et prénom du médecin prescripteur (Hôpital) :

Service :

Date de la première visite :

Identité du patient :

Nom (en Majuscule) :

Prénom (en Majuscule) :

Date de naissance (age) :

Adresse complète :

Tel/E-mail :

Renseignements sur le patient :

ATCD ou autres maladies :

.....

.....

ANNEXE 2 :

FICHE D'ENQUETE.

BILAN PRETHEAPEUTIQUE.

Nom	
Prénom	
Service	
Sérologie :	Résultat
Recherche d'AC anti HCV	Technique utilisée
	Réactif
	Densité optique de l'échantillon (D.O) Valeur seuil (V.S)
	Technique manipulateur

Techniques de biologie moléculaire	Résultat
PCR	
Charge virale	
Date de la 1 ^{ère} Sérologie (+)	
Géotypage/ Sérotypage	

PBF / FIBROSCAN : non fait / / fait / / date : Score de Metavir / F₁- F₄ :

Transaminases : normales / / élevées / / X normale.

Dernière charge virale UI/ml log.

Coinfection: non / / HBV / /

Facteurs de risque : Hémodialyse / / Transfusion / / Familial / / toxicomanie IV / /
 Soins dentaires / / ATCD chirurgicaux / / professionnel / /
 Hijama (scarification) / /
 Autres.....

Date du début de traitement de l'hépatite C :

Annexe VIII :

ANNEXE –II -

Recrutement des Patients

Il vous est demandé de :

- notifier tous les patients traités sur ce canevas.
- transmettre les canevas renseignés à la Direction Générale des Services de Santé et de la Réforme hospitalière, trimestriellement et annuellement à l'adresse suivante: **hepatite_dgssrh@intranet.sante.gov.dz** : **Format Excel**.

Malades Atteints d'Hépatite Virale Chronique "C"

Wilaya :

Etablissement :

Service :

Année 2018 :

Nom	Prénom	Sexe	Date de naissance	Commune /Wilaya de Résidence	Service	Médecin Traitant	Date du diagnostic	Indications		Fibrose évaluée par			Stade de Fibrose	Génotype viral C	Si F4 : Cirrhose		Résultats du traitement (se référer à la page 15)
								Naïf F0-F1-F2-F3-F4	Echecs Traitements Antérieurs Préciser	PBF	Fibroscan	APRI			FIB 4	Compensée	

Annexe IX :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة الصحة والسكان والإسعاف
Ministère de la Santé de la Population et de la Recherche Hospitalière

Institut Pasteur d'Algérie



معهد باستور بالجزائر

Département de Virologie
Laboratoires Virus des Hépatites
Dr A. BENSALÉM

FICHE TECHNIQUE

Prélèvements pour PCR hépatites

1. PRELEVEMENT DES ECHANTILLONS

- Le sang doit être prélevé dans des tubes stériles **SEC** ou contenant de l'EDTA comme anticoagulant (**ne jamais utilisé les tubes héparinés ou contenant Z-clot activator**).
- Chez les hémodialysés le prélèvement doit se faire avant la séance de dialyse (avant l'injection de l'héparine).
- Ne pas conserver le sang total entre 2-25°C plus de 24 heures.
- Le test de PCR doit être effectué sur des échantillons de **PLASMA**.
- Afin de recueillir le **PLASMA**, centrifuger le sang total à 800 -1600 x g pendant 20 minutes, à température ambiante, dans la journée qui suit le prélèvement.
- Transférer le **PLASMA** dans des tubes stériles en polypropylène.
- Quantité de **PLASMA** : **2 tubes de 2 ml** minimum pour les besoins du laboratoire.

2. TRANSPORT DES ECHANTILLONS

- Le transport de sang total ou de plasma doit s'effectuer conformément aux règlements en vigueur (pour le transport des agents infectieux).
- Le sang total doit être centrifugé dans la journée qui suit son prélèvement.
- Pour les longues distances, le **PLASMA** doit-être transporté entre 2-8°C.

3. CONSERVATION DES ECHANTILLONS

Les échantillons de plasma peuvent être conservés:

- A température ambiante (20-30°C) pendant 3 jours maximum,
- Entre 2 - 8°C jusqu'à 7 jours
- A -20°C ou -80°C (congelés) pendant au moins 6 semaines.

Route du Petit Staouéli - Dely Ibrahim- Alger standard : +213(0)34 26 88/+213(0)34 26 88
Fax : +213(0)34 18 76 / web : <http://www.pasteur.dz>

Annexe Sidi Fredj- Alger- standard : +213(0)21 37 68 50 poste 114 Fax : +213(0)21 37 76 47



Fiche de renseignements PCR VHB et / ou VHC

Identification du patient

Nom et prénom :
 Nom de jeune fille :
 Sexe :
 Date et lieu de naissance :
 Etat civil : marié(e) célibataire
 Profession :
 Tél/Fax :

Nom de la structure:

Nom du Médecin :
 Tél/Fax :
 E-mail :

ANALYSE(S) DEMANDEE(S) :

Renseignements cliniques

Stade de la maladie Hépatique : Hépatite Chronique asymptomatique Hépatite Chronique active

Cirrhose CHC Fibrose

Génotype VHC: PBH: Non Oui Stade :

Charges virales antérieures : Non Oui si possible valeur du dernier résultat | _____ |

Traitement VHC : Non Oui

Traitement VHB : Non Oui

Durée du traitement :

Durée du traitement :

Molécules antivirales :

Molécules antivirales :

Echec thérapeutique : Non Oui

Echec thérapeutique : Non Oui

Antécédents Personnels :

Antécédents Familiaux d'hépatite: Non Oui

Facteurs de risque

Hémodialyse	Soins dentaires réguliers	
Transfusion sanguine	Soins dentaires occasionnels	
Piercing	ATCD chirurgicaux	
Tatouage	Toxicomanie IV	
Professionnel de santé	ATCD IST	

Autres facteurs de risque

Alcool	
Diabète	
Obésité	
Tabac	

Marqueurs virologiques déjà réalisés	Positif	Négatif
AgHBs		
Ac anti-HBs		
Ac anti-HBc		
AgHBe		
Ac anti-HBe		
Charge virale VHB		
Ac anti-VHD		
Ac anti-VHC		
Charge virale VHC		
Ac anti-VH		

Bilan Biologique	
ALAT	
ASAT	
Gamma GT	
Phosphatase alcaline	
Albumine	
Bilirubine totale	
Alpha foeto-proteine	
Créatinine	
Plaquettes	
Taux de prothrombine	
Fibrinogène	

Date :

Si des analyses similaires ont déjà été effectués à l'IPA, appeler **obligatoirement** leurs numéros d'ordre ou bien les joindre à la fiche de renseignements.
 Tout prélèvement doit **obligatoirement** être accompagné d'une fiche de renseignements correctement remplie, d'un bon de paiement ou d'une prise en charge du service demandeur.

LOUNIS Hind
cute-yuuki@hotmail.fr

SELMANE Karima
Selmene.karima.ph2012@gmail.com

Résumé :

Le virus de l'hépatite C (VHC) est responsable d'une endémie à l'échelle mondiale mais aussi à l'échelle nationale. L'hépatite C évolue dans la majorité des cas vers une hépatite chronique qui est responsables par la suite de cirrhose évoluant au bout de quelques années vers un carcinome hépatocellulaire (cancer du foie).

L'affection par le VHC est pauci symptomatique durant plusieurs décennies ce qui retarde le diagnostic et augmente le risque des complications et de la transmission.

Notre étude se concentrant sur l'aspect épidémiologique de l'hépatite C chronique dans la wilaya de Blida de 2014 à 2017, a révélé la prédominance du sexe masculin (71,1%), de la population âgée (38.84%) et de la toxicomanie (47.37%) comme le mode de contamination dominant chez la population jeune (21-40ans). Le génotype 1(67.31%) sous type 1a (51.43%) est le plus incriminé. On a aussi affirmé l'efficacité du traitement IFN-free « sofosled ».

Nous devons donc nous concentrer davantage sur les catégories de population cités ci-dessus, en mettant en place des programmes de dépistage les ciblant et en sensibilisant les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse afin d'empêcher toute transmission ultérieure.

Mots clés : hépatite C chronique, épidémiologie, diagnostic, Blida.

Abstract:

The hepatitis C virus (HCV) is endemic worldwide, but also nationally. Hepatitis C evolves in most cases to chronic hepatitis which is leads to cirrhosis, evolving after a few years to hepatocellular carcinoma (liver cancer).

HCV disease stays asymptomatic for several decades, delaying diagnosis and increasing the risk of complications and transmission.

Our study focusing on the epidemiological aspect of chronic hepatitis C in the state of Blida from 2014 to 2017, revealed the predominance of males (71.1%), the elderly population (38.84%) and drug addiction (47.37%) as the dominant mode of infection in the young population (21-40 years). Genotype 1(67.31%) subtype 1a (51.43%) was most identified. In addition, mention is made of the effectiveness of treatment IFN-free "sofosled".

Thus we must focus more on those categories of population by installing screening programmes targeting them and spreading awareness among intravenous drug users to stop further transmission.

Key words: Chronic Hepatitis C, epidemiology, diagnosis, Blida.

ملخص :

فيروس الالتهاب الكبدي صنف ج (HCV)، هو فيروس يسبب التهاب وبائي على المستوى العالمي و الوطني. يتطور التهاب الكبد C في الكثير من الحالات إلى التهاب الكبد المزمن، وهو بذاته يؤدي إلى تليف الكبد. هذا الأخير يسبب تسرطن الكبد بعد بضع سنوات من تطوره (سرطان الكبد).

يبقى مرض HCV بدون أعراض لعدة عقود ، مما يؤخر التشخيص ويزيد من مخاطر المضاعفات وانتقال العدوى.

أظهرت دراستنا التي ركزت على الجانب الوبائي للإلتهاب الكبدي الوبائي المزمن في ولاية البليدة من 2014 إلى 2017 ، هيمنة الذكور (71.1%) و السكان المسنين (38.84%) والإدمان على المخدرات (47.37%) كنمط مسيطر على العدوى بين الشباب (21-40 سنة). النمط الجيني 1 (67.31%) من النوع 1أ (51.43%) طغى في دراستنا. بالإضافة إلى ذلك، يتم الإشارة إلى فعالية علاج "sofosled" الخالي من IFN.

و منه يجب أن نركز أكثر على الفئات السكانية المذكورة أعلاه عن طريق تثبيت برامج الفحص التي تستهدفهم ونشر الوعي بين متعاطي المخدرات بالحقن الوريدي لوقف انتقال العدوى.

الكلمات المفتاحية : التهاب الكبد المزمن ج ، علم الأوبئة ، التشخيص ، البليدة.